

urologen.info

Ausgabe 5 • Oktober 2014 • 12. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Urologie

Offene radikale
Prostatektomie =
Behandlungsfehler?

Andrologie

Testosteron kann
entzündlichen Prozessen
entgegenwirken

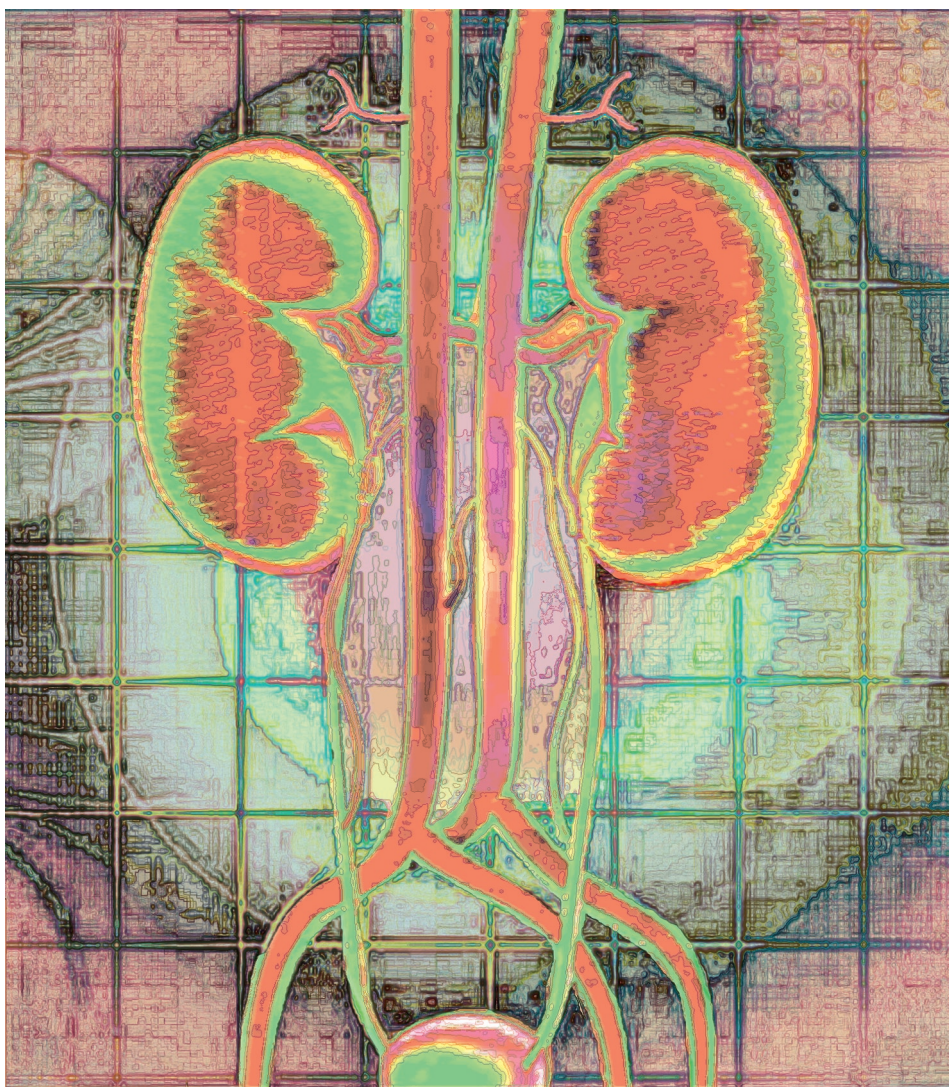
Uro-Onkologie

Langfristige Überlebens-
parameter nach
Brachytherapie

Mit Recht an Ihrer Seite:

Intimes Verhältnis zu
Patienten muss tabu
bleiben

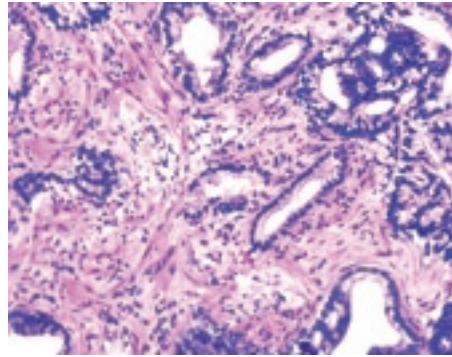
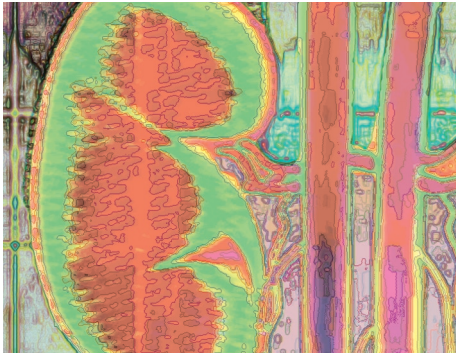
*Berichte vom
66. DGU-Kongress*



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

Nicht lange fackeln – länger brennen!
LEVITRA®
(VARDENAFIL HCl)

Anzeige



URO-ONKOLOGIE

150-161 Blasenkrebs

Klinisches Ergebnis bei Patienten mit nicht muskelinvasivem mikropapillärem Blasenkrebs

Kombinierte Chemo-/Hyperthermietherapie bei nicht muskelinvasivem Blasenkrebs

Prostatakarzinom

Frühe Salvage-Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie

Zielgerichtete fokale Therapie bei organbegrenztem Prostatakrebs

IMPACT Studie: Gezieltes Prostatakrebs-Screening bei Trägern einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation

Active Surveillance bei Prostatakrebs
Zielgerichtete Prostatakrebsbiopsie bringt Epstein-Kriterien auf den Prüfstand

ERG-Expression in Biopsieproben als Marker für erhöhtes Progressionsrisiko

Langfristige Überlebensparameter von PCa-Patienten nach Brachytherapie

Wie effektiv ist die primäre ADT bei lokalisiertem Prostatakrebs?

Venöser Thromboembolismus nach größeren onkologischen Operationen in der Urologie

Nierenzellkarzinom (RCC) mit Tumorthrombus

Einfluss des histologischen Subtyps auf das krebsspezifische Überleben der Patienten

Prostatakarzinom

Assoziation zwischen Prostatavolumen und Tumorpathologie bei radikaler Prostatektomie

Statine bei Prostatakrebs – Einfluss auf PSA-Rezidivrate nach radikaler Prostatektomie

Steht die Vasektomie mit Prostatakrebs im Zusammenhang?

Einflussfaktoren des PSA-Ansprechens auf eine sechsmonatige Testosterontherapie

174

Bericht

Urologische Klinik in Gronau mit neuen OP-Robotern

UROLOGIE

148-149 Offene radikale Prostatektomie = Behandlungsfehler?

ANDROLOGIE

162-165 Testosteron kann entzündlichen Prozessen entgegenwirken

Plötzlicher Herztod und Sexualhormonspiegel

Selbsteinschätzung von Gesundheit und Lebensqualität bei älteren Männern von Sexualhormonen abhängig

Kongressberichte

166-169 Empfehlung für Radium-223 bei Knochenmetastasen in der Erst- und Zweitlinientherapie

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie

172-173 66. DGU-Kongress: Demografischer Wandel als urologische Herausforderung

Aktualisierung der Interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom

178 Jungensprechstunde

Mit Recht an Ihrer Seite

170-171 Intimes Verhältnis zu Patienten muss tabu bleiben

Pharmaforum

173-179 PDE5-Hemmer bei erektiler Dysfunktion: Wirken alle gleich?

mRCC: In der Erstlinientherapie wird der Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib bevorzugt

Hormon- plus Chemotherapie verlängert Überlebenszeit

SWITCH-Studie weist auf ein signifikant längeres Überleben älterer Patienten bei Erstlinienbehandlung mit Sorafenib hin

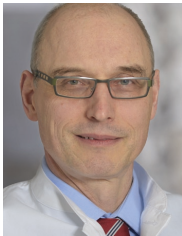
mRCC: In jeder Linie den Klassenbesten wählen

Neutropenien als limitierenden Faktor begrenzen

Impressum

179

Offene radikale Prostatektomie = Behandlungsfehler?



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

Die offene radikale Prostatektomie ist in Deutschland, wie auch in vielen anderen europäischen Ländern, unverändert der häufigste Zugangsweg in der chirurgischen Behandlung des Prostatakarzinoms.

Aktuelle Daten aus der Versorgungsforschung zeigen im Vergleich zwischen der Schnittoperation und der roboterassistierten minimal-invasiven Chirurgie deutlich geringere Komplikations- und Mortalitätsraten für die roboterassistierte Technik. Ergeben sich hieraus Implikationen für den klinischen Alltag?

Die Datenlage

Bereits im Jahre 2012 berichteten Ficarra et al. im European Urology über statistisch signifikante bessere Ergebnisse für die roboterassistierte radikale Prostatektomie im Vergleich zur offenen Chirurgie für die funktionellen Ergebnisse der Kontinenz und Potenz [1, 2]. Hierbei handelte es sich jeweils um Metaanalysen von entsprechenden Studienergebnissen. In einer aktuellen Publikation berichten Liu et al. über die perioperativen Ergebnisse der minimal-invasiven radikalen Prostatektomie im Vergleich zur offenen Prostatektomie [3]. Hier-

bei wurden die Daten aus dem US-nationalen Programm zur Verbesserung der chirurgischen Qualität (National Surgical Quality Improvement Program, NSQIP) ausgewertet.

Das NSQIP ist ein seit 2005 existierendes US-weites Programm mit 258 teilnehmenden Zentren, welches 135 perioperative Variablen bis zu einem Zeitpunkt von 30 Tagen postoperativ erfasst.

Diese Datenbank bezieht sich auf sämtliche chirurgische Leistungen, also nicht nur radikale Prostatektomien. Zwischen 2005 und 2010 wurden über 1,3 Mio. chirurgische Prozeduren erfasst. In einer Auswertung für

Tab.: Perioperative Variablen und Komplikationen

	Minimal-invasive radikale Prostatektomie	Offene radikale Prostatektomie	P-Wert
Gesamt OP-Zeit (min, mean ± SD)	211 min ± 1,31	190 min ± 2,87	<0,0001
Transfusionsrate	1,34 %	21,36 %	<0,0001
Krankenhausaufenthalt (Tage, mean ± SD)	1,81 ± 0,04	3,16 ± 0,09	<0,0001
Komplikation			
Kardiovaskulär (HS, ZVE, MI)	0,37 %	1,09 %	0,01
Respiratorisch (Pneumonie, Beatmung >48h, Reintubation)	0,47 %	0,94 %	0,06
TVT oder LE	0,82 %	1,79 %	0,003
Nierenversagen	0,59 %	0,7 %	0,68
Tiefe Wundinfektion	0,35 %	0,86 %	0,032
Oberflächliche Wundinfektion	1,49 %	5,54 %	0,001
Gesamt Komplikationen	4,98 %	9,04 %	<0,0001
Tod	0,05 %	0,39 %	0,01

HS=Herzstillstand, ZVE=zerebrovaskuläres Ereignis, MI=Myokardinfarkt, TVT=tiefe Beinvenenthrombose, LE=Lungenembolie

(nach Liu JJ, et al. 2013. Urol 82:579-583)

den Zeitraum 2005 bis 2010 konnten 5 319 radikale Prostatektomien identifiziert werden. Bei einem Marktanteil zwischen 75 und 80 % für die minimal-invasive Chirurgie und einem zu vernachlässigenden Anteil von in den USA noch durchgeführten laparoskopischen Eingriffen handelt es sich bei der Auswertung im Wesentlichen um einen Vergleich zwischen der Roboter- und der offenen Chirurgie. In dieser Auswertung entfielen 76 % (n=4 036) der durchgeführten radikalen Prostatektomien auf die minimal-invasive Vorgehensweise.

Bei im Wesentlichen gleichartigen Patientencharakteristika ergaben sich statistisch hoch signifikante Unterschiede in den Komplikationen zwischen den beiden genannten Zugangswegen (Tab.). Zwar war die OP-Zeit in der Gruppe der minimal-invasiven Vorgehensweise länger als in der Gruppe der offenen Chirurgie, für die Faktoren Bluttransfusionen, Krankenhausaufenthalt, Komplikationen und Mortalität ergaben sich aber statistisch deutlich bessere Ergebnisse für die minimal-invasive Vorgehensweise.

Die Qualität der erhobenen Daten ist als sehr hoch anzusehen, da die Erhebung der entsprechenden Parameter nicht durch die jeweilige Abteilung oder den Chirurgen erfolgt, sondern durch speziell hierfür geschulte Kräfte, die unabhängig von den am Behandlungsprozess Beteiligten die Datenerhebung durchführen. In Kombination mit hohen Fallzahlen handelt es sich hierbei also um eine prospektive Arbeit mit dem klaren Nachweis, dass die roboter-assistierte radikale Prostatektomie sicher durchgeführt werden kann und eine signifikant niedrigere perioperative Morbidität und Mortalität aufweist als die offene radikale Prostatektomie.

Klinische Implikationen

In den Anfangsjahren der robotischen Chirurgie und besonders beim Einsatz der Roboterassistenz im Rahmen der radikalen Prostatektomie war die

Datenlage bezüglich eines möglichen Vorteils im Vergleich zur offenen Chirurgie unklar. Inzwischen klärt sich zunehmend die Evidenz. Das Werkzeug (minimal invasiver Operationsroboter da Vinci) stellt einen unabhängigen Faktor für bessere funktionelle Ergebnisse (Erektion und Kontinenz) und für geringere Komplikations- und Mortalitätsraten dar.

Aber: Der Einsatz eines derart komplexen Hightech-Instrumentes erfordert andere Ausbildungs- und Qualitätssicherungsmaßnahmen als die herkömmliche offene Chirurgie. Das Werkzeug Roboter an sich erweist sich in geübten Händen und in entsprechend erfahrenen Zentren als unabhängiger Faktor zur Erreichung besserer Ergebnisse. Dieses kann aber nur durch entsprechende Schulung des operativ-tätigen Urologen, seiner Assistenz und des gesamten anderen Teams erreicht werden. Zusätzlich sind die entsprechend hohen Fallzahlen und ein prospektives Qualitätsmanagement zur Sicherstellung der besseren Ergebnisse erforderlich.

Werden diese Voraussetzungen nicht eingehalten, kann das sehr gute Werkzeug Roboter schnell zu einem gefährlichen Instrument werden. Die Robotertechnik steht zum jetzigen Zeitpunkt in vielen Ländern noch nicht flächendeckend zur Verfügung und es sind nicht genügend geschulte Operateure vorhanden, um alle Patienten versorgen zu können. In den skandinavischen Ländern ist es zwischenzeitlich gelungen die Robotertechnik für die Prostatektomie flächendeckend zu etablieren, weitgehend gilt dies auch für die USA. Für viele andere entwickelte Länder ist dies jedoch nicht der Fall.

Auch in Deutschland haben wir viele sehr gut ausgebildete Chirurgen, die eine offene radikale Prostatektomie in sehr guter Qualität erbringen können. Aber die Finanzierungsfragen in Bezug auf die Investition in die Robotertechnik, verbunden mit den erhöhten Verbrauchsmaterialien und den Wartungskosten sind für viele Krankenhäuser problematisch. Daher ist die

offene radikale Prostatektomie, wie auch in nationalen und internationalen Leitlinien abgebildet, unverändert eine adäquate Möglichkeit der chirurgischen Intervention beim Prostatakarzinom. Unter Kenntnis der aktuellen Literatur, auch aus medico-legalen Erwägungen, sollte der Patient vor einer offenen chirurgischen Intervention darüber informiert werden, dass (in entsprechend erfahrenen Zentren) mit der Roboterchirurgie ein minimal invasives Verfahren zur Verfügung steht, welches geringere Komplikations-, Mortalitäts- und Transfusionsraten aufweist.

Zusammenfassung

Die offene radikale Prostatektomie ist (noch) ein Teil des Behandlungsspektrums beim Prostatakarzinom. Mit der zunehmenden Evidenz der besseren funktionellen Ergebnisse und der geringeren Komplikationsraten für die Roboterchirurgie wird die Bedeutung des roboterassistierten Vorgehens weiter zunehmen und zur Verbreitung dieser Technik beitragen. Es ist davon auszugehen, dass in wenigen Jahren auch in Deutschland die roboterassistierte Prostatektomie die offene Chirurgie als häufigster Eingriff ablösen wird. Eine Aufklärung des Patienten über die verschiedenen Möglichkeiten des chirurgischen Zugangswegs erscheint bereits heute angebracht. ◀

Literatur:

- [1] Ficarra V, et al. 2012. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Potency Rates After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 62:418-430
- [2] Ficarra V, et al. 2012. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 62:405-417
- [3] Liu JJ, et al. 2013. Perioperative Outcomes for Laparoscopic and Robotic Compared With Open Prostatectomy Using the National Surgical Quality Improvement Program (NS-QIP) Database. *Urol* 82:579-583.

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

Klinisches Ergebnis bei Patienten mit nicht muskelinvasivem mikropapillärem Blasenkrebs

Neoplasien mit mikropapillärer Morphologie sind verhältnismäßig seltene Varianten von Tumoren in einer Reihe von Organsystemen. Mikropapilläre Urothelkarzinome der Harnblase gelten als mit sehr aggressivem Verhalten und mit einer schlechten Prognose behaftet. Sie stehen zumeist in Verbindung mit dem herkömmlichen Urothelkarzinom und teilweise auch anderen histologischen Entitäten. Um die Behandlungsoptionen beim nicht muskelinvasiven mikropapillären Blasenkrebs genauer abzugrenzen wurde die klinische Erfahrung aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center aufgearbeitet.

Für die Analyse wurden aus den Institutsakten 36 Fälle von nicht muskelinvasivem Blasenkrebs (cT1 oder darunter) mit mikropapillärer Komponente identifiziert. Bei allen Patienten (n=36) war innerhalb von drei Monaten nach der initialen Diagnosestellung eine transurethrale Resektion von Blasentumoren (TURBT) zum Restaging vorgenommen worden. Während dieser Zeit kam es zu keinem Todesfall.

Initial war in 15 Fällen eine radikale Zystektomie erfolgt, während sich 21 Patienten einer konventionellen Therapie unter-

zogen hatten. Bei der Restaging-TURBT veränderte sich die Rate an T0-Tumoren nicht signifikant.

Die kumulative Inzidenz der krebspezifischen Mortalität betrug fünf Jahre nach der Restaging-TURBT bei den Patienten mit früher radikaler Zystektomie 17 % und bei den konventionell behandelten 25 %. Bei 21 % der früh zystektomierten Patienten und bei 34 % der konservativ behandelten Patienten kam es innerhalb von fünf Jahren zur Metastasierung.

Der Anteil der mikropapillären Komponente betrug bei 22 Patienten 10 % bis

Bei Anwendung geeigneter Auswahlkriterien unter Berücksichtigung patientenbezogener und pathologischer Faktoren resultierte bei konservativer Behandlung von Patienten mit cT1-Blasenkarzinom mit mikropapillärer Komponente keine signifikant höhere krebspezifische Mortalität als bei der frühzeitigen radikalen Zystektomie.

50 % und mehr als 50 % bei acht Patienten – in zwei Fällen war er auf die nicht invasive Tumorkomponente beschränkt. Von ersteren 22 Patienten starben vier mit pN1-Krankheit aus krebsspezifischer Ursache nach median 2,7 Jahren. Der Anteil der papillären Komponente am Blasenkrebs stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit der krebspezifischen Mortalität oder der Metastasierung. *Red. ◀*

Spaliviero M, Dalbagni G, Bochner BH, et al. 2014. Clinical outcome of patients with T1 micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. J Urol 192:702-707.

