

urologen.info

Ausgabe 4 • September 2014 • 12. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Operative Therapie des muskel-invasiven Urothelkarzinoms der Harnblase bei älteren Patienten

Andrologie

Testosterontherapie bei älteren Männern und Herzinfarktrisiko

Urologie

Nykturie bei Älteren: Wirksamkeit und Sicherheit von Desmopressin

Mit Recht an Ihrer Seite:

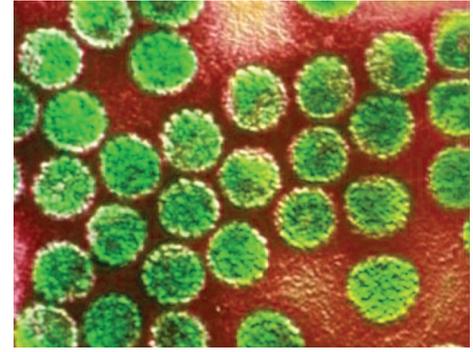
Wenn der Staatsanwalt vor der Tür steht ...



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

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

Anzeige



URO-ONKOLOGIE

112-121 Urothelkarzinom

Die operative Therapie des muskel-invasiven Urothelkarzinoms der Harnblase bei Patienten im fortgeschrittenen Alter

Genomische Prädiktoren des Überlebens bei hochgradigem Urothelkarzinom der Harnblase

Komplikationen bei radikaler Zystektomie mit und ohne neoadjuvanter Chemotherapie

Muskel-invasiver Urothelkrebs: Neoadjuvantes dosisdichtes Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin + G-CSF

Muskel-invasiver Urothelkrebs: Neoadjuvantes akzeleriertes Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin + G-CSF

Orale HPV-Infektion bei Patienten mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom und deren Partnern

Hyperkortisolismus als Prognosefaktor nach Resektion eines Nebennierenrindenkarzinoms

Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Aktivität von Cabazitaxel bei Progression nach Docetaxel und neuen endokrinen Therapien

Blasenauslassobstruktion versus Detrusorüberaktivität bei Patienten mit CRPC und LUTS

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Vergleich der Sequenzen Everolimus → Sunitinib und vice versa bei mRCC

Prognostischer Einfluss des Baseline-Spiegels an C-reaktivem Protein bei Sunitinib-Therapie

ANDROLOGIE

122-127 Abnahme der Sexualfunktion nach radikaler Prostatektomie bei jüngeren und älteren Männern: Wer ist stärker betroffen?

Testosterontherapie bei älteren Männern und Herzinfarktrisiko

Einfluss der Thulium Vapoenukleation auf die erektile Funktion

Umwelttoxinen und Fertilität – Strahlung vom Handy bremsen Spermien

Spermien wechseln Schwimmstile, um Eizelle zuerst zu erreichen

Urologen können bei Patienten mit Testosteronmangel-Syndrom deren kardiovaskuläres Risiko einschätzen

Hypogonadismus, Symptombelastung und Überleben bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung

UROLOGIE

128-133 Wie wirksam und sicher ist Desmopressin in der Behandlung von Nykturie bei Erwachsenen?

Rückfallrisiko bei verschiedenen Desmopressin-Absetzstrategien bei Kindern mit Enuresis

Elektrostimulation des Nervus tibialis posterior bei neurogener überaktiver Blase nach Apoplex

Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Nykturie mit Desmopressin bei älteren Patienten

Multimodales individualisiertes Therapiekonzept bei interstitieller Zystitis/Blasenschmerzsyndrom

Erste kontrollierte Studie mit Sildenafil bei Frauen mit Interstitieller Zystitis

Eingeschränktes endogenes Schmerzkontrollsystem bei Patienten mit Interstitieller Zystitis

LUTS/BPH: Einfluss der medikamentösen Behandlung auf die Sexualfunktion

Assoziation zwischen Prostatavolumen und Tumorphathologie bei radikaler Prostatektomie

OAB: Urinäres NGF und Veränderungen der urodynamischen Befunde bei überaktiver Blase

Medizinrecht

134-135 Update 2014 zur Aufklärungspflicht

Mit Recht an Ihrer Seite

136-137 Wenn der Staatsanwalt vor der Tür steht ...

Kongressberichte

138-139 Diabetologie in der urologischen Praxis

Reproduktionsmedizin: ESHRE Highlights

Pharmaforum

140-143 Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms
Wesentliche Komponente in der Therapiestrategie

mRCC: Evidenzbasiert entscheiden und Therapiepotentiale ausschöpfen

Osteonkologie: Therapeutischer Nutzen von Denosumab

Gleitmittel in der Urologie

Väter auf die Geburt vorbereiten

Informationen und praktische Tipps für Fachkräfte

Impressum

143

Die operative Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase bei Patienten im fortgeschrittenen Alter



Dr. med.
Henrik Zecha,
Urologische Klinik,
St. Antonius-Hospital
Gronau.

Im Zuge des demographischen Wandels sehen wir uns auch in der Urologie den Herausforderungen einer alternden Gesellschaft und der damit einhergehenden Multimorbidität konfrontiert. Die Lebenserwartung in den Industriestaaten der westlichen Welt nimmt stets zu. Laut Statistischem Bundesamt (Zahlen für Nordrhein-Westfalen) betrug diese im Jahr 2011 bei neugeborenen Jungen 77 Jahre und 4 Monate (1988: 71 Jahre und 7 Monate), bei neugeborenen Mädchen lag die Lebenserwartung bei 82 Jahren und 2 Monaten (1988: 78 Jahre und 5 Monate). Ein besonderes Augenmerk richtet sich bei der erhöhten Lebenserwartung auch auf die mit dem zunehmenden Lebensalter ansteigende Inzidenz der Karzinomerkrankungen.

Das Urothelkarzinom der Harnblase hat einem Altersgipfel bei Patienten zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr und Männer sind mehr als doppelt so häufig betroffen als Frauen. Ca. 30 % der Patienten erkranken an einem muskelinvasiven Tumor, welcher in der Regel die radikale Zystektomie (RC) erfordert.

Dieses Verfahren stellt nach wie vor den Goldstandard bei der Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms dar [1, 2]. Durch Fortschritte im prä- und perioperativen Management ist dieser Eingriff auch beim älteren Patienten indiziert [3]. Wegen der ebenfalls altersabhängigen Zunahme von Komorbiditäten muss allerdings intensiv die Frage nach der optimalen Harnableitung und Operationstechnik mit dem Risikopatienten und dessen Familie intensiv diskutiert werden. In diesem Artikel werden die unterschiedlichen Aspekte und Verfahren der radikalen Zystektomie im Alter erläutert.

Konzeption der Harnableitung beim älteren Patienten

Neben der Bewertung der Zystektomie bei einem Patienten im fortgeschrittenen Alter als kurativen oder

palliativen Ansatz sollte nach exakter Indikationsstellung die Entscheidung zur Art der Harnableitung getroffen werden. Wir müssen uns hierbei zwischen komplexem orthotopen Harnblasenersatz mit Neoblase, dem Urostoma mit Dünndarminterponat und der Ureterokutaneostomie entscheiden [4, 5]. Die Wahl der Harnableitung sollte individuell an die Grunderkrankung, an Komorbiditäten, das Alter des Patienten, das anästhesiologische Risiko und an die geschätzte Lebenserwartung und -qualität angepasst werden. Während man bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand trotz fortgeschrittener Tumorerkrankung einen kontinenten Harnblasenersatz anbietet, wird man hingegen bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder mit entsprechender kardialer oder pulmonaler Belastung auch nach kurativer Tumorektomie eher eine einfache Form der Harnableitung ohne Darmsegmente in Erwägung ziehen.

In den vergangenen 25 Jahren hat sich der orthotope Harnblasenersatz von einem experimentellen Ansatz zum bevorzugten Therapiestandard für beide Geschlechter entwickelt [6].

Auch bei Patienten über 75 Jahre ist die Zystektomie mit einer Morta-

litätsrate von weniger als 4,5 % und einer Gesamtkomplikationsrate von etwa 10–50 % verbunden; damit ist die Nebenwirkungsrate vergleichbar mit der Rate bei jüngeren Patienten [7]. Das mittlere Gesamtüberleben nach Zystektomie weist bei Patienten über 75 Jahren mehr als zwei Jahre auf und liegt nach fünf Jahren zwischen 37–68 %.

Indikation und präoperative Risikoeinschätzung

Die Indikation zur radikalen Zystektomie ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und den zu erwartenden Komplikationen durch das Urothelkarzinom. Auch beim älteren Patienten steht die komplette Tumorektomie im Vordergrund. Die Sanierung zusätzlicher, durch die Tumorerkrankung verursachter Symptome wie Makrohämaturie oder Harnblasentamponade, Obstruktion, Algurie und allgemeine Schmerzen ist dabei ein sekundäres Ziel [8].

Nebenerscheinungen wie Dysurie, rezidivierende Makrohämaturien, Schmerzen und Anstieg der Retentionsparameter mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit ergeben die Indikation zu einer Harn-

ableitung auch in einer palliativen Situation. Liegen weitere Komplikationen wie Fisteln vom Harntrakt zum Darm, der Haut oder Vagina vor, ist bei eindeutiger, auch sozialer, Einschränkung des Patienten eine Harnableitung anzustreben.

Mehr als das Alter des Patienten ist die Evaluation der Summe der Begleiterkrankungen für die Einschätzung der Therapiefähigkeit und somit Operabilität wichtig. Hierfür gibt es verschiedene Berechnungsinstrumente. Ein gebräuchlicher Score ist der Charlson-Komorbiditätsindex (**Tab.**). Dieser Index wurde in verschiedenen Studien zur Einschätzung der Komorbiditätssituation geriatrischer Patienten verwendet. Er beinhaltet eine Liste von 19 Erkrankungen, welche je nach Schweregrad mit 1–6 Punkten beurteilt werden können. Diese Erkrankungen haben die Gemeinsamkeit, dass sie die Einjahresmortalität um den Faktor 1,2 erhöhen.

Zudem erfolgt immer nach Begutachtung des Allgemeinzustandes die anästhesiologische Risikostratifizierung unter Zuhilfenahme des ASA-Status („American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification“) [9]. Auch der Karnofsky-Index kann für die Entscheidungsfindung hilfreich sein.

Durch ein standardisiertes perioperatives Management können somit auch Patienten mit einem ASA-Status von 3 und über 75 Jahren operiert werden und dabei gute Resultate erzielt werden. Dies ist mit den Ergebnissen eines jüngeren Patientenkollektives durchaus vergleichbar [10]. Ein höherer ASA-Status korreliert auch mit einer höheren Morbidität und der Zahl der stationären Wiederaufnahmen.

Höheres Alter ist auf der einen Seite mit einer erhöhten tumorspezifischen Mortalität assoziiert [11], auf der anderen Seite lässt sich bei den über 80-Jährigen mittels Zystektomie

die größte Reduktion der Sterberate erreichen [12].

Varianten der Harnableitung

Bei der Vielzahl an Möglichkeiten der Harnableitung werden wir auf drei häufige Varianten, die Ureterkutaneostomie, das Ileum conduit als nicht kontinentes und die Neoblase als kontinentes Harnblasenersatzverfahren genauer eingehen.

Ureterkutaneostomie

Bei zunehmendem Alter wird bei Patienten häufiger die Ureterkutaneostomie (UC) als Harnableitung gewählt. Sie ist die einfachere Form der operativen Sanierung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms und sollte vornehmlich als palliativer Ansatz bei deutlich fortgeschrittenem Tumorstadium oder kurativ bei alten und oder multimorbiden Patienten,

bei denen die Verwendung von Darmsegmenten für die Harnableitung als zu riskant erscheint, angewendet werden.