Kombinierte Chemo-/Hyperthermietherapie bei nicht muskelinvasivem Blasenkrebs

Bei nicht muskelinvasivem Blasenkrebs kommt es bei 61 % aller Patienten trotz adjuvanter Therapie binnen eines Jahres zum Rezidiv. Hierdurch besteht dringender Bedarf für adjuvante Therapien, durch die sich die Rezidivrate reduzieren lässt. In dieser Hinsicht könnte sich auch die kombinierte Chemo- und Hyperthermietherapie (CHT) anbieten. Über diesbezügliche Erfahrungen wird aktuell aus einem niederländischen Zentrum berichtet.

Das für die Analyse zur Verfügung stehende Kollektiv umfasste 160 Patienten mit nicht muskelinvasivem Blasenkrebs, die sich zwischen 2002

und 2013 einer kombinierten Behandlung mit CHT unterzogen hatten. Sie wurden in eine Gruppe mit hoher Rezidivrate (HR: ≥ 2 Rezidive in 24 Monaten) und in eine Gruppe mit den restlichen Patienten (RP) stratifiziert.

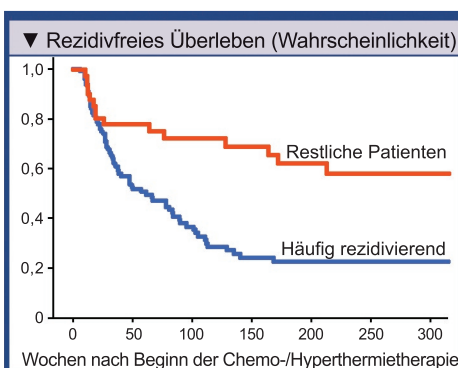
In der Analyse sämtlicher Patienten mit CHT betrug das 2- und 2-Jahre rezidivfreie Überleben (RFS) 60 % bzw. 47 %. Die Patienten der HR-Gruppe kamen auf ein 2-Jahre-RFS von 36 % gegenüber 70 % in der RP-Gruppe (Abb.). Die Wahl des Chemotherapeutikums – Epirubicin oder Mitomycin – hatte keinen signifikanten Einfluss auf das RFS. In sieben Fällen (4,3 %) kam es zur Progression zum muskelinvasiven Karzinom.

Die kombinierte Chemo-/Hyperthermiebehandlung erwies sich bei nicht invasivem Blasenkrebs als effektive Behandlungsoption für Fälle in der die übliche intravesikale Therapie keinen Erfolg zeitigt.

Patienten, bei denen bereits vor Beginn der Chemo-/Hyperthermietherapie vermehrt Rezidive aufgetreten sind, hatten eine deutlich verminderte rezidivfreie Überlebensdauer.

Bei der Behandlung traten häufig Nebenwirkungen auf, die aber zumeist leicht waren und auf den Urogenitaltrakt beschränkt blieben. Unter der Prozedur waren es zumeist Blasenkrämpfe und Blasenschmerzen. Danach waren es Dysurie und Drangsymptome. *Red. ◀*

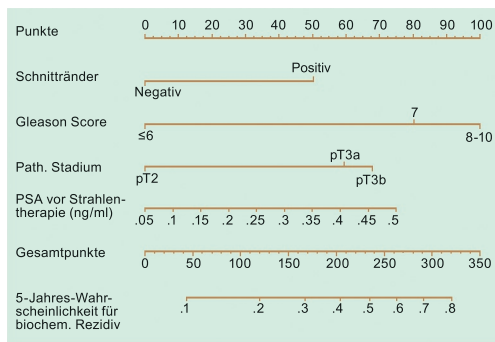
Arends TJH, van der Heijden AG, Witjes JA, 2014. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 192:708-713.



Frühe Salvage-Strahlentherapie bei biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie

Die Salvage-Strahlentherapie ist für Prostatakrebs-Patienten nach radikaler Therapie bei einem biochemischen Rezidiv die empfohlene und einzige kurative Behandlungsoption. In einer Studie mit Patienten aus sieben Zentren in Europa, Kanada und den USA wurde angestrebt, ein Modell zu entwickeln, mit dem sich das Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach früher Salvage-Strahlentherapie voraussagen lässt.

Die Kohorte umfasste 472 nodal-negative Prostatakrebs-Patienten, die nach radikaler Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv (PSA: $\geq 0,2$ ng/ml) erlitten hatten.



Im Mittel dauerte das Follow-up 58 Monate. Insgesamt 73,4 % der Patienten erreichten ein 5-Jahre-Überleben ohne biochemisches Rezidiv. Gesondert nach Tumorstadium pT2, pT3a und pT3b betrugen die Patientenanteile 80,6 %, 65,5 % bzw. 67,0 %. Nach Gleason-Score ≤ 6 , 7 und 8-10 stratifiziert überlebten 85,3 %, 66,6 % bzw. 58,8 % der Männer fünf Jahre ohne biochemisches Rezidiv. Bei negativen und positiven Schnittsträndern waren es entsprechend 78,8 % bzw. 68,2 %.

In der univariaten Analyse erwiesen sich höheres pathologisches Tumorstadium, positive Schnittstränder und ein höherer pathologischer Gleason-Grad als signifikante Prädiktoren für ein biochemisches

Mit früher Salvage-Strahlentherapie wird bei einem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie eine exzellente Krebskontrolle erreicht. Ein neu entwickeltes Nomogramm aus unabhängigen Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv kann helfen, die geeigneten Kandidaten für eine Salvage-Strahlentherapie auszuwählen.

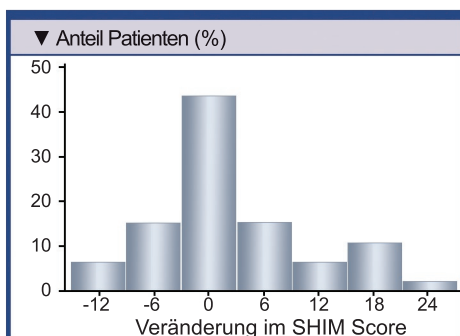
Rezidiv nach früher Salvage-Strahlentherapie. Das bestätigte sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse. Hinzu kam dabei noch ein höherer PSA-Wert vor der Strahlentherapie. Anhand der unabhängigen Prädiktoren wurde ein Nomogramm entwickelt, mit dem das 5-Jahre-Überleben ohne biochemisches Rezidiv nach früher Salvage-Strahlentherapie abgeschätzt werden kann (**Abb.**). Red. ◀

Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, et al. 2014. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Eur Urol 66:479-486.

Zielgerichtete fokale Therapie bei organbegrenztem Prostatakrebs

Die Fokaltherapie bei organbegrenztem Prostatakrebs ist neben Active Surveillance eine Option, um mögliche Überbehandlungen und damit verbundene Komplikationen zu vermeiden. In einer prospektiven Studie mit zweijährigem Follow-up wurden Sicherheit und Effektivität der zielgerichteten fokalen Therapie bei Patienten mit organbegrenztem Prostatakrebs untersucht.

Für die Untersuchung standen 62 Patienten (mittleres Alter: $60,5 \pm 6,8$ Jahre) mit low-risk Prostatakrebs, die sich einer zielgerichteten Fokaltherapie unterzogen, zur Verfügung.



Die minimal invasive Behandlung umfasste die vollständige Ablation aller mit 3D-Biopsie entdeckter Krebsherde unter Erhalt des Sphinkters, des normalen Drüsengewebes und des neurovaskulären Bündels.

Die TRUS-geleiteten Kontrollbiopsien nach einem Jahr waren bei 50 Männern negativ. Während des zweijährigen Follow-up betrug der PSA-Abfall median 3,0 ng/ml. Bei 18 Patienten kam es während des Follow-up zu einem PSA-Anstieg. Die Veränderung des American Urological Association Symptom Score betrug im Mittel -1,5 Punkte. Es wurde keine signi-

Die prospektive Analyse zeigt, dass die fokale Therapie von low-risk Prostatakrebs bei einem sorgsam ausgewählten Patientenkreis eine durchführbare, erfolgreiche Behandlungsoption sein kann.

fikante Veränderung des Sexual Health Inventory for Men (SHIM) Score registriert (**Abb.**). Bei keinem Patienten trat Harninkontinenz auf. Schwergradige Nebenwirkungen kamen nicht vor.

Bei den zwölf Männern mit positiver Kontrollbiopsie nach zwölf Monaten wurde ein Gleason-Score von $3+3=6$ ermittelt. Von ihnen setzten fünf die Behandlung mit Active Surveillance fort und ein Mann unterzog sich einer wiederholten Fokaltherapie. Red. ◀

Barqawi AB, Stoimenova D, Krughoff K, et al. 2014. Targeted focal therapy for the management of organ confined prostate cancer. J Urol 192:749-753.

IMPACT Studie

Gezieltes Prostatakrebs-Screening bei Trägern einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation

Die Ursachen des Prostatakarzinoms sind noch unzureichend bekannt. Andererseits gibt es aber deutliche Hinweise dahingehend, dass erbliche genetische Faktoren das Risiko erhöhen können, an Prostatakrebs zu erkranken. So haben frühere Studien erkennen lassen, dass Mutationen in den Brustkrebsgenen *BRCA1* und *BRCA2* insbesondere für jüngere Männer das Prostatakrebsrisiko signifikant ansteigen lassen. Um bei solchen Hochrisikogruppen das klinische Management von Prostatakrebs zu verbessern, wurden in der europäischen Studie IMPACT (Identification of Men with genetic predisposition to Prostate Cancer: Targeted screening in *BRCA1/2* mutation carriers and controls) Männer für Früherkennungsuntersuchungen auf Prostatakrebs rekrutiert, die aus Familien mit bekannten Keimbahn-Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* stammen. Die Initiative hat es sich zur Aufgabe gemacht, Netzwerke in 23 Ländern – 18 davon in Europa – zu bilden. Aktuell wurden Ergebnisse einer ersten Screening-Runde veröffentlicht.

Im Zeitraum zwischen Oktober 2005 und Februar 2013 wurden aus Familien mit einer *BRCA*-Mutation Männer im Alter von 40 bis 69 Jahren rekrutiert. Von insgesamt 2 481 Teilnehmern (mittleres Alter bei Aufnahme in die Studie: 54 Jahre) waren 791 Träger einer *BRCA1*-Mutation, 531 *BRCA1*-Kontrollen, 731 Träger einer *BRCA2*-Mutation und 428 *BRCA2*-Kontrollen. Als Kontrollen dienten männliche Personen, die auf die in der Familie bekanntermaßen vorkommende *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation negativ getestet worden waren. Ausgeschlossen wurden Männer, die zuvor schon eine Krebserkrankung hatten. In der Kohorte hatten 37 % zumindest einen vorausgegangenen PSA-Test und 27 % der Männer machten Angaben zum Vorkommen von Prostatakrebs bei mindestens einem Blutsverwandten.

Jeder Teilnehmer, bei dem ein PSA-Wert von über 3,0 ng/ml festgestellt wird, erhält das Angebot einer Zehnfachbiopsie der Prostata. Zwei weitere Stanzien werden für Forschungszwecke entnommen.

In der Gesamtkohorte hatten 199 (8 %) ein PSA-Testergebnis >3,0 ng/ml. Sie wurden an einen Urologen zur Besprechung einer Prostatabiopsie überwiesen. Von den Kandidaten ließen 162 die Prozedur durchführen. Bei 59 von ihnen wurde Prostatakrebs entdeckt.

Die Detektionsrate belief sich auf 2,4 % (59 von 2 481). Sie betrug bei den Trägern einer *BRCA1*-Mutation 2,3 % und 1,9 %

bei den *BRCA1*-Kontrollen. Bei den Trägern einer *BRCA2*-Mutation waren es 3,3 % und 1,6 % bei ihren Kontrollen. Bemerkenswerterweise waren in der ersten Screening-Runde der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) bei 4,2 % der Männer Prostatakrebs entdeckt worden. Auch wenn sich eine vergleichende Betrachtung aufzudrängen scheint, ist ein direkter Vergleich von IMPACT mit ERSPC so dennoch nicht zulässig. Die geringere Detektionsrate bei IMPACT erklärt sich im Wesentlichen aus dem signifikant jüngeren Durchschnittsalter der Männer als in ERSPC.

Der positiv prädiktive Wert (PPW) für Prostatabiopsien bei einem PSA-Schwellenwert von 3,0 ng/ml lag in der Gesamtheit biopsierter Männer bei 36 %. Bei den Trägern *BRCA1*-Mutation betrug er 37,5 % gegenüber 23,3 % bei deren Kontrollen, und bei Trägern einer *BRCA2*-Mutation waren es 48 % gegenüber 33,3 % bei den Kontrollen. Damit erreichte der PPW eine doppelt so hohe Vorhersagezuverlässigkeit wie die aus Bevölkerungsscreenings berichteten.

Die IMPACT-Daten lassen keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich des mittleren Alters der Männer bei der Prostatakrebs-Diagnose oder der in diesem Zusammenhang bestimmten PSA-Spiegel erkennen.

Anhand der Nizza-Klassifikation wurde das Stadium von 11 der 18 Tumoren

In der ersten Screening-Runde der IMPACT-Studie wurde nachgewiesen, dass sich bei den für Prostatakrebs genetisch prädisponierten Männern klinisch signifikante Prostatakarzinome mit gezieltem Screening aufspüren lassen. Unter Verwendung des Schwellenwerts >3 ng/ml ergab sich eine relativ niedrige Biopsierate von 8 % und ein hoher positiv prädiktiver Wert.

Auch wenn die ermittelten Differenzen der Detektion zwischen Trägern von Mutationen und den Kontrollen nicht signifikant waren, zeichnet sich insbesondere für Träger einer *BRCA2*-Mutation ein klarer Trend zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms intermediärer oder hoher Risikokategorie ab. Mit dem Anwachsen der Prostatakrebs-Fälle in den nächsten Screening-Runden wird damit gerechnet, dass sich die Unterschiede zwischen genetisch prädisponierten und nicht prädisponierten Männern noch deutlich stärker herausbilden werden.

(61 %) von *BRCA1*-Mutationsträgern als intermediär oder als mit hohem Risiko behaftet eingestuft. Bei den *BRCA1*-Kontrollen waren es 8 von 10 (80 %). Die entsprechenden Einstufungen bei den *BRCA2*-Mutationsträgern waren 17 von 24 (71 %) und bei den Kontrollen 3 von 7 (43 %). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen genetischem Status und dem Risikostatus für die Krankheit. Der PPW für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms intermediärer oder hoher Risikokategorie bei *BRCA2*-Trägern und Kontrollen durch Biopsien ab einem PSA-Spiegel von 3,0 ng/ml betrug 2,38 % bzw. 0,71 %. Zwischen *BRCA1*-Trägern und Kontrollen bestand diesbezüglich kein signifikanter Unterschied. Red. ◀

Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. 2014. Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. Eur Urol 66:489-499.

Active Surveillance bei Prostatakrebs

Zielgerichtete Prostatakrebsbiopsie bringt Epstein-Kriterien auf den Prüfstand

Seit zwei Jahrzehnten dienen vielfach die Epstein-Kriterien zur Auswahl von Prostatakrebs-Patienten, die für Active Surveillance in Frage kommen. Berücksichtigt werden dabei der Gleason-Score (6 oder darunter), die Anzahl positiver Stützen (2 oder weniger) und der Tumoranteil der Stützen (maximal 50 % jeder positiven Stütze). Mit der zielgerichteten Prostatabiopsie lassen sich Tumorherde jedoch sehr viel genauer lokalisieren als mit der konventionellen Biopsie. Ihre Zweckmäßigkeit wurde an Patienten überprüft, die nach Epstein-Kriterien für Active Surveillance geeignet waren.

Das Patientenkollektiv bestand aus 113 Männern, die aufgrund der erfüllten Epstein-Kriterien in das Active-Surveillance-Programm der UCLA (University of California, Los Angeles) aufgenommen worden waren. Sie hatten bei der Prostatabiopsie alle den Gleason-Score 6 und unterzogen sich einer zielgerichteten Bestätigungsbioptie mittels Fusionsbiopsie (multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) kombiniert mit transrektalem Ultraschall).

Die Bestätigungsbioptie wurde innerhalb von median 10 (6-19) Monaten nach der Prostatakrebs-Diagnose durchgeführt. Bei der mpMRT wurden bei 91 Patienten Herde mit unterschiedlichem Verdachtsgrad (median 2 von 5 pro Patient) identifiziert. Die Re-Bioptie ergab bei 38 Männern keinen Prostatakrebs, bei 32 waren die Epstein-Kriterien erfüllt und 41 wurden über diese hinaus reklassifiziert.

Von den Patienten, die über die Epstein-Kriterien hinaus reklassifiziert wur-

Die Re-Bioptie mittels MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie führte bei einem erheblichen Anteil der Patienten mit ursprünglich als low-risk eingestuftem Prostatakarzinom zur Entdeckung von Tumoren, die die Epstein-Kriterien überstiegen.

den, hatten 26 einen Gleason-Grad ≥ 7 und bei 15 mit bestätigtem Gleason-Score 6 lag ein größeres Tumolvolumen vor. Alle der sechs Patienten mit mpMRT-Verdachtsgrad 5 wurden anhand der Fusionsbiopsie reklassifiziert. In den unteren drei mpMRT-Graden waren es 27 % bis 29 % der Männer. Die Patienten mit den Graden 4 und 5 hatten die mehr als dreifache Wahrscheinlichkeit der Reklassifizierung als diejenigen mit Biopsiezielen geringerer Verdachtsgrade. *Red. ◀*

Hu JC, Chang E, Natarajan S, et al. 2014. Targeted prostate biopsy to select men for active surveillance: do the Epstein criteria still apply? J Urol 192:385-390.

Active Surveillance bei Prostatakrebs

ERG-Expression in Biopsieproben als Marker für erhöhtes Progressionsrisiko

Von Biomarkern bei Prostatakrebs wird erwartet, dass sie Behandlungsschemata für Patienten individuell verbessern können. Aktuell wurde geprüft, ob die Expression des ERG-Proteins in Biopsieproben bei Patienten unter Active Surveillance mit dem Progressionsrisiko im Zusammenhang steht.

Die beteiligten 265 Prostatakrebs-Patienten waren in ein Active-Surveillance-Programm integriert. Die ERG-Immunhistochemie wurde mit einem

Ready-to-Use Kit an Paraffin-eingebetteten Proben der Diagnostik-Biopsie durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde die Gesamtprogression (klinische, histopathologische und PSA-Progression; zumindest eine davon eingetreten) festgelegt.

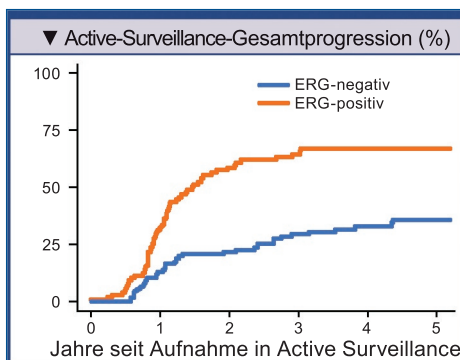
Bei 217 Patienten waren mindestens drei PSA-Bestimmungen, eine Re-Bioptie und die komplette Diagnostik vorgenommen worden. Von diesen Männern waren 96 ERG-positiv und 121 ERG-negativ. Die kumulative Inzidenz der Gesamtprogression war in der ERG-positiven Gruppe signifikant höher als in der ERG-negativen Gruppe (Abb.). Signifikante Erhöhungen wurden bei der histopathologischen und der PSA-Progression

Die Expression von ERG in den Biopsieproben bei der Diagnosestellung von Prostatakrebs-Patienten in einem Active-Surveillance-Programm stand gegenüber ERG-Negativität mit einem etwa dreifach erhöhten Risiko für Krankheitsprogression unabhängig im Zusammenhang.

festgestellt, während für erhöhte klinische Progression nur der Trend bestand.