Die operative Technik ist überschaubar. Bei regelrechter Konfiguration der Nieren und des ableitenden Systems werden die Harnleiter auf der jeweils ipsilateralen Seite an der Oberfläche der Abdominalwand ausgeleitet. Bei der Transureterokutaneostomie (TUUC) wird ein retroperitoneal mobilisierter Ureter oberhalb der A. mesenterica inferior über den großen Gefäßen unter dem Sigma entlang geführt und End-zu-Seit mit dem anderen Ureter anastomosiert und dieser Ureter als Stoma in die Abdominalwand eingenäht. Vorteil dieser Verfahren ist die kürzere OP-Zeit und damit verbunden geringeres OP-Risiko für den Patienten. Nachteilig ist die hohe Stenoserungsrate der Ureterokutaneostomie. Dies

Tabelle: Charlson-Komorbiditätsindex

Anzahl der Punkte	Bedingungen
1 Punkt	50-60 Jahre Myokardinfarkt, Herzfehler PAVK, Zerebrovaskuläre Erkrankungen Chronische Lungenerkrankungen, Kollagenosen Ulkerkrankung Milz-Leber-Erkrankungen Diabetes mellitus
2 Punkte	61-70 Jahre Hemiplegie Mäßig bis schwere Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus mit Organschädigung, Tumorerkrankungen
3 Punkte	71-80 Jahre Mäßig bis schwere Lebererkrankungen
4 Punkte	81-90 Jahre
5 Punkte	> 90 Jahre
6 Punkte	Metastasierter solider Tumor, AIDS



Abb. 1: Ansicht Abdomen: Nach Anlage Ileum conduit.



Abb. 2: Ausscheidungsurographie eines Ileum conduit.

wiederum bietet Potenzial für weitere Komplikationen, wie ascendierende Harnwegsinfektionen, die bei Rezidiven längerfristig zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen können.

Ileum conduit

Auch die Harnableitung mittels Ileum conduit (**Abb. 1 + Abb. 2**) gilt als typisches Verfahren bei älteren weiblichen und männlichen Patienten.

Bei dieser Stomaart reseziert man ein 12–15 cm langes Ileumteilstück, wobei beide Harnleiter auf der oralen Seite des ausgeschalteten Darman-teiles eingenäht werden. Das andere

Ende wird als Stoma im Bereich des Unterbauches ausgeleitet und gering-gradig prominent über Hautniveau fixiert. Im Vergleich zur Ureterhautfistel entwickeln sich langfristig seltener Strikturen im distalen Harnleitereinpflanzungsbereich. Somit ist in der Mehrzahl keine zusätzliche Harnleiterschienung mit konsekutiv regelmäßigen Wechseln notwendig.

Mögliche Komplikationen sind Stomaretraktion, -prolaps und Herniationen.

Ileumneoblase

Die Ileumneoblase (**Abb. 3 + Abb. 4**) ist eine Ersatzblase mit Verbindung

zur Harnröhre. Sie kommt den Eigenschaften hinsichtlich Speicher- und Entleerungsfunktion der natürlichen Harnblase am nächsten. Ziele der orthotopen Ileumneoblase sind neben dem Erhalt der Nierenfunktion ein optimales kosmetisches Ergebnis sowie die Vermeidung einer eventuellen Stigmatisierung durch ein Stoma. Die Frühkomplikationen des orthotopen Blasenersatzes sind eine Mortalität in den ersten 30 Tage von 1–3 % und eine prolongierte Darmatonie bis hin zum paralytischen Ileus in bis zu 5 % der Fälle. Bei älteren Patienten, vor allem mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann sich eine metabolische Azidose entwickeln.

Kontraindikationen zum orthotopen Blasenersatz mit einer Ileumneoblase bei älteren Patienten sind eine reduzierte Nierenfunktion (Kreatinin 200 $\mu\text{mol/l}$) sowie eine klinisch relevante zerebrovaskuläre Insuffizienz, die die Wiedererlangung einer zufriedenstellenden Kontinenz schwierig bis unmöglich machen. Aufgrund der Risiken und der fraglichen funktionellen Ergebnisse des orthotopen Blasenersatzes bei Patienten über 75 Jahre ist auf eine strenge Indikationsstellung für diese Operationstechnik zu achten.

Allgemein wird die extendierte Lymphadenektomie (Lymphknoten der Regionen Vasa iliaca externa, interna und communis sowie der Fossa obturatoria) während der RC propagiert. Ob diese ebenso bei der Gruppe älterer Patienten einen Überlebensvorteil bringt, ist noch ungeklärt. Die SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)-Studie konnte zeigen, dass das tumorspezifische Gesamtüberleben bei Patienten mit pelviner Lymphadenektomie signifikant höher war als in der Kohorte ohne Lymphadenektomie.

Roboterassistierte Zystektomie bei älteren Patienten

Die roboterassistierte radikale Zystektomie (RARC) hat sich in den vergangenen Jahren als ein minimalinvasi-



Abb. 3: Ansicht Abdomen nach Anlage Neoblase.