Die 2-Jahres-Inzidenz der Gesamtprogression unter Active Surveillance betrug in der ERG-negativen Gruppe 21,7 % verglichen mit 58,6 % in der ERG-positiven Gruppe. ERG-Positivität erwies sich in einer Cox-Regression als unabhängiger Prädiktor für Progression unter Active Surveillance. *Red. ◀*

Drimer Berg K, Vainer B, Birkebæk Thomsen F, et al. 2014. ERG protein expression in diagnostic specimens is associated with increased risk of progression during active surveillance for prostate cancer. Eur Urol 66:851-860.



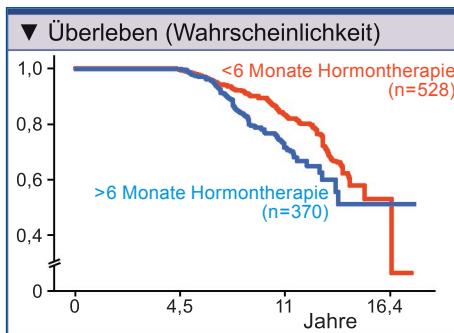
Langfristige Überlebensparameter von Prostatakrebs-Patienten nach Brachytherapie

Bei Prostatakrebs-Patienten, die sich einer Brachytherapie unterzogen haben, wurden Faktoren analysiert, die das 15-jährige krebspezifische- und Gesamtüberleben beeinflussen.

Es wurden 1 669 Prostatakrebs-Patienten im mittleren Alter von 66 Jahren mit T1-T3 Tumoren, die sich einer dauernden Brachytherapie unterzogen im Mittel über 10 Jahre (5-19) nachverfolgt. Über 10 und 15 Jahre waren 89,3 % bzw. 67 % der Patienten frei von einem biochemischen Rezidiv und

98,1 % bzw. 94,1 % verstarben nicht an der Krebskrankheit. In den drei National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Risikogruppen betrugen die krebspezifischen Überlebensraten 96,3 %, 97,5 % bzw. 85,2 %.

Nach zehn Jahren waren 86,8 % und nach 15 Jahren 57 % aller 1 669 Patienten am Leben. Von den zum Zeitpunkt der Analyse verstorbenen 238 Männern war die Todesursache in 201 Fällen eine andere als der Prostatakrebs. In der univariaten Analyse waren höheres Alter, höheres PSA, Gleason-Score, Stadium, Androgen-deprivationstherapie (ADT), Diabetes und Herzkrankheit mit einem verminderten 15-Jahres-Überleben assoziiert. Bei der Cox-Regression waren Alter, ADT, Raucherkarriere, Diabetes, Vorhofflimmern und Emphysem signifikante Kovariate.



Das krebspezifische Überleben von Prostatakrebs-Patienten über 15 Jahre war bei einer Brachytherapie insbesondere bei Hochrisikopatienten sehr vorteilhaft. Bemerkenswert ist, dass eine Hormontherapie länger als sechs Monate mit einem negativen Effekt auf das Gesamtüberleben ohne erkennbarem positivem Effekt auf das krebspezifische Überleben selbst bei jüngeren Patienten assoziiert war.

Patienten in der NCCN-Gruppe 3 hatten bei längerer Hormontherapie ein verkürztes Gesamtüberleben: Nach 10 und 15 Jahren reduzierte sich der Anteil überlebender Patienten von 89,8 % auf 84,2 % bzw. von 60,3 % auf 54,9 %. Bei mehr als sechsmonatiger Hormontherapie war das Überleben signifikant kürzer als bei kürzerer Hormontherapie. Red. ◀

Stone NN, Stock RG, 2014. 15-Year cause specific and all-cause survival following brachytherapy for prostate cancer: negative impact of long-term hormonal therapy. J Urol 192:745-759.

Wie effektiv ist die primäre ADT bei lokalisiertem Prostatakrebs?

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms wird auch als primäre Monotherapie bei Patienten eingesetzt, die sich keiner Prostatektomie oder Strahlentherapie unterziehen. Inwieweit hierbei die spezifische und allgemeine Mortalität beeinflusst wird, ist noch nicht hinreichend bekannt. Aktuell wurde die Gesamtmortalität als primärer Endpunkt einer Analyse gewählt, um mögliche, nicht durch den Krebs verursachte letale Auswirkungen der primären ADT feststellen zu können.

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten der Krebsregister aus drei so genannten „integrated health plans“ der Krankenversicherer ausgewertet. Bei den eingeschlossenen Männern (n=15 170) war zwischen 1995 und 2008 erstmalig ein klinisch lokalisiertes Prostatakarzinom diagnostiziert worden. Sie hatten keinerlei kurative Therapie erhalten und waren bis Dezember 2010 nachbeobachtet worden.

Im ersten Jahr nach der Diagnosestellung war bei 23 % der Patienten eine primäre ADT begonnen worden. Diese Männer waren im Mittel deutlich älter und

hatten insgesamt ungünstigere prognostische Faktoren sowie auch mehr Komorbiditäten als die Patienten ohne primäre ADT. Daher wurden 58 % von ihnen als Hochrisiko-Patienten (AUA-Kriterien) eingestuft gegenüber nur 18 % in der Gruppe ohne primäre ADT.

Das mittlere Follow-up betrug in den Gruppen mit und ohne primäre ADT 54 bzw. 64 Monate. In einem proportionalen Hazardmodell nach Cox stand die primäre ADT im Gesamtkollektiv weder mit der Gesamt- noch mit der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität im Zusammenhang.

Bei den meisten Männern mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom, die keine kurative Therapie erhalten hatten, ließ sich kein positiver Einfluss der primären ADT auf die Mortalität feststellen. Für Männer mit einer risikoreicheren Erkrankung wurde hingegen ein geringer klinischer Vorteil ermittelt.

Bei Subgruppenanalysen korrelierte die primäre ADT nur in der Untergruppe der Männer mit einem hohen Risiko der Krebsprogression positiv mit einer Risikoreduktion der Gesamtmortalität (HR, 0,88; 95%CI 0,78-0,97), nicht aber mit der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität. Kein Einfluss wurde hingegen bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risikoprofil registriert. Red. ◀

Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, et al. 2014. Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 32:1324-1330.

Venöser Thromboembolismus nach größeren onkologischen Operationen in der Urologie

Größere onkologische Operationen bergen für die Patienten das erhebliche Risiko für venösen Thromboembolismus (VTE). Hierin liegt auch die häufigste Ursache für Letalität innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Aktuell wurden Inzidenz und Zeitpunkt sowie Risikofaktoren des VTE gesondert für die stationäre und ambulante Behandlungsphase bei Patienten analysiert, die sich einer größeren onkologischen Operation in der Urologie unterzogen hatten.

Es wurden über die American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)-Datenbank 27 455 Patienten ermittelt, die sich einer radikalen Nephrektomie (n = 4 568), partiellen Nephrektomie (n = 3 084), Nephroureterektomie (n = 890), radikalen Prostatektomie (n = 16 848) jeweils offen oder minimal-invasiv oder einer radikalen Zystektomie (n = 2 065) unterzogen hatten.

Insgesamt traten 391 Fälle mit VTE auf – davon 100 bei Operationen des oberen Harntrakts und 291 bei pelvinen Operationen. Am häufigsten waren Patienten mit einer radikalen Zystektomie innerhalb von 30 Tagen nach der Operation mit

VTE konfrontiert (5,5 %). Die geringste Rate an VTE wurde für minimal invasive radikale und partielle Nephrektomie mit jeweils 0,7 % registriert.

Bei 248 Patienten trat VTE nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auf. Die Inzidenz der in 30 Tagen nach der Operation insgesamt eingetretenen VTE-Ereignisse nach radikaler Prostatektomie war für offene und minimal invasive Operation zwar nicht signifikant unterschiedlich (1,3 % vs. 1,0 %), differierte jedoch bei den Fällen nach der Entlassung signifikant (1,2 % vs. 0,8 %; $p = .028$).

Risikofaktoren für VTE bei pelvinen Operationen waren ein BMI ≥ 30 kg/m², Metastasen zum Zeitpunkt der Operati-

Inzidenz und Zeitpunkt des Auftretens des venösen Thromboembolismus (VTE) waren bei den verschiedenen Operationstypen in der Urologie zwar variabel, doch die Belastung der Patienten durch VTE war durch deren Ereignisse nach der Entlassung aus dem Krankenhaus über alle Typen hinweg erheblich.

Die mit VTE im Zusammenhang stehende Mortalitätsrate sollte Anlass sein, eine verlängerte VTE-Prophylaxedauer zu erwägen.

on und eine Operationsdauer >6 Stunden. Bei Operationen des oberen Harntrakts waren es schwere chronische obstruktive Lungenkrankheit, niedriges präoperatives Serumalbumin (<3,7 g/dl) und Operationsdauer <6 Stunden. *Red. ◀*

Alberts BD, Woldu SL, Weinberg AC, et al. 2014. Venous thromboembolism after major urologic oncology surgery: a focus on the incidence and timing of thromboembolic events after 27,455 operations. *Urology* 799-807.

Nierenzellkarzinom (RCC) mit Tumorthrombus

Einfluss des histologischen Subtyps auf das krebspezifische Überleben der Patienten

Verschiedene prognostische Faktoren für RCC-Patienten mit Tumorthrombus wie der ECOG-Performance Status, der Metastasierungsstatus, sarkomatoide Merkmale und perirenale Fettinvasion wurden bereits untersucht. Aktuell wurde das Spektrum um den histologischen Subtyp des RCC erweitert.

Die Daten für die Analyse wurden von 22 Zentren in den USA und in Europa geliefert. Sie umfassten 1 774 Patienten mit RCC und Vena-cava-Thrombose, die sich einer radikalen

Nephrektomie und Thrombektomie unterzogen haben.

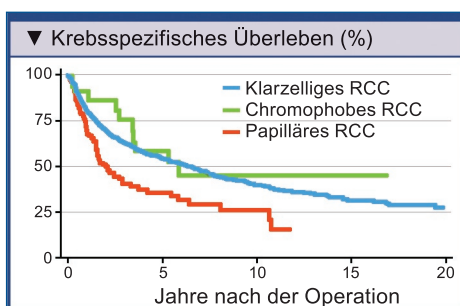
Das mittlere Follow-up betrug 82,5 Monate. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 1 018 Patienten verstorben – davon 712 am RCC. Die Rate des krebspezifischen 5-Jahre-Überlebens für klarzelliges RCC, papilläres RCC und chromophobes RCC wurde mit 54,8 %, 36,8 % bzw. 59,5 % ermittelt (**Abb.**). In der univariaten Analyse war papilläres RCC gegenüber klarzelligem RCC mit signifikant kürzerem krebspezifischem Überleben behaftet.

In der multivariaten Analyse war ein RCC mit papillären Anteilen unabhängiger Prädiktor für verkürztes krebspezi-

In der multiinstitutionellen Fallserie hatten Patienten mit papillärem RCC und Vena-cava-Thrombus, die sich der radikalen Nephrektomie und Tumorthrombektomie unterzogen, ein im Vergleich zu Patienten mit anderen histologischen RCC-Subtypen deutlich ungünstigeres krebspezifisches Überleben.

fisches Überleben. Gleiches galt für perirenale Fettinvasion und die Ausdehnung des Thrombus (Level I–IV). Die jeweils signifikante Assoziation des Ausdehnungsgrads der Thrombose und der Histologie mit dem krebspezifischen Überleben blieb bestehen, wenn die Analyse auf die Patienten mit NOM0-Krankheit beschränkt wurde. *Red. ◀*

Tilki D, Nguyen HG, Dall'Era MA, et al. 2014. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. *Eur Urol* 66:577-583.



Assoziation zwischen Prostataavolumen und Tumorpathologie bei radikaler Prostatektomie

Inwieweit beim Prostatakarzinom (PCa) eine Assoziation zwischen dem Prostataavolumen und pathologischen Parametern wie dem Gleason Score besteht, ist bisher nicht geklärt. Deshalb sollte anhand einer Kohorte Männer mit PCa nach radikaler Prostatektomie (RP) analysiert werden, ob das präoperative Prostataavolumen und pathologische Parameter zum Zeitpunkt des Eingriffs einen Effekt auf das klinische Stadium der Krebserkrankung haben.

Bei 1 756 Männern im medianen Alter von 59 Jahren wurde mit Magnetresonanztomographie (MRT) das Prostataavolumen präoperativ gemessen und die Beziehung zwischen dem Volumen und dem pathologischen Befund nach der RP am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, analysiert.

Der präoperative mediane PSA-Spiegel betrug 5 ng/ml und das präoperative mediane Prostataavolumen 31 ml. Zwischen dem Prostataavolumen und dem Gewicht des Präparats bestand eine signifikante Korrelation. Bei 1 072 Patienten (61 %) betrug das klinische Stadium T1c und bei 904 Patienten (51,1 %) war der Gleason Score ≤ 6 .

Während der RP wurde bei 1 229 Männern (70 %) eine Krebserkrankung höheren Grades festgestellt.

In einer univariaten Analyse erwies sich ein kleineres Prostataavolumen signifikant mit einem hohen Gleason Score, einer extrakapsulären Ausbreitung des Tumors und positiven chirurgischen Rändern assoziiert. Ein größeres Prostataavolumen war signifikant mit einem erhöhten Risiko für die Beteiligung der Lymphknoten verknüpft. Eine nicht signifikante Assoziation fand sich zwischen dem Prostataavolumen und dem Einwachsen des Tumors in die Samenbläschen.

Ferner ließ sich kein signifikanter Zusammen-

Das Prostataavolumen steht in Beziehung zur Aggressivität des Karzinoms, erhöht aber nicht den Vorhersagewert bezüglich der Prognose bei Männern nach einer radikalen Prostatektomie.

Belege dafür, dass die Assoziation vom klinischen Stadium abhängig ist, fanden sich in der Studie nicht. Die retrospektive Auswertung der Daten macht es nicht möglich, die exakten Mechanismen der gefundenen Ergebnisse aufzuklären.

menhang zwischen dem klinischen Stadium und dem Prostataavolumen bei der Vorhersage eines hohen Gleason Scores, der extrakapsulären Ausbreitung, der Beteiligung der Samenbläschen, positiven chirurgischen Rändern oder einer Beteiligung der Lymphknoten ermitteln.

Red. ◀

Hong SK, Poon BY, Sjöberg DD, et al. 2014. Prostate size and adverse pathologic features in men undergoing radical prostatectomy. *Urology* 84:153-157.

Statine bei Prostatakrebs – Einfluss auf die PSA-Rezidivrate nach radikaler Prostatektomie

Um die Hypothese zu überprüfen, wonach Statine den Progress eines Prostatakarzinoms (PCa) verlangsamen können, haben kalifornische Kliniker einen neuen Ansatz gewählt: Erstmals wurden Statin-naïve Patienten mit und ohne Lipidsenker-Medikation nach radikaler Prostatektomie hinsichtlich der biochemischen Rezidivrate verglichen.

Bisherige Studien lieferten widersprüchliche Ergebnisse: Von fünf Meta-Analysen ergaben vier einen Null-Effekt von Statinen auf das PCa-Gesamtrisiko. Die umfangreichste und jüngste Analyse zeigte einen signifikanten protektiven Effekt mit einer um 7 % verminderten Inzidenz. In zwei Meta-Analysen, die fortgeschrittene Fälle differenzierten, fand sich ein um 20 % bzw. 23 % vermindertes Risiko. Von drei Meta-Analysen, die den Statin-Gebrauch nach radikaler Prostatektomie untersuchten, ergaben zwei einen Null-Effekt und eine ein um 32 % vermindertes Risiko für biochemische Rezidive nach Strahlentherapie.

Die Basis für die jüngste Analyse bildeten 1 146 Patienten nach radikaler Prostat-

ektomie, die in fünf Kliniken in Kalifornien behandelt wurden. Aus den Datensätzen wurden 400 Patienten, die im Anschluss Statine erhalten hatten, mit 746 verglichen, die keine Lipidsenker verschrieben bekamen. Ein biochemisches Rezidiv – der primäre Endpunkt – war als einmaliger PSA-Wert $>0,2$ ng/ml oder eine zweimalige konsekutive Messung von $>0,2$ ng/ml oder eine Sekundärbehandlung wegen detektierbarem postoperativem PSA definiert.

Insgesamt traten bei 35 % des Gesamtkollektivs Rezidive auf: In der Statin-Gruppe waren es 16 %, in der Vergleichsgruppe 45 %. Das entspricht einer signifikanten Reduktion um 36 % (HR 0,64, 95% CI, 0,47-0,87, $p=0,004$). Bei der Analyse wurde auf demographische, klinische (PSA präopera-

Radikal prostatektomierte amerikanische Patienten weißer Hautfarbe hatten bei postoperativer Einnahme von Statinen ein signifikant reduziertes biochemisches Rezidivrisiko.

tiv) und pathologische (Gleason-Score, extrakapsuläre Ausdehnung, positive Ränder, etc.) Charakteristika adjustiert. Der protektive Effekt blieb auch nach Korrekturen für die präoperativen Cholesterinspiegel erhalten. Er war bei aggressiven Karzinomen am stärksten ausgeprägt und scheint mit der ethnischen Herkunft korreliert zu sein. In der Sekundäranalyse war der schützende Effekt nur bei weißen Amerikanern, nicht aber bei afroamerikanischen Patienten signifikant.

Red. ◀

Allott EH, Howard LE, Cooperberg MR, et al. 2014. Postoperative statin use and risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *BJU Int* 114:661-666.

Steht die Vasektomie mit Prostatakrebs im Zusammenhang?

Angaben zur Verbindung zwischen Vasektomie und dem Risiko für Prostatakrebs sind widersprüchlich. In einer prospektiven Studie mit langem Follow-up wurde der Zusammenhang mit dem Schwerpunkt auf fortgeschrittenem und letalem Prostatakrebs unter Berücksichtigung verschiedener Störfaktoren analysiert.

Von 49 405 Männern der amerikanischen Health Professionals Follow-Up Study (Baseline-Alter 40 bis 75 Jahre im Jahr 1986), die für die aktuelle Analyse herangezogen wurden, hatten sich 12 321 (25 %) einer Vasektomie unterzogen. Diese Männer gaben häufiger als den nicht vasktomierten an, sich auf PSA testen zu lassen.

Während 24 Jahren Follow-up traten 6 023 Fälle von Prostatakrebs auf. Davon waren 732 high-grade und 811 Erkrankungen verliefen letal. In der multivariaten Analyse betrug das relative Risiko (RR) für Prostatakrebs gegenüber den nicht vasktomierten Teilnehmern 1,10 (95% CI, 1,04-1,17). Für die Männer der Vasektomie-Gruppe bestand allerdings ein weiter erhöhtes Risiko für letalen Prostata-

krebs (RR, 1,19; 95% CI, 1,00-1,43) und fortgeschrittene Krankheit (RR, 1,20; 95% CI, 1,03-1,40).

Da PSA-Tests mit vermehrten Prostatakrebs-Diagnosen im Zusammenhang stehen, könnten sie für die Assoziation von Vasektomie und Prostatakrebs einen wesentlichen Störfaktor darstellen. Diesbezüglich wurde eine Subkohorte von Männern mit regelmäßigem PSA-Screening (n=19 901), von denen 27 % bis zum Jahr 2000 vasktomiert waren, gesondert analysiert: Zwischen 1996 und 2010 traten 1 665 Fälle von Prostatakrebs auf. Darunter waren 179 hochgradige und 127 letale Fälle. Das Risiko für letalen Prostatakrebs war bei den vasktomierten Männern 56 % höher als bei den nicht vasktomierten. Die Inzidenzen der ge-

Die Analyse mit 49 405 Männern der Health Professionals Follow-Up Study unterstützt die Annahme, dass Vasektomie mit dem Auftreten von letalem Prostatakrebs im Zusammenhang steht.

Die statistischen Korrekturen unter Berücksichtigung zahlreicher Störvariablen schließen einen Selektionsbias weitgehend aus. Auch die Vermischung mit Effekten einer Infektion oder der Krebstherapie scheinen nicht vorzuliegen. Auch wenn die Vasektomie unter deutschen Männern wesentlich weniger populär ist als bei Amerikanern, lassen sich hierzulande pro Jahr ca. 30 000 Männer sterilisieren.

samten Fälle und der low-grade sowie lokalisierten Fälle an Prostatakrebs wiesen hingegen keine Unterschiede auf.

Red. ◀

Siddiqui MM, Wilson KM, Epstein MM, et al. 2014. Vasectomy and risk of aggressive prostate cancer: a 24-year follow-up study. J Clin Oncol 32: 3033-3038.

Einflussfaktoren des PSA-Ansprechens auf eine sechsmonatige Testosterontherapie

Da Wachstum und Funktion der Prostata von Androgen abhängig sind, kann der Anstieg des PSA-Spiegels unter einer Therapie mit Testosteron zu nicht erforderlichen Untersuchungen der Prostata Anlass geben. Insofern ist es wichtig die Faktoren zu kennen, durch die Veränderungen des PSA-Spiegels unter einer Testosteronsubstitution beeinflusst werden. Diese wurden in einer sechsmonatigen Placebo-kontrollierten Studie mit Testosteron-Gel untersucht.

Die Untersuchung wurde mit 274 Männern (Baseline-Testosteron <3,0 ng/ml, PSA ≤2,5 ng/ml) durchgeführt, die im Verhältnis 6:1 mit 1,62 %igen Testosteron-Gel oder Placebo behandelt wurden. Bei den Männern der Behandlungsgruppe stieg der Testosteronspiegel im Mittel um 2,52 ng/ml und in der Placebo-Gruppe um 0,29 ng/ml.

Von 209 Männern lagen nach der Baseline-Bestimmung weitere PSA-Messungen vor. Bei ihnen wurde eine Erhöhung des PSA-Spiegels im Mittel um 0,1 ng/ml auf einen Mittelwert von 1,0±0,8 registriert. In der Placebo-Gruppe sank der PSA-Spie-

gel im Mittel um 0,1 ng/ml. In 55 Fällen stieg der PSA-Spiegel über die sechsmonatige Beobachtungsperiode ≥0,3 ng/ml an. Diese Männer waren signifikant älter (58,5 vs. 51,8 Jahre) und hatten zu Baseline einen signifikant niedrigeren PSA-Wert (2,12 vs. 2,57 ng/ml) als die 154 Männer mit geringerem PSA-Anstieg sowie gleichbleibendem oder verringertem PSA-Spiegel. Bei 69 von 209 Männern sank der PSA-Spiegel im Verlauf der sechsmonatigen Behandlung. Diese Männer hatten ein mittleres Alter von 51,6±9,2 Jahren und einen Baseline-Testosteronspiegel von 2,80±1,33 ng/ml.

Die Behandlung hypogonadaler Männer mit Testosteron-Gel war mit einer geringfügigen Erhöhung des PSA-Spiegels verbunden – im Mittel um 0,1 ng/ml. In der Placebo-Gruppe sank der PSA-Spiegel hingegen im Mittel um 0,1 ng/ml.

Von den 234 aktiv behandelten Männern setzten 17 die Therapie aufgrund des angestiegenen PSA-Spiegels ab. Bei zehn Patienten zeigten zwei PSA-Bestimmungen eine Erhöhung um >0,75 ng/ml und bei sieben Männern lag der Durchschnitt beider PSA-Werte >0,75 ng/ml. In keinem Fall, in dem die Kriterien zur Beendigung der Therapie erfüllt waren, wurde Prostatakrebs diagnostiziert.

Red. ◀

Morgentaler A, Benesh JA, Denes BS, et al. 2014. Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months. J Sex Med [Epub ahead of print].

Testosteron kann entzündlichen Prozessen entgegenwirken

Neben den seit alters her bekannten Entzündungszeichen Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa war aufgefallen, dass Männer deutlich seltener an entzündlichen und allergischen Erkrankungen leiden als Frauen. Rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte oder Asthma trifft mehrheitlich Frauen (Abb. 1). Folgerichtig wurde postuliert, Testosteron wirkt entzündungshemmend und Estradiol entzündungsfördernd. Nur über etwaige Mechanismen herrschte lange Zeit Unkenntnis. Experimentelle Forscher sind dem Verständnis, wie männliche Sexualhormone entzündlichen Prozessen entgegenwirken können, in den letzten Jahre entscheidend näher gekommen (Nach Vortrag von Prof. Dr. Oliver Werz, Jena [1]):

Leukotriene sind proinflammatorische Mediatoren, deren Bildung aus Arachidonsäure unter der katalytischen Wirkung von 5-Lipoxygenase (5-LO) in Verbindung mit einem unterschiedlichen Aktivierungsstatus der extrazellulären Signal-regulierten Kinasen (ERKs) stattfindet [3]. Letztere bedarf hierfür der Translokierung aus dem Zytoplasma in den Zellkern.

Die Bildung der 5-LO-Produkte Leukotrien B₄ und 5-H(P)ETE (5-Hydroxyperoxyarachidonsäure) war in Vollblut von Männern nach Stimulierung mit 5-LO-Aktivierungsprotein (FLAP) deutlich geringer als bei gleicher Behandlung des Bluts von Frauen. Wurde den Inkubationslösungen Dihydrotestosteron (DHT) zugegeben, änderte sich bei den Männern nichts und bei den Frauen sank die Bildung der 5-LO-Produkte auf männliches Niveau (Abb. 2). Daraus wird geschlossen, dass die stimulierten Blutzellen von Männern aufgrund höherer Testosteronspiegel weniger inflammatorische Leukotriene produzieren.

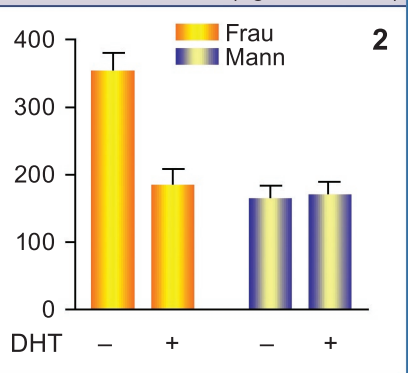
Als hauptsächliche Produzenten der 5-LO-Produkte im Blut wurden neutrophile Granulozyten identifiziert. Isolierten Populationen von Neutrophilen wurden in vitro ebenfalls aktiviert. Die Bildung von Leukotrien B₄ und 5-H(P)ETE in neutrophilen Granulozyten aus dem Blut von Frauen war signifikant höher als in denen aus dem Blut von Männern. Ferner wurde gezeigt, dass die ERK-Aktivierung durch Androgene in Monozyten die Aktivität der Phospholipase D supprimiert, was aufgrund des Mangels an Diacylglycerinen zu verringerter Bildung der 5-LO-Produkte führt [4].

In-vivo-Modell für geschlechtsspezifische Unterschiede der Leukotrien-Synthese

An einem In-vivo-Modell für Entzündung (Zymosan-induzierte Peritonitis bei Mäusen) wurde aktuell der Nachweis für die geschlechtsspezifische Leukotrien-Synthese und damit im Zusammenhang stehende Entzündungsprozesse im lebenden

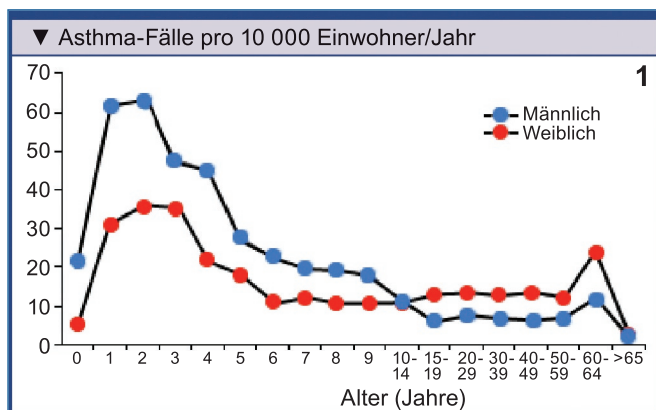
Organismus erbracht [5]. Es wurde eine unterschiedliche Lokalisation von 5-LO in subzellulären Kompartimenten in den peritonealen Makrophagen aus männlichen und weiblichen Mäusen gefunden. Zudem bestanden Unterschiede in der vaskulären Permeabilität und der Rekrutierung von Neutrophilen in die Peritonealhöhle. Weibliche Mäuse sprachen deutlicher an, so dass

▼ 5-LO-Produkte (ng/ml Plasma)



Testosteron verhilft Männern durch Drosselung der Bildung proinflammatorischer Substanzen zu einem gewissen Schutz vor Entzündungskrankheiten.

Die Suppression von Leukotrienen ist sicher einer der Mechanismen, über die Androgene einen nützlichen Effekt bei Asthma und Autoimmunkrankheiten vermitteln. Andererseits kann die Fähigkeit zu vermehrter Bildung von Leukotrienen auch Vorteile haben. Diese stärken die Mikrobenabwehr. Das zeigt sich in einer verbesserten Widerstandskraft gegen bakterielle Infektionen der Lunge bei Frauen.



im Exsudat des Peritoneums größere Mengen an Leukotrien C₄ und Leukotrien B₄ als bei männlichen Versuchstieren enthalten waren. In orchietomierten Mäuserichen war die Produktion von Leukotrienen in peritonealen Makrophagen deutlich erhöht.

Red. ◀

[1] Werz O: „Testosteron und seine Bedeutung bei entzündlichen Prozessen“ Vortrag beim Symposium „Testosteron – das Hormon mit vielen Facetten“ der Jenapharm GmbH & Co. KG am 19.09.2014 anlässlich der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie e.V. in Gießen.

[2] Osman M, 2003. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. Arch Dis Child 88:587-590.

[3] Pergola C, Dodt G, Rossi A, et al. 2008. ERK-mediated regulation of leukotriene biosynthesis by androgens: A molecular basis for gender differences in inflammation and asthma. PNAS 105:19881-19886.

[4] Rossi A, Pergola C, Pace S, et al. 2014. In vivo sex differences in leukotriene biosynthesis in zymosan-induced peritonitis. Pharmacol Res 87:1-7.

Selbsteinschätzung von Gesundheit und Lebensqualität bei älteren Männern von Sexualhormonen abhängig

Mit zunehmendem Alter bleibt eine Verschlechterung des generellen Gesundheitszustands im Allgemeinen nicht aus. Individuell unterschiedlicher Leidensdruck spiegelt sich insbesondere in der der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Es besteht allerdings bislang keine Klarheit darüber, inwieweit diese Messgrößen für Gesundheit und Wohlbefinden mit Sexualhormonen im Zusammenhang stehen. In einer australischen Studie sollten diesbezüglich die Beziehungen bei älteren Männern auf Querschnittsebene und longitudinal bevölkerungsbasiert untersucht werden. Dem wurde die Hypothese zugrunde gelegt, dass reproduktive Hormone wie insbesondere Testosteron bei älteren Männern nicht kausal mit Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustands im Zusammenhang stehen.

Die longitudinale Beobachtungsstudie wurde mit Männern, die selbstständig im eigenen Haushalt lebten und mindestens 70 Jahre alt waren, ohne weitere Ein- und Ausschlusskriterien in New South Wales, Australien, durchgeführt. Die Baseline-Studienpopulation bestand aus 1 637 Männern, von denen 1 316 zum zweijährigen Follow-up wiederkehrten. Gesamttestosteron, Estradiol und Estron wurden mit Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie be-

stimmt. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des selbst eingeschätzten Gesundheitszustands erfolgten mittels der Kurzform des standardisierten Health Survey (SF 12).

Bei den Baseline-Bestimmungen war der mittlere körperliche SF-12-Summen-score (Physical Composite SF-12 Score) bei Männern mit Spiegeln in den höheren Quartilen an Androgenen und Estron höher als bei denen in der untersten Quartile (Abb. 1). Für Testosteron und Estron be-

Bei niedrigen Spiegeln an Testosteron und Estron im Serum schätzten ältere Männer ihren Gesundheitszustand selbst schlechter ein als bei physiologisch höheren Spiegeln. Ein niedriger Spiegel an freiem Testosteron wie auch ein niedriger Serum-Estronspiegel, nicht aber ein niedriger Spiegel an Gesamttestosteron, wiesen auf eine sich im Laufe der Zeit schlechter werdende Einschätzung der Gesundheit hin. Daraus lässt sich schließen, dass Testosteron zwar ein Biomarker für schlechte allgemeine Gesundheit ist, nicht aber direkt mit deren Ursache im Zusammenhang steht.

standen bei der physischen Komponente ein signifikanter Unterschied zwischen dem Score in der höchsten und untersten Quartile (Testosteron: 50,0 versus 46,2; $p < 0,001$). Für das freie Testosteron wurde eine vergleichbare Abhängigkeit ermittelt. Zwischen dem Mental Composite SF-12 Score und Spiegeln an Reproduktionshormonen bestanden keine statistisch signifikanten Assoziationen (Abb. 2).

Von 966 Männern, die ihre Gesundheit zu Baseline als gut oder sogar exzellent eingestuft hatten, blieben 822 (85 %) auch beim Follow-up nach zwei Jahren bei dieser Einschätzung. Von den Sexualhormonen standen nur das freie Testosteron und Estron signifikant mit schlechterer Einschätzung der Gesundheit im Zusammenhang. Allerdings verlor sich für das freie Testosteron die statistische Signifikanz in multivariater Analyse mit Berücksichtigung von Komorbiditäten. In der multivariaten Analyse betrug das Odds Ratio für eine verschlechterte Einschätzung der Gesundheitszustandes zwischen der untersten und obersten Quartile des Estronspiegels 1,84.

Red. ◀

Hsu B, Cumming RG, Blyth FM, et al. 2014. Longitudinal and cross-sectional relationships of circulating reproductive hormone levels to self-rated health and health-related quality of life in community-dwelling older men. J Clin Endocrinol Metab 99:1638-1647.

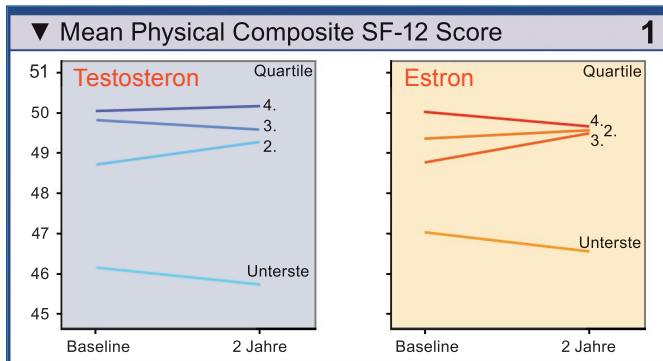


Abb. 1: Der von den Teilnehmern anhand der Kurzform des Health Survey (SF-12) eingestufte physische Gesundheitszustand stand im Zusammenhang mit den Spiegeln an Gesamttestosteron und Estron wie auch freiem Testosteron (nicht dargestellt). Ein niedriger Estron-, nicht aber ein niedriger Gesamttestosteronspiegel war mit einer sich verschlechternden Einschätzung der Gesundheit assoziiert.

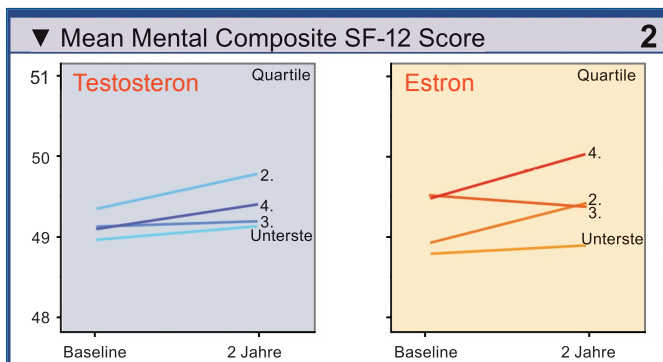


Abb. 2: Der von den Teilnehmern anhand der Kurzform des Health Survey (SF-12) eingestufte mentale Gesundheitszustand stand nicht signifikant im Zusammenhang mit den Spiegeln an Gesamttestosteron und Estron.

Sexualhormonspiegel bei Patienten mit plötzlichem Herztod

Es wird gemeinhin davon ausgegangen, dass Sexualhormone einen signifikanten Einfluss auf die Pathophysiologie kardiovaskulärer Krankheiten ausüben. Zudem ist allgemein anerkannt, dass es ausgeprägte geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten des plötzlichen Herztodes (PHT) gibt. Diesbezüglich wurde der Zusammenhang zwischen Testosteron- wie auch Estradiolspiegeln und PHT bei Männern und Frauen untersucht.

Der plötzlich und unerwartet eingetretene Tod kardialer Ursache ist für etwa 50 % der kardiovaskulären Mortalität verantwortlich. Die Ursache dafür, dass Frauen seltener als Männer von PHT betroffen sind, wird seit jeher den endogenen Sexualhormonen zugeschrieben, ohne dass deren Rolle dabei exakt aufgeklärt ist.

Die laufende Oregon Sudden Unexpected Death Studie wird von amerikanischen und schwedischen Kardiologen durchgeführt. Hierfür wurden Sexualhormonspiegel, die bei PHT-Ereignissen bestimmt worden sind (bislang n=149, Alter: 64,1±11,7

Jahre; 73,2 % Männer), mit denen von gematchten Kontrollprobanden (n=149, Alter: 64,2±11,6 Jahre) verglichen.

Bei den männlichen PHT-Fällen wurde ein signifikant niedrigerer Testosteronspiegel ermittelt als bei den Kontrollen (4,4 vs. 5,4 ng/ml; **Abb.**). Zugleich lag der Testosteronspiegel bei den Fällen zu einem höheren Anteil als bei den Kontrollen in der untersten Quartile (40 % vs. 25 %). In der multivariaten Analyse mit Berücksichtigung des Alters und von Diabetes war ein hoher Testosteronspiegel bei Männern mit einem erniedrigten PHT-Risiko assoziiert.

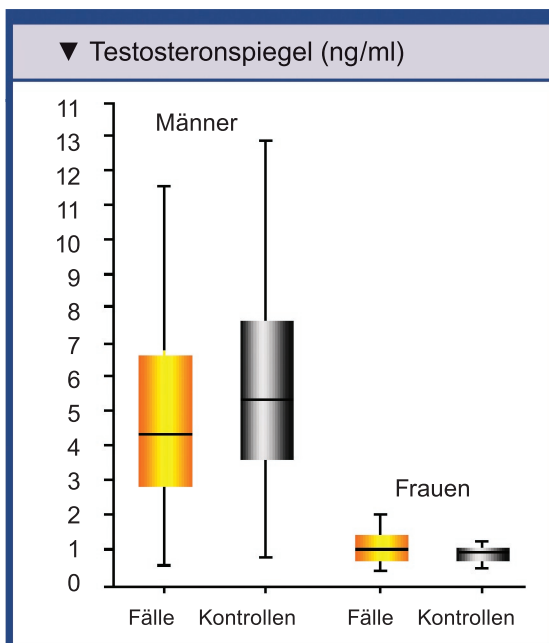
Bei Männern und Frauen mit plötzlichem Herztod fanden sich verglichen mit Kontrollprobanden/Kontrollprobandinnen niedrigere bzw. leicht erhöhte Testosteronspiegel.

Höhere Estradiolspiegel waren unabhängig vom Geschlecht deutlich mit einem erhöhten PHT-Risiko assoziiert. Die Gewinnung von Blutproben bei einem PHT-Ereignis ist nicht in jedem Fall möglich, so dass nur eine Untergruppe von PHT-Fällen berücksichtigt werden konnte. Ob sich die Hormonspiegel während eines PHT-Ereignisses verändern, wurde in einem Tiermodell untersucht. Dabei wurde keine Beeinflussung der Sexualhormonspiegel durch einen Herzstillstand registriert.