Abb. 4: Zystogramm einer Neoblase.

ves Verfahren etabliert. Wir unterscheiden ein komplett intrakorporales Verfahren, bei dem sowohl der ablative, als auch der rekonstruktive Teil mit dem da Vinci-System vorgenommen werden, sowie ein geteiltes Vorgehen mit der roboterassistierten Ablation und der extrakorporalen Rekonstruktion für die Harnableitung. Vermehrt werden Studien mit hohen Fallzahlen für beide OP-Varianten publiziert. In einer Multicenterstudie (97 % extrakorporale, 3 % intrakorporale Harnableitung) konnten Smith et al. zeigen, dass die Ergebnisse von roboterassistierten Zystektomien mit denen von Serien großer offener Zystektomien (ORC) vergleichbar sind [13]. Die Autoren analysierten hier Patientendaten von 178 Männern und 49 Frauen (n=227), mittleres Alter 67,1 Jahre hinsichtlich der Operationszeit (Mittel 5,5 Stunden), der Komplikationsrate (insgesamt 30 %, mit 7 % Clavien-Grad 3) und der Realisierbarkeit der extendierten Lymphadenektomie [13]. In einer anderen Arbeit konnten Jonsson et al. nachweisen, dass komplett intrakorporale Verfahren durchaus möglich sind. Hier wurden in einem Zeitraum von zehn Jahren Daten von 45 Patienten (36 Patienten mit Neoblase, neun Patienten mit Ileum conduit) ausgewertet [14]. Im Vergleich zu der vorgenannten Studie lagen sowohl die Operationszeit (477 Minuten) als auch der Blutverlust (550 ml) höher. Andere Studien zeigen für die RARC ebenfalls vergleichbare perioperative und pathologische Ergebnisse [15]. Der Krankenhausaufenthalt ist nach RARC im Vergleich zu ORC mit 7 vs. 14,5 Tagen wesentlich kürzer. Für die onkologische Qualität stehen bislang nur mittelfristige Daten zur Verfügung. Gemessen jedoch an den bisherigen Ergebnissen und pathologischen Surrogatparametern scheint die RARC der ORC nicht unterlegen zu sein.

Schlussfolgerung

Zystektomie ist in der Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase der Goldstandard. Weil Harnblasenkarzinom altersabhängig ist (das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren für Männer und bei 73,4 Jahren für Frauen), weisen Patienten eine hohe Anzahl an Komorbiditäten auf. Durch strenge Indikationsstellung mit Abschätzung des anä-

thesiologischen Risikos, der geschätzten Lebenserwartung (mindestens zwei Jahre), einem verbesserten peri-operativen Management und der Optimierung der Operationstechnik ist Zystektomie auch bei älteren Patienten sicher durchführbar.

Die Entscheidung welche Operationstechnik und Harnableitung gewählt wird, sollte sich an den medizinischen Variablen und am Wunsch des Patienten, orientieren. Es besteht eine Tendenz zur inkontinenten Harnableitung bei älteren Patienten, wobei die Ureterokutaneostomie bei multimorbiden Patienten und beim palliativen Ansatz auch altersunabhängig eine mögliche Therapievariante darstellt.

Bezüglich des Ausmaßes der Lymphadenektomie ist die Datenlage bei älteren Patienten weiterhin unklar, sollte aber wie in der Kohorte jüngerer Patienten abhängig vom onkologischen Ausgangspunkt realisiert werden.

Die Studienlage zur roboterassistierten Zystektomie bei Patienten im fortgeschrittenen Alter ist noch unzureichend, aber die Mortalitäts- und Komplikationsraten sind im Vergleich zur offenen Zystektomie ähnlich. Der Krankenhausaufenthalt ist nach der da-Vinci-Zystektomie mit extrakorporaler Harnableitung kürzer, die postoperative Rekonvaleszenz erfolgt vermutlich schneller und die postoperative Schmerzen sind geringer.

Der Einsatz des Roboters zur radikalen Zystektomie kann möglicherweise die operative Ergebnisqualität weiter verbessern. Mit einer weiteren Verbreitung der roboterassistierten radikalen Zystektomie, besonders an Zentren mit entsprechendem Schwerpunkt, ist zu rechnen.

Unabhängig vom operativen Vorgehen bleibt die radikale Zystektomie ein Verfahren mit hoher peri- und postoperativer Komplikationsrate. Diese scheint sich auch bei über 70-jährigen Patienten nicht wesentlich von jüngeren Patienten zu unterscheiden. ◀

Literatur:

- [1] Hautmann RE, et al. 2007. Urinary diversion. Urology 69:17-49. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>
 [2] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. 2001. Radical cystectomy in the treatment of invasive

bladder cancer: long-term results in 1.054 patients. J Clin Oncol 19:666-675.

[3] Miller DC, Taub DA, Dunn RL, et al. 2003. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol 169:105-109.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478114>.

[4] Bricker EM. 1950. Bladder substitution after pelvic exenteration. Surg Clin North Am 30:1511-1521 [PubMed].

[5] Montie JE. 1997. Ileal conduit diversion after radical cystectomy: pro. Urology 49:659-662.

[6] Hautmann RE. 2001. 15 years experience with the ileal neobladder. What have we learned? Urology 40:360-367.

[7] Peyromaure M, Guerin F, Debre B, Zerbib M. 2004. Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. Eur Urol 45/2:147-153.

[8] Gschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG. 2004. Quelle: Springer Medizin Verlag DOI: 10.1007/s00120-004-0638-y .

[9] Anonym. 1963. American Society of Anesthesiologists: new classification of physical status. Anesthesiology 24:111-116.

[10] Koch MO, Smith JA Jr. 1996. Influence of patient age and co-morbidity on outcome of a collaborative care pathway after radical prostatectomy and cystoprostatectomy. J Urol 155:1681-1684.

[11] Nielsen ME, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. 2007. Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy. Eur Urol 51(3):699-708 [PubMed] [CrossRef].

[12] Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, et al. 2004. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. Urology 64:292-297 [PubMed] [CrossRef].

[13] Smith AB, Raynor M, Amling CL, et al. 2012. Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: perioperative outcomes and complications in 227 patients. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 22:17-21 [PubMed] [CrossRef].

[14] Jonsson MN, Adding LC, Hosseini A, et al. 2011. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 60:1066-1073 [PubMed] [CrossRef].

[15] Richards KA, Kader AK, Otto R, et al. 2012. Is robot-assisted radical cystectomy justified in the elderly? A comparison of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in elderly ≥75 years old. J Endourol 26:1301-1306 [PubMed] [CrossRef].