Bei den Frauen hatten die PHT-Fälle höhere Testosteronspiegel als die Kontrollprobandinnen (1,03 vs. 0,90 ng/ml; **Abb.**). Ein Testosteronspiegel >0,90 ng/ml wurde bei 67,5 % der Fälle gegenüber 48,8 % bei den Kontrollprobandinnen gemessen. Bei Frauen bestand in der multivariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel und dem PHT-Risiko.

Der Estradiolspiegel lag bei den Fällen signifikant höher als bei den Kontrollen – sowohl bei Frauen (54,5 pg/ml versus 36 pg/ml) als auch bei Männern (68 pg/ml versus 52 pg/ml). Aus der multivariaten Analyse geht hervor, dass sich bei den Männern die Wahrscheinlichkeit eines PHT mit jeder höheren Quartile verdoppelte und bei den Frauen sogar mehr als verdreifachte. *Red. ◀*

Narayanan K, Havmoeller R, Reinier K, et al. 2014. Sex hormone levels in patients with sudden cardiac arrest. *Heart Rhythm* 2014 Aug 23, doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.031 [Epub ahead of print].



Boxplot der Verteilung der Spiegel an Gesamttestosteron bei den Fällen mit plötzlichem Herztod (PHT) und den Kontrollen.

Bei den männlichen PHT-Fällen wurde ein signifikant niedrigerer Testosteronspiegel ermittelt als bei den Kontrollen

Bei Frauen bestand in der multivariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen Testosteronspiegel und PHT-Risiko.

Anzeige

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) mit Knochenmetastasen

Aktualisierte S3-Leitlinie empfiehlt Radium-223 bei Knochenmetastasen in der Erst- und Zweitlinientherapie

Radium-223 ist eine neue Therapieoption für Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen. Vor kurzem wurde das Radiopharmazeutikum in die aktualisierte Konsultationsfassung der S3 Leitlinie Prostatakarzinom mit dem Empfehlungsgrad A und dem Evidenzlevel 1+ aufgenommen [1]. Die Empfehlung basiert auf der zulassungsrelevanten ALSYMPCA-Studie, die den eindeutigen Nutzen der Therapie mit Radium-223-dichlorid bei Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte Viszeralmetastasen beim primären und allen sekundären Endpunkten gegenüber Placebo bestätigt [2].

Hoher Empfehlungsgrad in der Erst- und Zweitlinie unabhängig von vorangegangener oder nachfolgender Chemotherapie

Demnach soll Radium-223 (Xofigo®) Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, progredienter, symptomatischer Erkrankung und gutem Allgemeinzustand bei ossärer Metastasierung als Erstlinientherapie angeboten werden. Gleiches gilt für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand bei ossärer Metastasierung auch in der Zweitlinientherapie nach Chemotherapie mit Docetaxel. Das Radionuklid wird wie Calcium in neu-

gebildete Knochensubstanz insbesondere in und um Bereiche von Knochenmetastasen eingebaut, wo die emittierte Alpha-Strahlung benachbarte Tumorzellen durch Doppelstrangbrüche in der DNA zerstören kann [3]. Damit ist der hohe Empfehlungsgrad in der Erst- sowie Zweitlinie unabhängig von vorangegangener oder nachfolgender Chemotherapie.

Signifikanter Überlebensvorteil unter Radium-223

Grundlage für die Zulassung von Radium-223 war die randomisierte, doppelblinde Studie ALSYMPCA, an der 921 Patienten mit CRPC und zwei oder mehr symptomatischen Knochenmetastasen, aber ohne bekannte viszerale Metastasen teilgenommen haben [2]. Die Therapie mit Radium-223 plus BSC (Best Supportive Care) verlängerte gegenüber Placebo plus BSC das Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) signifikant um 3,6 Monate (Abb.) und verringerte das Sterberisiko um 30 %, erläuterte Prof. Axel Heidenreich (Aachen) auf dem DGU-Symposium in Düsseldorf.

In der Studie konnte auch die Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelett-bezogenen Ereignis (SSE) durch Radium-223 im Vergleich zu Placebo signifikant um 5,8 Monate verlängert werden.

Die Studienteilnehmer im Radium-223-Arm

verzeichneten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität mit einer Erhöhung des FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) Gesamtscore von über 10 Punkten (25 % vs. 16 % unter Placebo). Dazu betonte Heidenreich: „Bei der Therapie mit Radium-223 bleibt die Lebensqualität länger erhalten“.

Den Daten zufolge verringerte Radium-223 im Vergleich zu Placebo die Knochenschmerzen und den Einsatz von Opioiden signifikant. Weniger Patienten im Radium-223-Arm berichte-

ten über Knochenschmerzen als in der Placebo-Gruppe (50 % vs. 62 %). Auch war die mediane Zeit bis zu einer initialen Medikation mit Opioiden unter Radium-223 signifikant länger; die Risikoreduktion betrug 38 % gegenüber Placebo.

Langzeit-Daten bestätigen Sicherheit

Eine aktuelle Auswertung zur Langzeitbeobachtung der Radium-223-dichlorid Therapie bestätigte das günstige Sicherheitsprofil der ALSYMPCA-Studie über einen Beobachtungszeitraum von 1,5 Jahren nach der letzten Injektion [4]. Es traten keine neuen Sicherheitsbedenken auf: Unerwünschte, behandlungsbedingte Ereignisse traten während des Langzeit-Follow-Up mit median 10,4 Monaten Beobachtungsdauer bei 6 % der mit Radium-223-dichlorid behandelten Patienten sowie bei 5 % der Placebo-Patienten (mediane Beobachtungsdauer 7,6 Monate) auf. Die Inzidenz von Myelosuppression bleibt in der Follow-Up-Periode nach 1,5 Jahren niedrig. Die Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse lag in der ALSYMPCA-Studie unter der Studienmedikation etwa auf Placebo-Niveau (alle Grade: 93 % vs. 96 % unter Placebo). „Die Verträglichkeit der Therapie mit Radium-223-dichlorid hat sich ebenso in der Praxis bewiesen“, betonte Heidenreich. *rha* ◀

Quelle: DGU-Symposium: „Xofigo® und Nexavar® – auf Prostata und Nieren geprüft“ am 3. Oktober 2014 in Düsseldorf. Veranstalter: Bayer HealthCare.

[1] Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 2.2, Aktualisierung 2014: Konsultationsfassung.

[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.

[3] Bruland OS, et al. 2006. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? Clin Cancer Res 12: 6250s-6257s.

[4] Parker C, et al. 2014. 1.5-Year posttreatment follow-up of radium-223 dichloride safety in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA study; ASCO 2014 #5070.

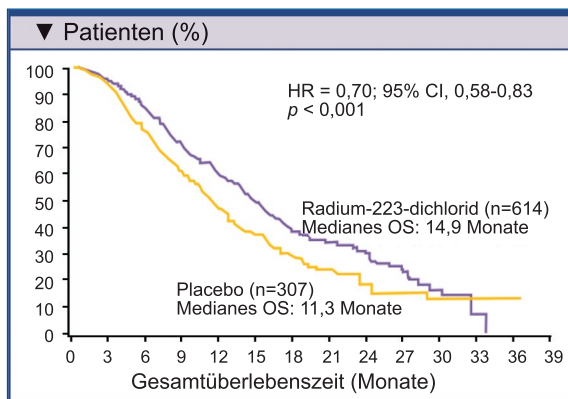


Abb.: Das Gesamtüberleben (OS) in der ALSYMPCA-Studie bei insgesamt 921 Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen [2].

Früherkennung für Männer ab 45 Jahren Interdisziplinäre S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom aktualisiert

Mit Abstand bleibt Prostatakrebs in Deutschland die häufigste bösartige Tumorerkrankung bei Männern. Entsprechend hoch sind die Erwartungen an Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms – nicht nur bei

Betroffenen, sondern mit Blick auf Folgen und Kosten auch seitens des Gesundheitssystems insgesamt. Überdiagnose und Übertherapie sollen vermieden werden, zugleich dürfen Neuerkrankungen nicht zu spät entdeckt werden. Um diesen Anforderungen gerecht zu bleiben,

hat die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) die S3-Leitlinie „Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien“ abermals aktualisiert. Leitlinienkoordinator Prof. Dr. Manfred Wirth (Dresden): „Orientiert an der wissenschaftlichen Evidenz handelt es sich um ein Update der wichtigsten Fragen dieser ‚living guideline‘.“

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom soll Männer und Ärzte bei der Entscheidung über Früherkennungsmaßnahmen unterstützen und zugleich die Basis für individuell angepasste, hochwertige Therapien bieten, so Prof. Wirth. Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren haben, sollen standardmäßig über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Das ist für Wirth die auffälligste Änderung. Bis dahin galt dies, laut Leitlinie, bereits für Männer ab 40. Bei familiär erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom soll die neue Altersgrenze in Deutschland um fünf Jahre vorverlegt werden können.

Männern, die nach entsprechender Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll die Bestimmung des PSA-Wertes als Methode angeboten werden. Eine zusätzliche digital-rektale Untersuchung wird künftig nicht mehr als Standard, sondern lediglich als Empfehlung angeraten. Auch bei den Früherkennungsintervallen hat es Änderungen gegeben: Für Männer über 70 und einem PSA-Wert <1 ng/ml wird eine weite-

re PSA-gestützte Früherkennung nicht mehr empfohlen.

mCRPC: Empfehlung neuer Substanzen für die Erstlinientherapie

Der Leitlinienkomplex zur Aktiven Überwachung von Tumoren hat keine grundlegenden Änderungen erfahren, da es noch an Langzeitdaten fehlt. Lediglich die Kontrollintervalle wurden von der Leitliniengruppe leicht modifiziert, und eine Rebiopsie soll – möglichst nach sechs Monaten – erfolgen. Zur Therapie beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom wurden mit Abiraterone, Radium-223 und Sipuleucel-T drei neue Substanzen in die Erstlinien-Behandlung aufgenommen.

Für 2015 kündigt Prof. Dr. Wirth eine komplette Überarbeitung der seit ihrer ersten Vorstellung im Jahr 2009 nun zum zweiten Mal aktualisierten S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms an. ◀

Quelle: DGU

Dr. Isabel Wagner erhält den Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Andrologie

Das Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA) erhält in diesem Jahr Dr. Isabel Wagner vom Uniklinikum Leipzig für ihre Forschungsarbeiten zur Beeinflussung der Fruchtbarkeit durch Adipositas. Das Preisgeld in Höhe von 10 000 Euro sponserte das Pharmaunternehmen Jenapharm.

„Wir wollen herausfinden, ob die Adipozytokine und freie Fettsäuren die Fruchtbarkeit beeinflussen. Adipozytokinspiegel liegen bei Adipösen häufig außerhalb des Normbereichs und könnten möglicherweise eine Ursache der Fruchtbarkeitsprobleme bei stark übergewichtigen Männern sein“, erklärt Wagner, die zur Zeit am Karolinska Institut in Stockholm forscht. Bei adipösen Jungen könnte die langfristige Suppression der Leydig-Zellen durch hohe Spiegel von Adipozytokinen

im Blut während der sensiblen Periode beim Beginn der Spermatogenese das reproduktive Potential und die Fertilität im Erwachsenenalter signifikant beeinträchtigen. Mit dem Wissen, wie Adipozytokine die Androgensynthese in Leydig-Zellen beeinflussen, könnten sich neue Optionen eröffnen, um die Funktion dieser Zellen zu schützen oder zu normalisieren.

Wagner forscht seit Oktober 2013 in Stockholm am Karolinska Institute in der „Reproductive Research Group“ von Prof. Dr. Olle Söder. Sie hat in Leipzig in der Forschungsgruppe von Prof. Antje Körner im Bereich kindliche Adipositas und Komorbiditäten geforscht. Die Kooperation mit dem Karolinska Institut hat sich aufgrund der schwedischen Expertise zum Thema Fertilität und der Leipziger Expertise zum Thema Adipositas entwickelt.



Verleihung des Forschungsstipendiums zur Männergesundheit von Jenapharm und der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA). V.l.n.r.: Dr. Monika Hermanns (Jenapharm), Preisträgerin Dr. Isabel Wagner und Prof. Dr. Stefan Schlatt (DGA).

Jedes Jahr vergeben das Pharmaunternehmen Jenapharm und die Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) das Forschungsstipendium in Höhe von 10 000 Euro. Damit sollen junge Forscherinnen und Forscher unterstützt werden, die sich mit Projekten zum Thema Männergesundheit beschäftigen. Red. ◀

26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie e. V.



18.–20. September

2014

Gießen



Langfristige Folgen testikulärer Traumata

Eine vorübergehende Unterbrechung der Spermatogenese verändert den „Dialog“ zwischen den testikulären Kompartimenten nachhaltig und führt zu einer veränderten testikulären Funktion. Mit dieser These hat Prof. David de Kretser (Melbourne) eine Möglichkeit aufgezeigt, wie testikuläre Traumata – etwa eine Varikozele, Entzündung oder aber eine Infektion – trotz adäquater Behandlung langfristige Folgen nach sich ziehen.

Der Australier machte sich angesichts einer Infertilitätsrate von rund 8 % in seiner Heimat stark für die Früherkennung: Alle Jungen sollten in der Pubertät eine Untersuchung der Hoden erhalten, idealerweise eine Samenprobe analysieren lassen. Da dies mit einem relativ hohen Aufklärungsbedarf einhergeht, könnte auch einfach nur die Hodengröße bestimmt werden. So ließen sich Fälle mit hypogonadotropen Hoden frühzeitig ermitteln, die gegebenenfalls mit Gonadotropinen therapiert werden könnten.

Neue Ansätze zum Auffinden von Spermatogenese-Nestern

Die Farbdoppler-Sonographie erlaubt Aussagen zur intratestikulären Perfusion. Nach Untersuchungen in Gießen kann dieses Verfahren helfen, bei TESE-Patienten mit Azoospermie Regionen zu erkennen, in denen sich Spermatogenese-Nester finden. Sie sind durch eine verminderte Perfusion gekennzeichnet. Doch ob das die Ursache ist oder daraus folgt, ist laut Dr. Bora Altinkilic nicht klar.

Eine weitere nicht-invasive Option, mit der sich Areale mit intakter Spermatogenese erkennen lassen, testet auch Dr. Sabrina Irrle. Die Radiologin fährt dabei mit der Magnetresonanztomographie

(MRT) großes Geschütz auf. Die Untersuchung dauert rund eine Stunde. Bisher wurden 27 Patienten mit nicht obstruktiver Azoospermie und 35 Kontrollen in die Röhre geschoben. Von der erhofften praktischen Anwendung ist das Verfahren allerdings noch weit entfernt: Wegen der extremen Hitzeentwicklung im Gerät sind bisher die technischen Möglichkeiten noch nicht auszuschöpfen.

Noch nicht praktikabel: Inspektion der Samenwege

Die Samenwege endoskopisch zu inspizieren, das hat sich Dr. Arkadiusz Miernik (Freiburg) zum Ziel gesetzt. Durch den Wandel bei der Harnsteinentfernung in der Urologie kam die Anregung: Anstelle der Lithotripsie werden inzwischen viele Konkremente per flexibler Endoskopie behandelt. Für die Samenwege ist allerdings eine Miniaturisierung erforderlich. Der gelernte Kryobiologe hat bereits ein mikrooptisches System entwickelt und an Leichen erprobt. Dabei ist er auf erhebliche Schwierigkeiten gestoßen: Zum einen ist die urethrale Mündung der Samenweg nicht einfach zu identifizieren und zum anderen führt die Öffnung des gut identifizierbaren Colliculus seminalis in eine blind endende Struktur. Ferner erschwert ein „Ventilmechanismus“ die retrograde Sondierung der „wahren“ Ductuli ejaculatorii.

Als potenzielle Anwendungsgebiete sieht der Referent in erster Linie eine verbesserte Diagnostik der Infertilität, etwa die Abklärung zentraler und peripherer Samenwegverschlüsse. Denkbar ist auch eine verbesserte Abklärung bei Hämatospermie oder aber eine endoluminale Vasookklusion als Alternative zur Vasektomie. Bis dahin sind allerdings noch beträchtliche technische Einschränkungen zu überwinden, so der Freiburger.

DNS-Fragmentierung nicht durch mitochondriale „Lecks“

Die Hypothese, wonach die oxidative Schädigung der Spermien-DNS mit der Folge von Einzel- und Doppelstrangbrüchen durch oxidative Sauerstoffspezies aus „leckgeschlagenen“ Mitochondrien ausgelöst wird, ist für die Münsteraner CERA-Gruppe mehr als fraglich. Mit Hilfe der Raman-Spektroskopie konnte Dr. Con Mallidis zwar nach hohen UVB-Dosen, die zum Tod des Spermiums führten, eine erhöhte DNS-Fragmentierung nachweisen. Bei Dosen, in denen Mitochondrien geschädigt, die Spermien aber „nur“ immobilisiert wurden, blieb die DNS dagegen intakt. „Das heißt, die oxidativen Schäden in der Spermien-DNS werden nicht durch reaktive Sauerstoffspezies aus defekten Mitochondrien ausgelöst.“ Denkbar sind für den Wissenschaftler eine ganze Reihe anderer Mechanismen, darunter Leukozyten, Infektionen, aber auch Umweltgifte. „Ein Spermium ist eben nie alleine“, kommentierte Dr. Joao Ramalho-Santos aus Coimbra in Portugal. Und glücklicherweise hat das Seminalplasma nach der Münsteraner Untersuchung eine ausgeprägte protektive Funktion.

DHEAS direkt wirksam

Nicht nur Estrogene und Progesteron können ihre Wirkung über nicht-genomische Rezeptoren vermitteln. Ein vergleichbares Prinzip – die G-Protein gekoppelte Signalvermittlung – haben Veterinärphysiologen aus Gießen jetzt auch für Testosteron in einer spermatogenen Zelllinie nachgewiesen.

Zusätzlich ist es gelungen, DHEAS als direkt wirksames Steroidhormon in diesen Zellen zu identifizieren. DHEAS triggert – ohne Umwandlung in DHEA oder Testosteron – eine Signalkaskade, die der nicht-klassischen Wirkung der Steroidhormone

vergleichbar ist. Der membranständige Rezeptor ist ebenfalls G-Protein-gekoppelt. Da DHEAS im männlichen und weiblichen Reproduktionstrakt gebildet wird, könnte dessen Rolle in der Reproduktionsphysiologie durch die Erkenntnisse von Mazen Shihan neu beleuchtet werden.

Spermien-Asservierung unter „Biologicals“

Individualisierte Therapien haben in nahezu allen Bereichen der Onkologie, aber auch in der Rheumatologie, Dermatologie und Allergologie Einzug gehalten und ermöglichen eine effektivere Behandlung der Erkrankungen. Die Datenlage zu potentiellen Einflüssen auf die männliche Fertilität bzw. den Auswirkungen auf ein unter diesen Medikamenten gezeugtes Kind ist für die meisten der neuen Präparate sehr beschränkt, so PD Dr. Sonja Grunewald (Leipzig). Darüber hinaus sind z.B. bei Antikörpern aufgrund deren Spezifität Tierversuche nur mit analogen, z.B. murinen Antikörpern oder unter Einsatz hoher Dosen bei Affen möglich.

Bisher lässt sich Folgendes sagen: Die in der Rheumatologie, Dermatologie und Allergologie eingesetzten Biologicals (z.B. Antikörper gegen IL-1, IL-6, IL-12/23, TNFalpha, IgE) stellen wahrscheinlich kein Risiko für die männliche Fertilität und auch nicht für unter (väterlicher) Therapie gezeugte Kinder dar.

Anders verhält es sich bei den in der Onkologie eingesetzten Kinaseinhibitoren. VEGF-Inhibitoren zeigten im Tierversuch regelmäßig eine Beeinträchtigung der Spermogrammparameter; bei fehlenden Humandaten erscheine eine prätherapeutische Spermienkryokonservierung bei Kinderwunsch sinnvoll. Auch vor der Gabe von EGFR und BRAF-Inhibitoren sollte eine Spermienkryokonservierung aufgrund fehlender Daten angeboten werden.

Einzig für Imatinib (abl/Multikinaseinhibitor) sind 40 Schwangerschaften während väterlicher Therapie bekannt. Drei endeten in Aborten, zwei wurden unterbrochen, in einem Fall lag eine Malrotation des Magens vor.

Bei der Anti-CTLA4-Therapie bei malignem Melanom kann es zur Autoimmunhypophysitis kommen.

Hypogonadismus und Adipogenese

Hypogonadismus fördert Übergewicht. Ein Puzzlestein in den molekularen Abläufen stellen dabei vermutlich bestimmte mikro(mi)RNAs dar, wie Arbeiten aus der Gruppe von Prof. Hermann Behre in Halle nahelegen.

So konnte Carina Wenzel zeigen, dass das miRNA-130/301-Cluster in der adipogenen Differenzierung wichtig ist. In der Zellkultur verstärkten Androgene die Expression dieser miRNAs, die wiederum adipogene Differenzierungsgene supprimieren. Ein Androgenmangel geht somit eventuell mit einer verminderten Expression des miRNA-Clusters einher, wodurch die Proteinexpression der adipogenen Differenzierungsgene in Präadipozyten ansteigt. Die Testosterongabe bei Hypogonadismus wäre damit definitiv keine „lifestyle“-Medizin, wie oft unterstellt wird. Die Überprüfung beim Menschen steht allerdings noch aus.

Das gilt auch für eine zweite miRNA, die in Zusammenhang mit der Testosteron-induzierten verminderten Adipogenese in Halle überprüft wird: miRNA-375 wird in Präadipozyten verstärkt, deren Zielgen Adiponektin-Rezeptor 2 vermindert exprimiert. Bei Zugabe von Testosteron oder Dihydrotestosteron normalisiert sich die Expression beider Faktoren – ob ursächlich oder als Nebenerscheinung, ist noch zu klären.

Das „männliche“ X-Chromosom

Mit dem „männlichen“ X-Chromosom überraschte Dr. Csilla Kraus (Florenz) die Zuhörer. Im Verlauf der Evolution hat das Y-Chromosom bekanntlich erheblich an „Masse“ eingebüßt, während das X-Chromosom nur 2 % seiner ursprünglichen Ausstattung verloren hat. Dafür hat das X-Chromosom im Verlauf der Jahrmillionen aus Autosomen zunehmend Gene erworben und diejenigen, die die Spermatogenese betreffen, vervielfältigt. Wie beim Y-Chromosom spielen Copy Number Variants (CNV) auch auf dem X-Chromosom eine Rolle bei sub- und infertilen Männern.

Beide Sexchromosomen sind mit Genen „angereichert“, die überwiegend oder ausschließlich in den Testes exprimiert werden. Bisher sind allerdings nur CNV auf

dem Y-Chromosom als wichtige Faktoren für die Infertilität untersucht worden. Daten zur potenziellen Rolle von „x-linked“ Genprodukten bei der Spermatogenese sind nur bei wenigen Genprodukten untersucht – bis auf das Androgenrezeptor-gen alle negativ.

Durch die Analyse des X-Chromosoms einer großen Gruppe von Männern (627 idiopathisch infertile, 628 normozoosperme Kontrollen) mit der bis dato höchsten Auflösung konnte eine große Zahl neuer CNVs identifiziert werden. Zwölf davon erwiesen sich bei Männern mit gestörter Spermatogenese als wichtig. Die Analyse genenthaltender CNVs in Patienten und Kontrollen dürfte eine Zuordnung erlauben, welche in Zukunft genauer untersucht werden sollten.

Social Freezing – ein falsches Signal?

Mit einer Pro- und Kontra-Diskussion zu „Social Freezing“ kam bei den Andrologen auch das weibliche Geschlecht ins Spiel. Dr. Nicole Sängler und PD Dr. Volker Ziller verwiesen darauf, dass es sich bei diesem Thema längst nicht mehr um eine rein medizinische Diskussion handele, sondern auch um einen Wettlauf mit (oder gegen) die Medien. Hier steht die ärztliche Beratung im Hinblick auf die individuelle Erfolgsrate, Kosten sowie potentielle Risiken einer späten Geburt dringlich im Vordergrund. Frau Dr. Sängler sieht zudem medizinischen Aufklärungsbedarf bei jungen Frauen über die zeitliche Spanne ihrer Reproduktionsfähigkeit: „Abseits der Pille herrscht oftmals eine große Wissenslücke“. Auch familienpolitisch stünden wir gegenüber unseren Nachbarländern um Jahre zurück. Dr. Ziller stört sich insbesondere am „Heilsversprechen“ durch „Social Freezing“, das seiner Ansicht nach nicht zu halten ist. Prof. Hermann Behre brachte ein weiteres Problem auf den Punkt – das der potentiell möglichen Geldschneiderei. Auch er fordert eine dezidierte Aufklärung über die Kosten und „echte“ Erfolgszahlen. ◀

Bericht: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie, 8. bis 20.09.2014 in Gießen



Intimes Verhältnis zu Patienten muss tabu bleiben

Sexuelle Kontakte zwischen Ärzten oder Ärztinnen und Patienten kommen vor. Doch wann ist die Grenze zur Straftat erreicht?

Es sind die spektakulären Fälle, die die Öffentlichkeit beschäftigen, wie das Strafverfahren gegen einen süddeutschen Gynäkologen, der Patientinnen zunächst betäubte und dann vergewaltigte. Immer wieder geschehen – allzu menschlich – ohne Gewalt auch Beziehungen und Grenzverletzungen zwischen Ärzten oder Ärztinnen und Patienten. Hier stellt sich die Frage nach der Bestimmung ärztlich korrekten Handelns und dessen unzulässiger Überschreitung, beispielsweise bei Untersuchungen. Wann beginnt eine unangemessene oder zu lange Berührung oder Berührung an Körperstellen, die aus medizinischer Sicht nicht zu rechtfertigen sind? Bekannt werden auch Verhältnisse, die in durchaus redlicher Absicht von Ärzten eingegangen werden. Die Dunkelziffer ist bei allem hoch, und rechtlich geahndet werden nur wenige Fälle.

Spezielles Strafgesetz

§ 174c Abs. 1 Strafgesetzbuch stellt den sexuellen Missbrauch unter Ausnutzung eines Beratungs-, Behandlungs- oder Betreuungsverhältnisses unter Strafe. Erfasst wird der Missbrauch des Behandlungsverhältnisses, also typischerweise die Heilbehandlung. Allerdings ist bereits auch eine einer Behandlung vorausgehende Besprechung als „Beratung“ erfasst (Lackner/Kühl, StGB, 27. Auflage München 2011, Rdnr. 4 zu § 174c).

Auch der Versuch ist nach Abs. 3 des Straftatbestandes strafbar. Ein Versuch ist bereits bei erfolgloser Aufforderung zur Duldung oder Vornahme sexueller Handlung gegeben und beginnt mit dem Einwirken des Täters auf das Opfer zur unmittelbar bevorstehenden Vornahme oder Duldung sexueller Handlungen (Fischer, Strafgesetzbuch, 61. Auflage München 2014, Rdnr. 12 zu § 174c).

Täter oder Täterin können aus allen einschlägigen Berufsgruppen kommen. Übrigens kann nicht nur der Berufsträger nach den Paragraphen strafbar sein, sondern auch Hilfspersonal. Man kann sich folgende Situation vorstellen: Eine Helferin „kneift beide Augen zu“ und duldet so auf diese Weise die strafbare Handlung. Es kommt dann auch, ohne dass sie unmittelbar mitwirkt, eine Strafbarkeit durch Unterlassen in Betracht.

Seit Einführung des Gesetzes 1998 hat es nur relativ wenige Verurteilungen gegeben. Die Ärztekammer Nordrhein z.B. bringt jährlich etwa drei Fälle wegen sexuellen Missbrauchs vor das Berufsgericht, wobei staatsanwaltschaftliche Ermittlungsverfahren vorausgehen. In der anwaltlichen Beratungspraxis zeigt sich ein Sachverhalt als typisch: Eine durchaus auf Zuneigung basierende sexuelle Beziehung wird vom Arzt oder von der Ärztin gelöst. Der Patient oder die Patientin reagiert auf enttäuschte Liebe mit Hass. Es kommt dann zu Anzeigen bei der Ärztekammer oder auch bei der Staatsanwaltschaft.

Große Probleme können entstehen

Schon der Vorwurf sexuellen Übergriffes oder eine Beziehung bei gleichzeitiger Heilbehandlung können für Ärzte gravierende Folgen haben. Selbst wenn erkennbar kein strafrechtlich relevantes Verhalten (z.B. Vergewaltigung, sexuelle Nötigung oder nach § 174c StGB) vorliegt, kann gegen Berufsrecht verstoßen werden. Haben die Ärzte eine Zulassung als Vertragsarzt, droht auch ein Disziplinarverfahren durch den Disziplinarausschuss bei der KV. Unter Umständen ist sogar die Approbation gefährdet. In den ausschließlich berufsrechtlich relevanten Fällen beginnen Ärzte nach dem Ende der Behandlung die gewaltfreie sexuelle Beziehung. Patienten reagieren mit Enttäuschung und versuchen sich zu rächen. Die Folge sind Anzeigen und zivilrechtliche Klagen auf Schmerzensgeld. Es kann so schon eine systematische Rufschädigung der betroffenen Ärzte erfolgen, ohne dass deren Schuld überhaupt feststeht.

Problembewusst sofort gegensteuern

Wenn sich eine sexuelle Beziehung anbahnt oder eingetreten ist, muss entschlossen und konsequent „das Ruder herumgerissen“ werden. Hierzu gehört auf jeden Fall der sofortige Abbruch der Behandlung. „Private Treffen“ außerhalb der Arztpraxis

exkulpieren Ärzte rechtlich keineswegs (das Amtsgericht Würzburg verurteilte einen Stationsarzt nach § 174c StGB, obwohl die sexuellen Kontakte mit der Patientin alle außerhalb der Klinik erfolgten). Wichtig erscheint es, sich nicht weiter in ein „langames Ende“ zu verstricken; erfahrungsgemäß wird die rechtliche Situation dadurch noch schlimmer. Auch mit finanziellen Zuwendungen ist Vorsicht geboten. So war in einem Beratungsfall des Anwaltsbüros Dr. Stebner vom Arzt eine zivilrechtliche Regelung mit hohem Schmerzensgeld mit einer Patientin vereinbart worden. Nach Zahlung des Geldes erfolgten von ihr trotzdem Anzeigen bei Kammer und Staatsanwaltschaft. Dass die Vereinbarung die Verpflichtung der Patientin enthielt, keine Anzeigen zu erstatten, war juristisch unwirksam.

Hilfreich kann hingegen eine schriftliche Aussage von Patient/Patientin sein, wonach freiwillig und aus Zuneigung eine sexuelle Beziehung erfolgt ist. Eventuell kann man eine Arzthelferin oder eine außerhalb der Praxis stehende Person ins Vertrauen ziehen, die bei dem „Schlussgespräch“ (und bei der schriftlichen Erklärung) als Zeuge anwesend ist. Juristisch betrachtet handelt es sich dabei um eine Einwilligung des Opfers, die als unwirksam betrachtet wird (Fischer, Strafgesetzbuch, 61. Auflage München 2014, Rdnr. 10 zu § 174c mit Hinweis auf BGH). Die Einwilligung des Opfers kann jedoch hilfreich bei der Einstellung des Ermittlungsverfahrens durch die Staatsanwaltschaft sein. Immer sollte eine „sexuelle“ Ausnahmesituation nicht „auf die leichte Schulter genommen“ werden.

Wenn ein Ermittlungsverfahren durch die Staatsanwaltschaft eingeleitet ist

In diesem Fall stellt sich besonders die Frage, wie taktisch klug eine Schadensbegrenzung erreicht werden kann. Empfehlenswert ist auf jeden Fall, dass der Betroffene, sobald ihm die Einleitung des Ermittlungsverfahrens bekannt wird, einen Rechtsanwalt mit der Strafverteidigung beauftragt. Dies kann ein Fachanwalt für Strafrecht sein oder ein Fachanwalt für Medizinrecht, der aber mit Strafverteidigungen vertraut sein sollte. Ziel ist es, eine Einstellung des Verfahrens nach der Strafprozessordnung zu erreichen, notfalls gegen Geld-

auflage (§ 153a StPO). Vermieden werden sollte auf jeden Fall eine Anklage vor dem Strafgericht, bei der es zu einer öffentlichen Hauptverhandlung kommt. Ist eine Einstellung des Verfahrens nicht möglich, kann das Ermittlungsverfahren zur Vermeidung einer Hauptverhandlung auch durch einen Strafbefehl erledigt werden. Dies ist dann gewissermaßen ein schriftliches Urteil.

Verfasser: Dr. jur. Frank A. Stebner, Salzgitter

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



§ 174c Strafgesetzbuch (StGB)

(1) Wer sexuelle Handlungen an einer Person, die ihm wegen einer geistigen oder seelischen Krankheit oder Behinderung einschließlich einer Suchtkrankheit oder wegen einer körperlichen Krankheit oder Behinderung zur Beratung, Behandlung oder Betreuung anvertraut ist, unter Missbrauch des Beratungs-, Behandlungs- oder Betreuungsverhältnisses vornimmt oder an sich von ihr vornehmen lässt, wird mit Freiheitsstrafe von drei Monaten bis zu fünf Jahren bestraft.

(2) Ebenso wird bestraft, wer sexuelle Handlungen an einer Person, die ihm zur psychotherapeutischen Behandlung anvertraut ist, unter Missbrauch des Behandlungsverhältnisses vornimmt oder an sich von ihr vornehmen lässt.

(3) Der Versuch ist strafbar.



66. DGU-Kongress

Demografischer Wandel als urologische Herausforderung

Infolge Zunahme älterer Menschen werden die Inzidenzen an urogenitalen Tumorerkrankungen, Harninkontinenz, erektiler Dysfunktion, Steinbildungen und benigner Prostatahyperplasie steigen. Deshalb stand die diesjährige Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) in Düsseldorf unter dem Motto „Demografischen Wandel gestalten“.

„Wir erwarten bis zum Jahr 2015 rund 20 % mehr Patienten in der Urologie und wollen deshalb erneut den Blick auf die Bedeutung der Prävention lenken“, betonte der DGU-Präsident Prof. Jan Fichtner (Oberhausen) auf einer Pressekonferenz anlässlich des Kongresses. Grund für den erwarteten Anstieg sind die „Babyboomer“, die aus dem bisher unerreichten Rekordgeburtenjahr 1964 stammen, in dem in Deutschland 1 357 304 Neugeborene registriert wurden. In diesem Jahr sind die Babyboomer 50 Jahre alt geworden. Sie werden in den kommenden Jahren wesentlich dazu beitragen, dass vor allem auch in der Urologie der Versorgungsbedarf steigt. Um diesem Trend zu begegnen, betreiben die DGU und der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BDU) bereits seit einigen Jahren mit dem „Ratgeber zur Prävention urologischer Erkrankungen“ Aufklärung in der Bevölkerung.

Anticholinergika-Compliance schlecht

Eine große Populations-basierte Langzeitstudie untersuchte erneut das bekannte Phänomen, dass die Antimuskarinika-Therapie bei überaktiver Blase mit einer geringen Compliance verbunden ist. Dazu wurde die Datenbank einer Wiener Krankenkasse herangezogen. Insgesamt erhielten 24 319 Patienten (75,5 % Frauen) zwischen 2006 und 2007 erstmals ein Anticholinergikum. Die Compliance mit Trosipiumchlorid lag im zweiten Jahr bei 20,2 %.

Die entsprechenden Prozentsätze für Oxybutinin betrugen 21,3 %, und für Tolterodin 34,9 %. Nach sechs Jahren Nachbe-

obachtung lag die Compliance für Trosipiumchlorid bei 10,3 %, für Oxybutinin p.o. bei 4,7 % und für Tolterodin bei 13,6 %. Im sechsten Jahr erhielten von den in den Jahren 2006 und 2007 erstmals behandelten Patienten 85,7 % keine Verschreibung eines Anticholinergikums mehr (Wehrburger C, et al., Abstract V 04.1).

Botox bei beiden Geschlechtern effektiv

Ob die transurethrale Injektion von Botulinumtoxin Typ A bei Blasenüberaktivität bei Männer und Frauen unterschiedliche Ergebnisse erzielt, wurde an 21 weiblichen und zwölf männlichen Patienten untersucht. Der Vorlagenverbrauch verringerte sich bei den Frauen im Mittel um 46 % und bei den Männern um 45 %, die Drangepisoden mit oder ohne Inkontinenz bei den weiblichen Probandinnen um durchschnittlich 47 % und bei den Männern um 48 %.

Auch der Therapieerfolg bezüglich der Lebensqualität wurde auf einer Skala von 0 bis 5 ähnlich mit 3,2 (Frauen) und mit 3,3 (Männer) bewertet. Die Autoren resümieren, dass die transurethrale Injektionstherapie für beide Geschlechter eine sichere, einfache und Erfolg versprechende Option darstellt (Wittkamp G, et al., Abstract V 19.6).

Epididymitis – bakteriell oder viral?

Die bakterielle bzw. virale Genese einer akuten Epididymitis untersuchte eine Studie mit 148 Antibiotika-naiven Männern. Bei 128 Patienten (86 %) wurde ein bakterieller Erreger kulturell mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder Genanalyse identifiziert. Bei den restlichen 14 % ergab sich kein Anhalt für eine bakterielle Infektion. Obwohl die virale Diagnostik in zirka 45 % dieser Fälle positiv war, schienen nur die ausschließlich in der akuten Phase im Ejakulat detektierten Enteroviren von Bedeutung zu

sein. Mumps-Viren wurden in dem Kollektiv nicht nachgewiesen (Pilatz A, et al., Abstract V 34.7).

GV fünf Jahre nach Prostatektomie

Wie sich die Sexualität fünf Jahre nach einer offenen, nervenerhaltenden Prostatektomie des Mannes gestaltet, wurde mittels Fragebögen zur sexuellen Funktion und zur Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs (GV) bei 36 Paaren erfasst. Die Rücklaufquote lag bei 83,3 %.

Im Ergebnis hatten fünf Jahre postoperativ 70 % der Paare durchschnittlich 4,6-mal pro Monat GV, neun von 21 Paaren GV ohne Hilfsmittel und zehn mit PDE5-Inhibitoren. Wurden keine Hilfsmittel verwendet, kam es seltener zum GV als mit Hilfsmitteln (3,8-mal pro Monat vs. 5,3-mal pro Monat). Der IIEF-Score-6-Score (International Index of Erectile Function) lag bei Probanden mit GV bei durchschnittlich 21,6 und ohne GV bei 5,0. Die FSFI-Scores (Female Sexual Function Index) waren bei Frauen, die ohne Hilfsmittel GV hatten, höher als bei denjenigen mit dem Einsatz von Hilfsmitteln. Der Studie zufolge hatten fünf Jahre postoperativ über 2/3 der untersuchten Paare GV, davon die Hälfte ohne Hilfsmittel (Klorek TB, et al., Abstract V 14.3). ◀

Bericht: Dr. Ralph Hausmann

IvF: „Deutscher Mittelweg“ bei Kinderwunsch

Mehrlingsschwangerschaften nach In-vitro-Fertilisation (IvF) sind in Deutschland immer noch häufiger als in anderen europäischen Ländern: In Schweden sind es 6,1 %, in Belgien 12,7 % und in Deutschland 20,9 %. Nach den Daten des Deutschen IvF-Registers steigt bei älteren Frauen mit Kinderwunsch die Übertragungsrate von drei Embryonen deutlich an: Bei den unter 35-Jährigen liegt sie bei

11 %, bei über 40-Jährigen sind es bereits 36 %. Immer noch wird zur Kompensation einer niedrigen Schwangerschaftsrate die Entstehung höhergradiger Mehrlingschwangerschaften in Kauf genommen, beklagte Prof. Jan Steffen Krüssel vom interdisziplinären Kinderwunschzentrum der Universität Düsseldorf beim Urologen-Kongress in Düsseldorf.