Verfasser: Dr. med. Henrik Zecha, Dr. med. Nina Harke, Dr. med. J.H. Witt

Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, Chefarzt: Dr. med. J.H. Witt, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Möhlenweg 22, 48599 Gronau
 Email: henrik.zecha@st-antoniushospital.de

Genomische Prädiktoren des Überlebens bei hochgradigem Urothelkarzinom der Harnblase

Die genomische Heterogenität von Urothelkarzinomen der Harnblase ist durch häufige Aberrationen in Genen, die den Chromatinstatus regulieren, den Zellzyklus kontrollieren oder Rezeptorkinase-Aktivität steuern, charakterisiert. Um in hochgradigen Urothelkarzinomen prognostische genomische Marker zu identifizieren, wurden mit Sequence Capture Anreicherung und Next Generation Sequencing Technologien 109 Tumoren analysiert.

Mutationen wurden im Kontext krebbsrelevanter Reaktionswege analysiert. Am häufigsten wurden TP53-Mutationen aufgefunden (57 %). Ferner waren Veränderungen in Genen, die den Eintritt in die S-Phase des Zellzyklus regulieren, weit verbreitet (46 %). Doch wie bereits zuvor beschrieben, waren insbesondere Mutationen verschiedener Chromatin-modifizierender Gene äußerst prävalent.

Das Vorliegen einer rekurrenten Missense-Mutation in der katalytischen Untereinheit der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphonat-3-kinase (PIK3CA) stand mit

signifikanter Verlängerung sowohl des rezidivfreien Überlebens (RFS) als auch des krebbspezifischen Überlebens (CFS) im Zusammenhang. Für Gene des funktionell ähnlichen PIK3/Akt Signalwegs wurden vergleichbare Verbesserungen ermittelt.

Patienten mit TP53-Mutationen im Tumor hatten ein verkürztes RFS wie auch verkürztes CFS. Nach Korrekturen für die pT- und pN-Stadien verlor sich jedoch die statistische Signifikanz. Verschlechterte Überlebensparameter wurde auch bei Patienten festgestellt, in deren Tumoren der zyklinabhängige Kinase-Inhibi-

Für Patienten mit hochgradigem Urothelkarzinom, deren Tumor Veränderungen im PIK3CA- und/oder PIK3/Akt-Signalweg aufweist wurde eine günstige Prognose ermittelt. Hingegen waren Mutationen des zyklinabhängigen Kinase-Inhibitors 2A (CDKN2A) mit deutlich verschlechtertem rezidivfreiem Überleben wie auch verkürztem krebbspezifischem Überleben verbunden.

tor 2A (CDKN2A) verändert war. Dafür bestand Signifikanz auch in der multivariaten Analyse.

Die zahlreich auftretenden Mutationen der Chromatin-modifizierenden Gene standen nicht im Zusammenhang mit dem Krankheitsergebnis. *mk* ◀

Kim PH, Cha EK, Sfakianos JP, et al. 2014. Genomic predictors of survival in patients with high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* [Epub ahead of print].

Komplikationen bei radikaler Zystektomie mit und ohne neoadjuvanter Chemotherapie

Die neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie vor radikaler Zystektomie mit pelviner Lymphknotendisektion führt zu einer um etwa 5 % erhöhten 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu alleiniger Zystektomie. Anhand von Daten aus einer großen Datenbank wurde analysiert, ob die neoadjuvante Chemotherapie ein Prädiktor für postoperative Komplikationen, die Verweildauer oder die Operationsdauer bei Patienten mit Blasenkrebs ist, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen.

Zur Ermittlung von Patienten, die zwischen 2005 und 2011 nach neoadjuvanter Chemotherapie zystektomiert worden sind, diente die Datenbank des American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. Es wurden Ereignisse innerhalb einer perioperativen Periode von 30 Tagen sowie die stationäre Verweildauer und die Operationsdauer erfasst.

Von 878 für die Analyse geeigneten Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterzogen hatten, waren 78 (8,9 %) zuvor mit Chemotherapie behandelt worden. Sie waren deutlich jünger und hatten seltener Diabetes als diejenigen ohne neoadjuvante Chemotherapie. Zu berücksich-

tigen ist indes, dass 236 Patienten mit Niereninsuffizienz nicht für die neoadjuvante Chemotherapie geeignet waren.

Die Gesamtrate an zumindest einer Komplikation bei allen 878 Patienten betrug 52,1 %. Bei jenen mit neoadjuvanter Chemotherapie waren es 55,1 % und bei den nur zystektomierten Patienten 51,8 % (keine Signifikanz). Andererseits hatten die Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie gegenüber denjenigen ohne neoadjuvante Chemotherapie seltener Reoperationen (1,3 % vs. 6,0 %), seltener Wundinfektionen (9,0 % vs. 12 %) und seltener Wunddehiszenz (0 % vs. 3,0 %). Es bestanden allerdings keine Signifikanzen.

Bei neoadjuvanter Chemotherapie vor der radikalen Zystektomie ist das Risiko der Patienten für perioperative Komplikationen und operative Morbidität nicht erhöht.

Eine verbesserte Akzeptanz dieser Therapie ist angesichts der aktuellen Befunde und dem bestens bekannten Benefit hinsichtlich des Gesamtüberlebens wünschenswert.

Der multivariaten logistischen Regression ließ sich nicht entnehmen, dass die neoadjuvante Chemotherapie bei der radikalen Zystektomie ein Prädiktor für postoperative Komplikationen, Reoperation Infektion oder Wunddehiszenz ist.

Ferner hatten Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie eine deutlich verkürzte Verweildauer. Die Operationsdauer unterschied sich in beiden Kohorten nicht signifikant. *mk* ◀

Johnson DC, Nielsen ME, Matthews M, et al. 2014. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity. *BJU Int* 114:221-228.