Die Auswahl von nur zwei für den Transfer idealen Embryonen könnte der Ausweg sein. Das ist mit dem Embryonenschutzgesetz vereinbar. Die Beurteilung der Entwicklungsfähigkeit wird durch automatisiertes Screening mit modernen Inkubatoren erleichtert.

Die Übertragung von zwei idealen Embryonen führe nach dem IvF-Register bei unter 30-Jährigen in 41 % der Embryonentransfers zu einer Schwangerschaft, bei über 40-Jährigen liegt die Erfolgsquote bei rund 21 %.

Fünf Bundesländer gehen den „Deutschen Mittelweg“

Der „Deutsche Mittelweg“ wird derzeit nur in Berlin, Baden-Württemberg, Bayern, Rheinland-Pfalz und Nordrhein begangen. In einem Arbeitskreis wird derzeit ein Entwurf zu einem Fortpflanzungsmedizinengesetz vorbereitet, so Krüssel. Wissenschaftliche Basis für die Gesetzesinitiative sind u.a. die Daten des Deutschen IvF-Registers. Das Register erhebt seit 1982 Daten aus dem Bereich der humanen Reproduktionsmedizin in Deutschland. Die Teilnahme am Register ist seit 1999 gemäß Berufsordnung verpflichtend.

Jährlich werden in Deutschland durch IvF über 10 000 Kinder geboren. Das Gesundheitssystem-Modernisierungsgesetz (GMG) führte in 2004 zu einem Einbruch der Kinderwunschbehandlung. Danach sind die Kosten der Kinderwunschbehandlung nur zu 50 % von den gesetzlichen Krankenversicherungen zu tragen. Die Politik versucht mit dem Erziehungsgeld die Geburtenrate zu erhöhen, während die Krankenkassen immer häufiger dazu übergehen, freiwillig die übrigen Kosten zu erstatten. **Red. ◀**

Quelle: 66. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., 1. bis 4. Oktober 2014 in Düsseldorf

PDE5-Hemmer bei erektiler Dysfunktion: Wirken alle gleich?

Mehr als die Hälfte der Männer zwischen 40 und 70 Jahren sind im Laufe ihres Lebens von einer erektilen Dysfunktion (ED) betroffen (Feldmann HA, et al. J Urol 1994; 151:54-61). Als First-Line-Therapie empfehlen die EAU-Leitlinien den Einsatz von PDE5-Hemmern (Hatzmouratidis K, et al. Eur Urol 2010; 57:804-814). Im Interview geht Prof. Dr. med. Michael Zitzmann (Münster) u.a. auf die Besonderheiten einer solchen Therapie ein:

Welche Auswirkungen hat die erektile Dysfunktion (ED) auf das Alltagsleben der Männer und ihre partnerschaftliche Beziehung?

Prof. Zitzmann: Die ED kann sowohl auf den Alltag der Männer als auch auf ihre Beziehung ganz erhebliche Auswirkungen haben. Eine Partnerschaft kann durch die ED des Mannes stark belastet werden: Häufig führt die Scham beider Partner, die Erektionsbeschwerden anzusprechen, zu einem generellen Kommunikationsmangel. Das trägt oftmals dazu bei, dass sich Frauen in der Beziehung zurückziehen, sodass die Sexualität noch stärker leidet oder Partnerschaften auseinandergehen. Doch auch der Alltag des Mannes wird durch die ED beeinflusst: Selbstverständlich lösen Erektionsbeschwerden beim Mann enormen psychischen Stress aus. Durch alltägliche Probleme, bspw. Stress bei der Arbeit, kann dieser gefördert werden und die Erektionsbeschwerden verschlimmern. Es darf zudem nicht vergessen werden, dass die ED oftmals eine vaskuläre Erkrankung ist. Besonders wichtig ist daher: Betroffene sollten sich bewusst machen, dass Ursachen wie z.B. Diabetes oder Bluthochdruck hinter ihren Erektionsstörungen stehen können, die der Abklärung und Behandlung bedürfen – über eine mögliche Therapie der ED hinaus.

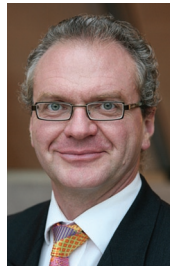
Als Firstline-Therapie stehen bei ED verschiedene PDE5-Hemmer zur Verfügung. Bestehen zwischen den einzelnen PDE5-Hemmern relevante Unterschiede in der Wirksamkeit?

Prof. Zitzmann: Richtig, in Deutschland sind verschiedene PDE5-Hemmer auf dem Markt: Tadalafil, Vardenafil, Sildenafil und Avanafil. Ein großer Unterschied zwischen den Präparaten besteht in der jeweiligen Wirkdauer. Vardenafil, Sildenafil und Avanafil gehören zu den kurzwirksameren PDE5-Hemmern, bei denen eine Wirkung für 4–6 Stunden nachgewiesen werden konnte. Tadalafil hingegen ist ein langwirksamer PDE5-Hemmer mit einem breiten Wirkzeitfenster von bis zu 36 Stunden.

Welches Therapieregime schätzen ED-Patienten Ihrer Erfahrung nach besonders?

Prof. Zitzmann: Das hängt ganz davon ab, welche Motivation die ED-Patienten haben. Jüngere Männer greifen aufgrund ihrer Wirkdauer eher auf kurzwirksamere Präparate zurück. Patienten mit zunehmendem Alter und Männer, die sich in einer festen Partnerschaft befinden, präferieren hingegen eher länger wirksame Substanzen wie Tadalafil. Für diese Patientengruppe findet Sexualität meist am Wochenende statt und diese wollen sie dann natürlich genießen, ohne die Zeit im Nacken sitzen zu haben. Die Wirkung von Tadalafil hält bis zu 36 Stunden an. Damit bietet diese Substanz gegenüber anderen PDE5-Hemmern ein Wirkprofil, das von vielen Anwendern geschätzt wird. **◀**

*Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH
DECLS01603*



Prof. Dr. med.
Michael Zitzmann
(Münster)

Urologische Klinik in Gronau mit neuen OP-Robotern

St. Antonius-Hospital Gronau war eine der ersten Kliniken in Deutschland, die das da Vinci-System für roboter-assistierte Operationen einsetzte und die Grenzen der konventionellen offenen Chirurgie überschritt. Seit der Einführung im Jahr 2006 wurden hier über 7 000 Eingriffe mit dem da Vinci-System durchgeführt.

In den fast neun Jahren der Anwendung der roboter-assistierte Chirurgie hat sich die Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie – Prostatazentrum Nordwest mit jährlich mehr als 1 200 Eingriffen zu dem größten Zentrum für Roboterchirurgie weltweit entwickelt. Die hohe Expertise gepaart mit einem strengen Qualitätsmanagement lassen Patienten aus ganz Deutschland und Europa und zunehmend auch weltweit nach Gronau reisen um sich hier behandeln zu lassen.

Mit den OP-Robotern zur modernsten Klinik im Bereich der Robotermedizin

Mit der Anschaffung von zwei da Vinci®-Xi-Systemen zieht nun die neueste Generation von Robotersystemen in die operativen Kliniken ein. Damit gehört die Urologische Klinik am St. Antonius-Hospital im Bereich der Robotermedizin zu den modernsten Kliniken weltweit.

Die Vorteile des neuen Systems sind vielfältig. Mit der neuen ARM-Architek-

tur wird der anatomische Zugang erleichtert und eine deutlich größere Reichweite der Instrumente ermöglicht. So können auch aufwendigere Mehrquadranten Operationen durchgeführt werden. Deutlich verbessert wurde auch das Endoskop. Es kann durch seine deutliche Reduzierung im Durchmesser an jedem Arm befestigt werden und bietet damit ganz neue Möglichkeiten für den Einblick in das Operationsgebiet.

da Vinci-Technik bringt Vorteile für Patienten

Mit der da Vinci-Technik können die Vorteile der offenen Operation mit den Vorzügen der so genannten Schlüssellochtechnologie vereint werden. Ähnlich wie bei herkömmlichen minimal-invasiven Eingriffen benötigt der Operateur nur wenige kleine Hautschnitte, um das Organ zu erreichen. Der Arzt kann dann mit ferngesteuerten Miniatur-Roboterarmen den Eingriff vornehmen. „Der große Vorteil für den Patienten liegt darin, dass mit dem da Vinci-System viel präziser und damit nerven- und gewebeschonender operiert werden kann“, so Dr. Jörn Witt, Chefarzt der Klinik für Urologie in Gronau. Das Risiko von Nebenwirkungen wie Inkontinenz oder Impotenz im Rahmen von radikalen Prostatektomien ist nachweislich geringer. Auch treten im Vergleich zur offenen Chirurgie deutlich weniger Komplikationen auf (siehe auch „Offene radika-



Dr. Jörn Witt und das neue da Vinci® Xi System (hier die Arbeitskonsole).

le Prostatektomie = Behandlungsfehler?“ auf Seite 148).

Der fehlende lange Hautschnitt führt zu einer geringeren Narbenbildung, einer schnelleren Erholung des Patienten sowie in der Regel zu einem kürzeren Klinikaufenthalt. Zudem sind Bluttransfusionen fast nie notwendig.

Nach den ersten Operationen mit den neuen Systemen zeigt sich besonders die erhöhte Reichweite der Instrumente und der Optiken als Vorteil. Ein Umporten, z.B. im Rahmen einer Nephroureterektomie ist nicht mehr erforderlich, auch kann eine Lymphadenektomie bei Eingriffen im kleinen Becken problemlos bis zum Nierenhilus ausgedehnt werden.

Damit sind aber noch lange nicht alle Optionen des Xi Systems ausgeschöpft. „Erst die klinische Erfahrung mit den Einsatz des Xi's werden uns zeigen, welche zusätzlichen Möglichkeiten uns diese neue Technologie bietet“, so Dr. Witt. „Insbesondere bei organerhaltenden Eingriffen an der Niere, der retroperitonealen Lymphadenektomie und bei der radikalen Zystektomie mit Harnableitung erwarten mein Team und ich neue Perspektiven“. **Red.** ◀

urologen.info wird die Entwicklung interessiert verfolgen und weiter berichten.



Das Team von Chefarzt Dr. J. Witt trägt wesentlich dazu bei, dass die Urologische Klinik am St. Antonius-Hospital Gronau zu den führenden Kliniken im Bereich der Robotermedizin gehört.

In der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) wird der Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib bevorzugt

Die COMPARZ-Studie, die bisher größte klinische Studie im Head-to-Head-Design bei der systemischen Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC), zeigt eindeutig, dass hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Pazopanib dem TKI Sunitinib nicht unterlegen ist. In dieser Nichtunterlegenheits-Studie wird anhand der aktuellen Daten bewiesen, dass unter Pazopanib das mediane Gesamtüberleben etwa 30 Monate beträgt. In dieser Vergleichsstudie wird nachgewiesen, dass unter Pazopanib die objektive Ansprechratesignifikant höher ist als unter Sunitinib (Pazopanib 32 %, Sunitinib 25 %). Diese bessere Ansprechratespiele für klinische Urologen eine entscheidende Rolle bei seiner Therapieentscheidung, betonte Prof. Dr. Stefan Siemer (Homburg/Saar).

Pazopanib ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Die oral wirksame Substanz wurde 2010 in der EU zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms zugelassen.

Im iMEDICO-Register wird die Versorgungsrealität für Patienten mit Nierenzellkarzinom in Deutschland dargestellt. In der aktuellen Analyse vom Mai 2014 wird die Wirksamkeit der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren im Rahmen der Erstlinientherapie in der Versorgungsrealität bestätigt. Seit 2014 ist

Pazopanib mit 48 % die am meisten eingesetzte Wirksubstanz in der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

COMPARZ-Studie: Nichtunterlegenheit von Pazopanib gegenüber Sunitinib

Die COMPARZ-Studie (COMPARing the efficacy, sAFety, and toleRability of paZopanib vs. Sunitinib in first-line advanced and/or metastatic renal cell carcinoma) ist die bislang größte Phase-III-Studie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, in der zwei Medikamente Head-to-Head miteinander verglichen wurden. 1 110 Patienten mit einem klarzelligem, metastasierten Nierenzellkarzinom hatten an der Studie teilgenommen, in der die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib oder Pazopanib als Erstlinientherapie eingesetzt wurden. Die „Nichtunterlegenheit“ gilt sowohl hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens. Das mediane Gesamtüberleben in der Pazopanib-Gruppe lag bei 28,3 Monaten und bei 29,1 Monaten in der Sunitinib-Gruppe.

PISCES-Studie: Nierenzellkarzinom-Patienten bevorzugen Pazopanib

In der randomisierten doppelblinden Cross-over-Studie PISCES (Patient Preference

Study of Pazopanib Versus Sunitinib in Advanced or Metastatic Kidney Cancer) bevorzugten 70 % von insgesamt 114 Patienten Pazopanib gegenüber Sunitinib (Abb.). Die Gründe waren unter anderem weniger Fatigue und bessere Lebensqualität. Auch wenn unter Pazopanib die Inzidenz von Leberfunktionsstörungen erhöht ist, könne das gute Verträglichkeitsprofil von Pazopanib für den Tumorpatienten bei seiner Entscheidung von Bedeutung sein, erklärte Prof. Dr. Christian Doehn (Lübeck).

Fazit

In den relevanten Leitlinien zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (mRCC) der ESMO, EAU, DGHO und NCCN wird darauf hingewiesen, dass alle Substanzen für die Erstlinientherapie (Pazopanib, Sunitinib und Bevacizumab+Interferon) einheitlich mit dem Evidenzlevel I empfohlen werden. Bei der EAU-Leitlinie gibt es seit 2014 die Tyrosinkinase-Inhibitoren auch eine Empfehlung in der Erstlinientherapie für „poor risk“-Patienten.

Die in der COMPARZ-Studie nachgewiesene Nichtunterlegenheit von Pazopanib gegenüber Sunitinib in der Erstlinientherapie des mRCC wird in den neuen Leitlinien berücksichtigt. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren werden als gleichwertig empfohlen. Ein großer Teil der mRCC-Patienten bevorzugt Pazopanib, wenn sie im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Cross-over-Studie befragt werden, ob sie lieber mit Pazopanib oder Sunitinib behandelt werden möchten. Grund hierfür sind die deutlich weniger ausgeprägte Fatigue und die höhere Lebensqualität unter dem TKI Pazopanib. **Red. ◀**

Quelle: DGU-Satellitensymposium „Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom optimal therapiert: Was bei der Therapieentscheidung wirklich hilft“ am 2. Oktober 2014 in Düsseldorf. Veranstalter: GSK

[1] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. 2013. NEJM 369:722-731.

[2] Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. 2014. NEJM 370:1769-1770.

[3] Escudier B, Porta C, Bono P, et al. 2014. JCO 32:1412-1418.

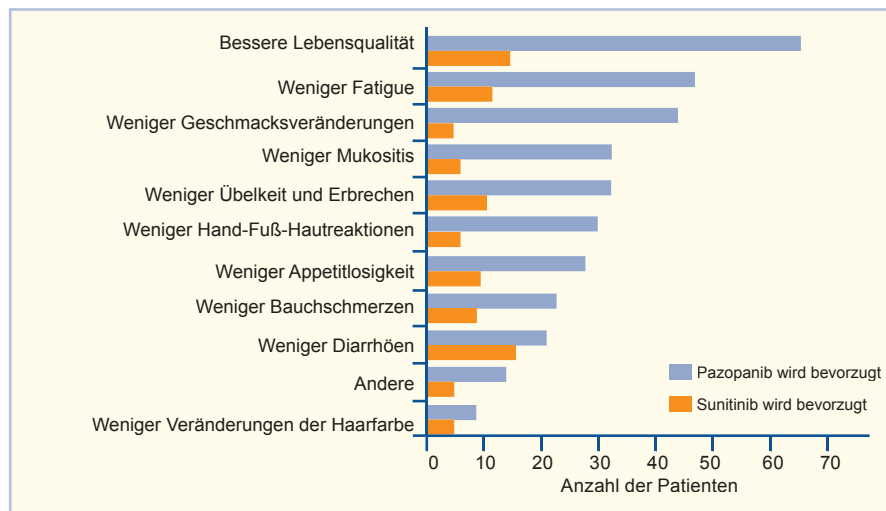


Abb.: Allgemeine Faktoren, die die Patientenpräferenz beeinflussen (nach [3]).

Metastasiertes Prostatakarzinom

Hormon- plus Chemotherapie verlängert Überlebenszeit

Bei Patienten mit hormonsensitivem, primär metastasierten Prostatakarzinom kann der zusätzliche Einsatz einer Chemotherapie zu Beginn der Hormontherapie das Gesamtüberleben deutlich verlängern. Diese neuen Ergebnisse einer Phase-III-Studie könnten die Therapiestandards verändern [1].

In der randomisierten Studie erhielten 790 Männer im Durchschnittsalter von 63 Jahren eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder ADT plus Docetaxel (D) in einer Dosierung von 75 mg/m² alle drei Wochen für sechs Zyklen innerhalb von vier Monaten nach Beginn der ADT. Die Patienten wurden nach Metastasenlast (HV: high volume) und LV (low volume) und Krankheitsbild – HV: viszerale Metastasen und/oder vier oder mehr Knochenmetastasen mit mindestens einer Metastase außerhalb von Wirbelsäule und Becken – eingeteilt.

Im Ergebnis konnte das mediane Gesamtüberleben (OS) unter der Therapie mit ADT plus Docetaxel signifikant um über 13 Monate verlängert werden (ADT + D: 57,6 Monate; ADT allein: 44,0 Monate) (Abb.). Wie PD Dr. Christian Thomas (Mainz) ausführte, wurde bei den Patienten mit hoher Metastasenlast unter der Kombinationstherapie eine signifikante Verbesserung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 17 Monate im Vergleich zur Monotherapie mit ADT (49,2 vs. 32,2 Monate) erzielt. Bei Studienteilnehmern im Arm mit der niedrigen Metastasenlast wurde der Auswertungspunkt medianes OS noch nicht erreicht.

Thomas schloss aus den Resultaten der Studie, dass Patienten mit hoher Metastasenlast von nun an mit einer kombinierten Chemo-Hormontherapie und nicht nur mit alleiniger ADT behandelt werden sollten. Dagegen könnten Patienten mit geringer Metastasenlast weiterhin mit der üblichen LH-RH-Analoga- bzw. Antagonisten-Therapie behandelt werden.

Therapieoptionen beim mCRPC

Docetaxel ist derzeit der Standard bei der Erstlinientherapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC). Bei einem Docetaxel-Versagen stehen als weitere Optionen das Zytostatikum Cabazitaxel, des Weiteren Abirateronacetat und Enzalutamid als Sequenztherapien zur Verfügung, führte Dr. Jochen Gleißner (Marburg) aus.

Für Cabazitaxel plus Prednison konnte in der Zweitlinientherapie nach einer Behandlung mit Docetaxel ein signifikanter Nutzen bezüglich der Gesamtüberlebenszeit gezeigt werden. Ähnliches gilt auch für Abirateron plus Prednison sowie Enzalutamid nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie und progressiver Erkrankung.