Muskel-invasiver Urothelkrebs Neoadjuvantes dosisdichtes Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin + G-CSF

Die neoadjuvante Chemotherapie gilt heute in der Behandlung des muskeli-nvasivem Urothelkrebses als Standard. Bei der Behandlung mit Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) werden hohe Ansprechraten erreicht. Aktuell wurden Wirksamkeit und Sicherheit der neoadjuvanten Therapie mit dosisdichtem MVAC und Pegfilgrastim (pegyliertes G-CSF) bei Patienten mit muskel-invasivem Urothelkrebs berichtet.

Patienten mit muskel-invasivem Urothelkrebs (cT2-T4a; N0-N1) erhielten vor der Zystektomie vier Zyklen mit dosisdichtem MVAC + G-CSF. Als primärer Endpunkt wurde die Überprüfung der Annahme einer pathologischen Ansprechrate von 35 % (Nullhypothese) gegenüber 55 % (Alternativhypothese) festgelegt.

Neunzehn von insgesamt 39 Patienten erreichten bis zur Zystektomie ein pathologisches Ansprechen (PaA). Damit entsprach das Ergebnis eher der Alternativhypothese mit 55 %iger Ansprechrate.

Alle vier Chemotherapiezyklen wurden an 37 der 39 Patienten verabreicht. In zwei Fällen wurde nach drei Zyklen aufgrund der Toxizität abgebrochen. Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) traten bei vier Patienten auf (Hand-Fuß-Reaktion, Mukositis, Hypokaliämie und Neutropenie).

Radiologisches Ansprechen (RaA) wurde bei 24 Patienten (62 %) registriert. In zwölf Fällen wurde kein RaA gesehen. Bei RaA war in 63 % der Fälle auch ein PaA zu beobachten.

Bei der aktuellen Analyse betrug das progressionsfreie Überleben bei Patienten

Die neoadjuvante Chemotherapie mit dosisdichtem MVAC bei unterstützender Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF war sicher, wurde gut toleriert und ergab günstige pathologische und radiologische Ergebnisse.

Sowohl das pathologische als auch das radiologische Ansprechen wirkte sich klinisch bedeutsam auf das krankheitsfreie Überleben aus.

mit PaA 89 % gegenüber 67 % bei Nichtansprechen. Von den Patienten mit RaA erreichten 86 % ein 1-Jahr-krankheitsfreies Überleben gegenüber 62 % der Patienten, bei denen kein RaA erreicht wurde.

Red. ◀

Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, et al. 2014. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* 32:1889-1894.

Muskeli-nvasiver Urothelkrebs Neoadjuvantes akzeleriertes Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin + G-CSF

Obwohl die neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie bei muskel-invasivem Urothelkrebs Standardbehandlung ist, stehen seiner Anwendung oft Bedenken wegen Toxizität und verzögerter Zystektomie im Wege. Diesbezüglich wurde die Hypothese überprüft, dass drei Zyklen neoadjuvanter Therapie mit Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) sicher seien, die Zeit bis zur Operation verkürzen und eine ähnliche Rate an pathologischen Komplettremissionen (pT0) bewirken, wie sie für die 12-wöchige neoadjuvante Chemotherapie berichtet wurden.

Patienten mit muskel-invasivem Urothelkrebs (cT2-T4a; N0-N1) erhielten vor der Zystektomie mit Lymphknotendisektion drei MVAC-Zyklen mit Pegfilgrastim. Die radikale Zystektomie mit bilateraler Lymphadenektomie wurde innerhalb von vier bis acht Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus durchgeführt.

Von 44 aufgenommenen Patienten (median 64 Jahre alt) hatten 60 % das Tumorstadium III-IV. Bei 40 Patienten konnte das Ansprechen der Behandlung protokollgemäß bewertet werden. In 15 Fäl-

len wurde bei der Zystektomie in Gewebeproben kein residueller Krebs entdeckt (pT0). Damit war der primäre Endpunkt der Studie erfüllt. Bei weiteren sechs Patienten erfolgte die Rückstufung auf nicht muskel-invasiven Krebs. Das klinische Stadium zu Baseline wurde bei allen Patienten mit dem endgültigen pathologischen Stadium verglichen. Eine Rückstufung des pathologischen Stadiums bei der Zystektomie erfolgte bei 65 % der bewertbaren Patienten.

Die Behandlung wurde allgemein gut toleriert. Von 82 % der Patienten wurden

Die neoadjuvante Therapie mit akzeleriertem MVAC war mit einer niedrigen Toxizitätsrate verbunden und erreichte eine vergleichbare pT0-Rate innerhalb von sechs Wochen wie das Standard-Regime in zwölf Wochen.

In einer laufenden Analyse soll untersucht werden, inwieweit aus molekularen Modifizierungen in Tumormustern das Ansprechen auf die Chemotherapie vorhersagbar sein kann.

nur leichte Nebenwirkungen (Grad I-II) berichtet. In acht Fällen traten Nebenwirkungen Grad III-IV auf. Am häufigsten waren Anämie, Fatigue, Lymphozytopenie jeweils Grad III und Neutropenie Grad IV.

Red. ◀

Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, et al. 2014. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response to toxicity. *J Clin Oncol* 32:1895-1901.

Orale HPV-Infektion bei Patienten mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom und deren Partnern

Das humane Papillomavirus (HPV) Typ 16 ist heute als vorrangige Ursache des Plattenepithelkrebses im Oropharynx anerkannt. Dennoch ist nicht hinreichend bekannt, wie die onkogene HPV-Infektion des Mund- und Rachenraums übertragen wird, und wie sie zur Entwicklung von Krebs führt. Das besser zu verstehen, wurde die orale HPV-Prävalenz bei Patienten mit Oropharynxkarzinom und deren Partnern analysiert.

Für die Studie wurden 164 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom rekrutiert, in deren Tumor onkogene HPV und/oder *p16* mittels In-situ-Hybridisierung nachgewiesen worden waren. Zudem nahm in 93 Fällen auch der Partner (verheiratet oder eheähnliches Verhältnis) teil. Die Patienten waren vorwiegend Männer (90 %) und die Partner überwiegend Frauen (93,6 %).

Obwohl bei allen Patienten der Tumor HPV- und/oder *p16*-positiv war, wurden in den von der Mundschleimhaut abgelösten Zellen nur bei 61 % der Patienten onkogene HPV-DNA gefunden. Verglichen mit den Daten aus der National

Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) lag bei den Partnern die Prävalenz oraler onkogener HPV-DNA niedriger (4,7 % vs. 1,1 %; bei den Patienten: 61,0 %).

Bei keinem der 93 Partner ließ sich im Zelleuat der Mundspülung HPV16-DNA nachweisen. Mit quantitativer Polymerase-Kettenreaktion wurden bei zwei Partnerinnen minimale Mengen an HPV16-DNA (< 1 Kopie) vorgefunden, die jedoch unterhalb des normalen Laborschwellenwertes für ein positives Ergebnis lagen. Von den sechs männlichen Partnern waren zwei oral mit einem nicht onkogenen HPV-Typ infiziert.

Bei Patienten mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom lässt sich häufig orale HPV16-DNA nachweisen, nicht dagegen bei ihren Partnern.

Das Krebsrisiko für Partner von Patienten mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom ist als niedrig einzustufen. Diese könnten wiederholt oralen HPV ausgesetzt gewesen sein und haben diese abgewehrt.

Bei den Partnern wurden beim oralen Screening keine präkanzerösen Läsionen festgestellt. Allerdings hatten neun Partnerinnen eine zervikale Krankheit und zwei Patientinnen invasiven Zervixkrebs in der Anamnese. Drei Patienten hatten zuvor eine Partnerin mit invasivem Zervixkrebs. *Red. ◀*

D'Souza G, Gross ND, Pai SA, et al. 2014. Oral human papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *J Clin Urol* 32:2408-2415.

Hyperkortisolismus als Prognosefaktor nach Resektion eines Nebennierenrindenzarzinoms

Aufgrund zum Teil widersprüchlicher Berichte ist bislang nicht klar, ob Hyperkortisolismus bei Patienten nach Komplettresektion eines Nebennierenrindenzarzinoms eine prognostische Rolle zukommt. Dieser Frage wurde in einer aktuellen multinationalen, multizentrischen Studie in Verbindung mit einer Effektivitätsanalyse der adjuvanten Mitotan-Therapie nachgegangen.

An Referenzzentren für Nebennierenrindenzarzinom in Deutschland, Frankreich, Italien, den Niederlanden und den USA wurden insgesamt 524 Patienten rekrutiert (321♀, 203♂). Alle Patienten hatten eine Komplettresektion, keiner hatte Metastasen.

In der univariaten Analyse war Kortisonüberschuss mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben (PFS) und einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben (OS) assoziiert (**Abb.**).

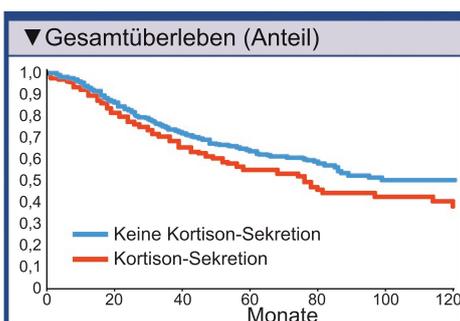
Trotz einiger Variabilität gab es keinen signifikanten Unterschied im Hazard Ratio (HR) für Rezidiv und Tod in den Subgruppen aus den einzelnen Zentren verschiedener Länder. Nach demographischen und klinischen Parametern stratifiziert unterschied sich das HR für Kortisonüberschuss versus kein Kortisonüberschuss in Bezug auf das PFS der Patienten gesondert nach Alter, Geschlecht, und Tumorstadium nicht signifikant. Für OS war das HR für Tod bei fortgeschrittenem Karankheitsstadium größer.

Bei Patienten mit komplett resektiertem Nebennierenrindenzarzinom kann klinisch relevanter Hyperkortisolismus als neuer prognostischer Faktor genutzt werden.

Andererseits scheint die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie mit Mitotan durch symptomatischen Hyperkortisolismus nicht negativ beeinflusst zu werden.

An 251 Patienten war adjuvantes Mitotan verschrieben worden. Der Anteil an Patienten reichte von 35,1 % in Deutschland bis 91,4 % in Frankreich. Nach Korrektur für Geschlecht, Alter und Tumorstadium stand die Mitotan-Einnahme im Gesamtkollektiv im Zusammenhang mit einer signifikanten Reduzierung der Rezidivrate. *Red. ◀*

Berruti A, Fassnacht M, Haak H, et al. 2014. Prognostic role of overt hypokortisolismus in completely operated patients with adrenocortical cancer. *Eur Urol* 65:832-838.



Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Aktivität von Cabazitaxel bei Progression nach Docetaxel und neuen endokrinen Therapien

Für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC), deren Krankheit nach der Behandlung mit Docetaxel progredient wird, stehen heute verschiedene lebensverlängernde Therapien zur Verfügung. Diesbezüglich wurde die antitumoröse Aktivität von Cabazitaxel nach Docetaxel sowie nach Docetaxel und endokriner Therapie mit Abiraterone und/oder Enzalutamid untersucht.

Insgesamt 59 Patienten mit CRPC waren mit Cabazitaxel behandelt worden. Von ihnen hatten 32 Männer zuvor Abiraterone, fünf sequenziell Abiraterone und Enzalutamid und vier Enzalutamid erhalten.

Von den 37 Patienten mit vorausgegangener Abiraterone-Therapie hatten 15 unter der Behandlung mit Cabazitaxel einen PSA-Abfall $\geq 50\%$. Es bestand kein Zusammenhang zwischen einem günstigen biochemischen Ansprechen auf Abiraterone und dem Ansprechen auf das nachfolgende Cabazitaxel. Das mediane Überleben ab der ersten Dosis Cabazitaxel betrug in dieser Gruppe 20,3 Monate.