Weiter bestehen Hinweise darauf, dass eine Wiederholung der Therapie mit Docetaxel einen Nutzen hat. So können Patienten, bei denen während der Erstlinientherapie mit Docetaxel ein klinisch relevantes Ansprechen des prostataspezifischen Antigens (PSA) beobachtet wurde, für eine erneute Therapie mit dem Taxan geeignet sein. In der Literatur wird über Ansprechraten von bis zu 60 % berichtet, ohne dass die Toxizität von Docetaxel sich steigert [2].

Da prospektive und Vergleichsstudien über die Sequenztherapien weitgehend fehlen, sollten alle lebensverlängernden Optionen berücksichtigt werden. Auch ist die Auswahl einer optimalen Erstlinientherapie von großer Bedeutung, da bisher alle Zweit- und auch Drittlinientherapien schlechtere Ergebnisse gegenüber der Erstlinienbehandlung gezeigt haben.

Um den Therapieerfolg zu überwachen und eine Progression der Erkrankung möglichst früh erkennen zu können, ist laut Gleißner

ein strukturiertes Monitoring in regelmäßigen Abständen notwendig. Zu diesem Zweck ist eine reine Kontrolle der Laborparameter oft nicht ausreichend. Bildgebende Verfahren wie Computertomographie von Thorax und Abdomen sowie Skelettszintigraphie sind bei der Entscheidung für oder gegen einen Therapieabbruch bzw. einen Medikamentenwechsel aussagekräftiger. Der rechtzeitige Wechsel von einer nicht mehr ausreichend wirksamen Therapie auf eine neue Option hat eine große Bedeutung für die Prognose. Denn die Patienten können durch die Sequenztherapie von mehreren Medikamenten profitieren, schloss Gleißner.

Empfehlungen zur Therapieüberwachung

Wie in einem aktuellen „Positionspapier für ein strukturiertes Therapiemonitoring“ beim mCRPC empfohlen wird, sollte spätestens nach drei Monaten die erste Therapiekontrolle durchgeführt werden [3]. Dabei ist der Allgemeinzustand nach den ECOG (European Cancer Oncology Group)-Kriterien zu bewerten sowie folgende Laborparameter: PSA-Wert, LDH (Laktatdehydrogenase), AP (Alkalische Phosphatase), CRP (C-reaktives Protein) und Hämoglobin (Hb).

Wenn ein Anstieg des PSA-Wertes festgestellt wird, ist eine bildgebende Untersuchung erforderlich. Bei klinischem Verdacht auf eine Progression wird ebenfalls eine erneute Bildgebung empfohlen.

Ein Therapieabbruch bzw. -wechsel ist bei einer Progression biochemischer Marker und in der Bildgebung, einem Fortschreiten bei den klinischen Befunden und der Bildgebung sowie bei nicht tolerablen, therapiebedingten Nebenwirkungen erforderlich. ◀

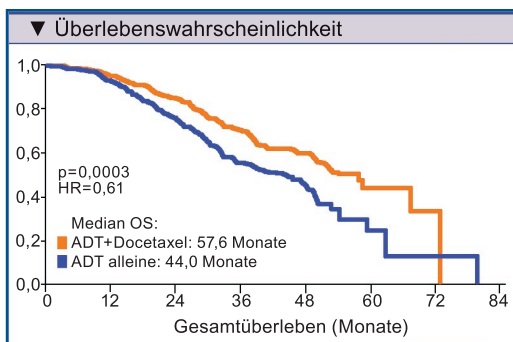
Bericht: Dr. Ralph Hausmann

Quelle: DGU-Symposium „Chemotherapie beim mCRPC – Ein Auslaufmodell?“ am 3.10.2014 in Düsseldorf. Veranstalter: Sanofi GmbH.

[1] Sweeney C, et al. 2014. J Clin Oncol 32(5s): Abstract LBA2

[2] Esch L, et al. 2014. Oncol Res Treat 37: 492-498

[3] Miller K, et al. 2014. Urologe 53:710-714.



Die Zugabe von Docetaxel konnte das Gesamtüberleben um mehr als 13 Monate signifikant verlängern (nach [1]).

Sequenztherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

SWITCH-Studie weist auf ein signifikant längeres Überleben älterer Patienten bei Erstlinienbehandlung mit Sorafenib hin

Die erste randomisierte, prospektive Studie zur Sequenztherapie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Sorafenib und Sunitinib an Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) zeigte keine Überlegenheit der Sequenz Sorafenib-Sunitinib (So-Su) gegenüber der umgekehrten Reihenfolge Su-So hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS). Wie eine Post-hoc explorative Subgruppenanalyse zeigte, scheint es jedoch signifikante Unterschiede beim medianen OS zwischen der Gruppe der jüngeren und älteren Patienten zu geben (Abb.).

Ältere Patienten scheinen länger unter Sorafenib-Erstlinientherapie zu leben

Der Post-hoc-Analyse zufolge zeigten Patienten, die 65 Jahre oder älter waren und ihre Therapie mit Sunitinib begannen, ein medianes OS von 19,8 Monaten, wohingegen ein Therapiestart mit Sorafenib in einem medianen OS von 31,5 Monaten resultierte (HR 0,60; $p=0,02$) [1], sagte Prof. Dr. Maurice Stephan Michel (Mannheim) auf einem Symposium anlässlich des DGU-Kongresses in Düsseldorf. Studienteilnehmer <65 Jahre profitierten dagegen von einer initialen Therapie mit Sunitinib ($p=0,07$). Das ist klinisch

relevant, weil das Nierenzellkarzinom überwiegend eine Erkrankung älterer Menschen ist. Laut Robert-Koch-Institut liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren (Männer) bzw. 71 Jahren (Frauen).

Therapiewechsel bei Krankheitsprogression

Die Studie SWITCH war initiiert worden, weil frühere retrospektive Studien die sequentielle Anwendung von Sorafenib gefolgt von Sunitinib unterstützt haben [2], betonte Michel. So zeigte eine retrospektive Analyse von 189 Patienten mit mRCC ein längeres kombiniertes progressionsfreies Überleben (PFS) von 16,3 Monaten unter der Sequenz Sorafenib-Sunitinib gegenüber 12,0 Monaten bei der umgekehrten Reihenfolge [3].

In die erste prospektive kontrollierte offene Studie SWITCH zur Sequenztherapie mit den beiden TKIs waren 365 Patienten mit mRCC eingeschlossen worden, die für eine Zytokintherapie nicht geeignet waren. Sie erhielten randomisiert im ersten Therapiearm zunächst Sorafenib 400 mg zweimal täglich bis zur Progression der Krankheit oder dem Auftreten von nicht zu tolerierender Nebenwirkungen, anschließend Sunitinib 50 mg einmal täglich. Im zweiten Therapiearm er-

folgte die Sequenztherapie in umgekehrter Reihenfolge.

Laut Michel sollte beim primären Endpunkt geprüft werden, ob das Gesamt-PFS unter der Sequenz Sorafenib-Sunitinib der Reihenfolge Sunitinib-Sorafenib überlegen ist. Im Ergebnis war die Sequenz So-Su der Sequenz Su-So nicht überlegen. Das mediane Gesamt-PFS betrug unter Sorafenib-Sunitinib ($n=182$) 12,5 und unter Sunitinib-Sorafenib ($n=183$) 14,9 Monate (HR 1,01). Auch das Gesamtüberleben war nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings erreichten mehr Patienten eine protokollgemäße Zweitlinientherapie unter der Behandlung mit der Sequenz Sorafenib-Sunitinib gegenüber dem Sunitinib-Sorafenib-Arm (56,6 % vs. 41,5 %; $p<0,01$).

Fazit

Sowohl Sorafenib als auch Sunitinib bringen unabhängig von Therapiesequenz und Subgruppen einen Therapievorteil für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Subgruppenanalyse der SWITCH-Studie gibt Hinweise auf ein längeres Gesamtüberleben älterer Patienten (≥ 65 Jahre) unter der Sequenzreihenfolge Sorafenib-Sunitinib. Von dieser Beobachtung abgesehen, zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede in der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht, vom ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) und vom MSKCC-Score (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Score).

Die Sicherheitsprofile beider Substanzen waren wie erwartet, sagte Michel. Unerwünschte Nebenwirkungen traten generell seltener unter der Zweitlinientherapie als unter der Erstlinientherapie bei beiden Substanzen auf. ◀

Bericht: Dr. Ralph Hausmann

[1] Goebell PJ, et al. 2014. J Clin J Clin Oncol 32(15S); Abstr. #4567.

[2] Michel MS, et al. 2014. J Clin Oncol 32 (Suppl 4; Abstr 393).

[3] Porta C, et al. 2011. BJU International 108: E250-E257.

[4] Eichelberg C, et al. 2014. ESMO 2014, Poster 835P.

		So-Su		Su-So		
		Medianes OS (95%CI)		Medianes OS (95%CI)		p-Wert
		n	OS, Monate	n	OS, Monate	(Überlegenheitstest)
Geschlecht	männlich	136	31,6 (21,3; 36,9)	129	26,2 (19,7; 38,1)	0,45
	weiblich	41	30,0 (22,9; NR)	47	30,6 (19,4; 50,1)	0,53
Altersgruppe	<65 Jahre	99	25,8 (21,6; 34,7)	94	43,5 (27,5; NR)	0,07
	≥65 Jahre	78	31,5 (21,7; 47,0)	82	19,8 (12,9; 26,2)	0,04
ECOG PS	0	116	33,9 (26,7; 42,0)	106	43,5 (27,4; NR)	0,64
	1	55	22,9 (12,0; 25,8)	67	19,4 (11,9; 25,5)	0,33
MSKCC-Wert	günstig	71	37,0 (30,0; NR)	81	NR NR	0,76
	intermediär	140	20,6 (12,7; 31,5)	90	17,7 (12,8; 23,3)	0,12

SWITCH-1: Die Subgruppenanalyse hinsichtlich Gesamtüberleben zeigt, dass Patienten ≥ 65 Jahre von einer initialen Sorafenib-Gabe besonders profitieren (nach [4]).

66. DGU-Kongress:

Jungensprechstunde – Begleitung für Jungen bei Problemen in der Pubertät

Männlichen Jugendlichen fehlt insbesondere in der Pubertät, wenn die körperliche und seelische Umstellung des Körpers stattfindet, ein adäquater Ansprechpartner für ihre Fragen. Bedauerlicherweise verstärken Mediendarstellungen sei es TV oder Internet die Unsicherheiten junger heranwachsender Männer in dem Informationen vermitteln werden, die die Unsicherheiten jugendlicher noch mehr



verstärken oder Minderwertigkeitsgefühle entstehen lassen.

Urologe als ärztlicher Berater für das ganze Männerleben

Hier kann zur angemessenen Beratung der Urologe als Männerarzt beitragen, indem er sich als qualifizierter ärztlicher Berater für das ganze Männerleben - jetzt auch für eine Jungensprechstunde - engagiert. Die Jungensprechstunde kann im Sinne der Männergesundheit zur Aufklärung beitragen und frühzeitig männliche Jugendliche für Prävention und zur Reduzierung des geschlechtsspezifischen früher Sterbens durch Überernährung, Bewegungsmangel und Überkonsum von Alkohol und Nikotin sensibilisieren.

Zur erfolgreichen Etablierung der Jungensprechstunde sind noch einige Voraussetzungen zu erfüllen: Entwicklung eines inhaltlich standardisiertes Portfolio, Marketingkonzept wie den Jungen dieses Angebot zu vermitteln ist, um die Schwelle niedrig zu halten, sich einem Urologen anzuvertrauen, statt in eine Medienscheinwelt zu üchten. Auch die rechtlichen Rahmenbedingungen sind noch zu klären, unter denen Jungen der diskrete Besuch beim Urologen ermöglicht werden kann. Und die Anreize für den Urologen in den Bereichen Praxismarketing und Vergütung im GKV- und PKV-Bereich sind angemessen zu klären.

Red. ◀

Quelle: DGU-Pressekonferenz, am 2.10.2014 in Düsseldorf

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

In jeder Linie den Klassenbesten wählen

Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) haben mittlerweile eine erheblich gestiegene Überlebenszeit, sofern sie bereit sind, mehrere Behandlungslinien zu durchlaufen, und wenn dabei die jeweils besten Medikamente angewandt werden, kommentierte Prof. Dr. Manuela Schmidinger (Wien) den gegenwärtigen Therapiestatus auf einem von Pfizer veranstalteten Pressemeeting während des aktuellen DGU-Kongresses in Düsseldorf. Grundlage einer solchen langfristigen Strategie ist die Motivation des Patienten und die Kenntnis des Arztes über die zur Verfügung stehenden Substanzen sowie ein gutes Nebenwirkungsmanagement. Durch die Einführung neuer Präparate bei der Behandlung des mRCC konnte, so die Hämato-Onkologin, allein von 2009 bis 2014 in der Mehrlinientherapie ein Zuwachs des Gesamtüberlebens von 26,4 auf 33,7 Monate dokumentiert werden [1, 2].

In der ersten Linie stehen beim klarzelligen mRCC bei guter bis moderater Prognose – gemäß ESMO-Algorithmus 2014 [3] – mit Sunitinib, Bevacizumab, Interferon α und Pazopanib gleich mehrere Substanzen zur Verfügung.

In der zweiten Linie hat sich mit Axitinib (Inlyta®) ein Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten Generation etabliert, und zwar sowohl bei vorheriger Gabe eines TKIs als auch eines Zytokins. Grundlage dafür war die multizentrische, randomisierte, open-label Phase-III-Studie AXIS [4]. Sie verglich an 723 Patienten mit histologisch und zytologisch bestätigtem klarzelligen mRCC die Zweitliniengabe von Axitinib vs. Sorafenib. 54 % der Patienten hatten in der ersten Linie Sunitinib erhalten, 35 % ein Zytokin. Beim primären Studienendpunkt ergab sich unter dem oral applizierten Axitinib in dem Gesamtstudienkollektiv eine signifikante Verlängerung des medianen PFS von 6,8 gegenüber 4,7 Monate unter Sorafenib (HR=0,67, $p<0,0001$). In der Subgruppe der Zytokin-vorbehandelten Patienten war die Differenz deutlich größer: das mediane PFS betrug 12,0 vs. 6,6 Monate ($p<0,0001$).

Nebenwirkungen effizient behandeln

„Die Nebenwirkungen bespreche ich mit dem Patienten sehr offen“, betont Schmidinger. Der Patient sollte wissen, dass ein Blutdruckanstieg

sowohl bei Sunitinib als auch Axitinib gleichsam ein Marker für das Ansprechen auf diese Medikamente ist. Natürlich muss die Hypertonie entsprechend behandelt werden. Zudem machte die Onkologin darauf aufmerksam, dass die Co-Medikation mit Antihypertensiva einen erwünschten Nebeneffekt auf die Tumorerkrankung haben. So inhibieren etwa die Sartane (ARBs) die Migration von Tumorzellen und deren Angiogenese, und unterstützen die VEGF-Inhibition der Tumormedikamente.

Um der Fatigue zu begegnen, die gleichermaßen durch die Erkrankung selbst wie ebenfalls durch die Medikamente verursacht wird, ist es sinnvoll, den Patienten auf Hypothyreose und Hypophosphatämie zu untersuchen und entsprechend zu supplementieren. ▶

Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: Meet the Expert am 2.10.2014 in Düsseldorf im Rahmen des 66. DGU-Kongresses. Veranstalter: Pfizer Oncology.

- [1] Motzer RJ, et al. 2009. JCO 27:3584-3590
- [2] Escudier B, et al. 2014. Br J Cancer 110: 2821-2828
- [3] Escudier B, et al. 2014. Ann Oncol 25 (Suppl 3): iii48-iii56
- [4] Rini BI, et al. 2011. Lancet 378:1931-1939.

Neutropenien als limitierenden Faktor begrenzen

Bei der Behandlung von Prostata-, Urothelkarzinomen und Hodentumoren können bestimmte Nebenwirkungen myelotoxischer Chemotherapien durch eine Co-Medikation mit Substanzen, die einen granulozytenstimulierenden Faktor (G-CSF) enthalten, deutlich gemindert werden. Über die möglichen Therapiesequenzen bei diesen Tumorentitäten und das entsprechende Nebenwirkungsmanagement berichtete Prof. David Pfister (Aachen). Zudem stellte er Daten des erst kürzlich auf dem Markt befindlichen G-CSF Lipegfilgrastim vor.

Gemäß den NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines ist das jeweilige Risiko des Patienten mit uro-onkologischen Erkrankungen abzuschätzen. Diese Guidelines empfehlen eine initiale supportive Therapie mit G-CSF bei Patienten mit einem hohen Risiko (>20 %), eine Neutropenie oder ein neutropenes Fieber unter einer Chemotherapie zu entwickeln. Ein Indiz für ein höheres Risiko ist etwa ein Alter >65 Jahre, eine Hochdosistherapie oder Patienten

mit hämatologischen Vorbelastungen. Durch die Applikation von G-CSF kann eine Limitierung oder der Abbruch der Chemotherapie vermieden werden.

Beim kastrationsresistenten, fortgeschrittenen Prostatakarzinom hat sich die zytotoxische Behandlung mit Docetaxel plus Prednison als Standard in der ersten Linie etabliert. Während der Therapie treten Neutropenien dritten und vierten Grades in einer Häufigkeit von 32 % auf; ein neutropenes Fieber wurde bei 2,7 % der Patienten gefunden [1]. Als Zweitlinientherapie ist Cabazitaxel plus Prednison sehr effektiv, macht aber „hämatoxische Nebenwirkungen erschreckenden Ausmaßes“, so Pfister. Neutropenien dritten und vierten Grades traten bei 82 % der Patienten auf und neutropenes Fieber bei fast jedem zehnten Patienten [2].

Beim Urothelkarzinom war lange Zeit das M-VAC-Schema Therapiestandard. Die entsprechenden Studien dokumentierten dabei jedoch bei 25 % der Patienten ein neutropenes Fieber [3]. Als gleich effizient aber verträglicher er-

wies sich das Gemcitabin-Cisplatin-Regime. Im High-Dose Schema von M-VAC ist, so die Erfahrungen von Pfister, ein gutes Ansprechen zu erwarten. Die Nebenwirkungsrate kann bei dieser Therapie aber nur mittels prophylaktischen Einsatz eines G-CSF in Grenzen gehalten werden.

Neu auf dem Markt ist das G-CSF-Präparat Lipegfilgrastim (Lonquex®). Es konnte in einer Phase-III-Studie eine gleiche Effizienz wie Pegfilgrastim nachweisen [5]. „Die Neutropenie-Patienten“, so Pfister, „kamen allerdings unter Lipegfilgrastim wieder etwas schneller in den Normalbereich zurück als das Pegfilgrastim-Kollektiv.“ ◀

Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: DGU-Symposium „Neue Herausforderungen und neue Therapieoptionen in der Uro-Onkologie 2014“ am 3.10.2014 in Düsseldorf. Veranstalter: Teva

- [1] Tannock IF, et al. 2014. NEJM 351:1502-1512
 [2] de Bono JS, et al. 2010. Lancet 376:1147-1154
 [3] Sternberg CN, et al. 1989. Cancer 64: 2448-2458
 [4] Motzer RJ, et al. 2000. JCO 18:2413-2418
 [5] Bondarenko I, et al. 2013. BMC Cancer 13:386
 - doi: 10.1186/1471-2407-13-386.

urologen.info

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

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
 PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
 PD 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:

PD 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. Dettel Rohde
 Prof. Dr. med. Tim Schneider
 PD Dr. med. Markus Schenck
 Prof. Dr. med. Herbert Sperling
 Prof. Dr. med. Frank Sommer
 Prof. Dr. med. U. Wetterauer
 Dr. med. Jörn Witt
 Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Druckauflage: 4 600



Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2014

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