Die vier Patienten mit Enzalutamid-Therapie vor Cabazitaxel hatten median acht Zyklen Docetaxel erhalten. Bei einem der Männer erreichte der Abfall des PSA-Spiegels $\geq 50\%$, nachdem bereits unter Enzalutamid ein signifikanter PSA-Abfall und Weichteilansprechen registriert worden war.

In der Gruppe von Patienten, die Cabazitaxel unmittelbar nach Progression unter Docetaxel erhalten hatten ($n = 18$), wurde in drei Fällen ein $\geq 50\%$ iger PSA-Abfall registriert. Die mediane Anzahl verabreichter Cabazitaxel-Zyklen betrug fünf. Das mediane Überleben ab der ersten Dosis Cabazitaxel betrug in dieser Gruppe 9,6

Ohne Konsens über die Behandlungssequenz und ohne prädiktive Marker können alle zugelassenen Behandlungsregime nach Docetaxel als wirksame Therapieoptionen gelten.

In der aktuellen retrospektiven Analyse mit relativ wenigen Fällen aus einem Zentrum wird erstmals gezeigt, dass Cabazitaxel nach Docetaxel und Abiraterone oder Enzalutamid signifikante Antitumoraktivität besitzt. Die optimale Behandlungssequenz sollte prospektiv ermittelt werden.

Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 3,5 Monate. Die Antitumor-Aktivität von Cabazitaxel scheint bei Abiraterone- und Enzalutamid-naiven Patienten weniger günstig ausgeprägt zu sein. *mk* ◀

Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, et al. 2014. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progression after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol* 66:459-465.

Kastrationsresistenter Prostatakrebs (CRPC)

Blasenauslassobstruktion versus Detrusorüberaktivität bei Patienten mit CRPC und LUTS

Die mit CRPC im Zusammenhang stehende Morbidität des unteren Harntrakts umfasst Hämaturie, Harntraktinfektion, Harnverhalt und Symptome des unteren Harntrakts (LUTS). Da bei Vorliegen von CRPC und LUTS bzw. Harnverhalt vielfach von Blasenauslassobstruktion (BOO) ausgegangen wird, kommt oft die palliative transurethrale Resektion der Prostata (TURP) zur Anwendung. Bei diesen Patienten sind die Risiken für Reoperation, Harninkontinenz und Dauerkatheterisierung allerdings deutlich erhöht. Diesbezüglich wurde die Häufigkeit von BOO und Detrusorüberaktivität (DO) bei CRPC-Patienten mit LUTS ermittelt.

Die Männer ($n=21$) waren median 72 (68-82) Jahre alt. Zum Zeitpunkt der urodynamischen Untersuchung betrug das PSA 90 (36-362) ng/ml. Die urodynamischen Befunde wurden mit denen bei einer Vergleichsgruppe mit 42 Patienten verglichen, die aufgrund benigner Prostatavergrößerung (BPE) in Behandlung waren.

Entsprechend dem BOO-Index ($\text{pdetQ}_{\text{max}} - 2\text{Q}_{\text{max}}$) lag bei drei Patienten (14%)

eine BOO vor, bei weiteren drei Männern war das Ergebnis unklar und 15 (71%) waren nicht obstruiert. In zwölf Fällen (57%) wurde eine DO festgestellt. Verglichen mit den Männern der BPE-Vergleichsgruppe hatten die CRPC-Patienten deutlich seltener eine BOO (14 vs. 43%) und häufiger eine DO (57 vs. 29%).

Beim der Computertomographie zur Stadienbestimmung hatten sechs Patienten eine ausgedehnte Blaseninfiltrati-

Den Befunden zufolge hätte nur eine Minderheit der CRPC-Patienten mit LUTS eine Blasenauslassobstruktion, sondern die Mehrheit der Betroffenen leidet stattdessen unter Detrusorüberaktivität.

Die Autoren halten urodynamische Untersuchungen bei Patienten mit CRPC und LUTS zur Auswahl geeigneter Kandidaten für die palliative TURP für erforderlich. Die Befunde sollten allerdings in größeren prospektiven Studien bestätigt werden.

on (T4), vier hatten pelvine Lymphadenopathie und bei einem lag Hydronephrose vor. Von diesen Männern hatte keiner BOO. In drei, zwei bzw. einem Fall wurde DO festgestellt. *mk* ◀

Rom M, Waldert M, Schatzl G, et al. 2014. Bladder outlet obstruction (BOO) in men with castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 114:62-66.

Vergleich der Sequenzen Everolimus → Sunitinib und vice versa bei metastasiertem RCC

Die Erstlinienbehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) mit einem Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGF-R) wie Sunitinib und Weiterbehandlung mit einem mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor wie Everolimus bei Progression der Krankheit entspricht den gegenwärtigen Empfehlungen. Ob vergleichbare Ergebnisse mit der Sequenz Everolimus als Erstlinientherapie gefolgt von Sunitinib erreicht werden, wurde in der Phase-II-Studie RECORD-3 vergleichend geprüft.

Patienten aus 83 Zentren in 19 Ländern (n=471) wurden randomisiert der Erstlinienbehandlung mit Everolimus (n=238) und Zweitlinien-therapie mit Sunitinib (in 108 Fällen erfolgt) oder der Erstlinienbehandlung mit Sunitinib (n=233) und Zweitlinienthera-

pie mit Everolimus (in 99 Fällen erfolgt) zugewiesen.

Der primäre Endpunkt einer Non-inferiorität für Everolimus gegenüber Sunitinib als Erstlinientherapie wurde nicht erfüllt. Als medianes progressionsfreies Überleben (PFS) wurden für Everolimus → Sunitinib 7,9 Monate und für Sunitinib → Everolimus 10,7 Monate erreicht. In einer Post-hoc-Analyse für Klarzell- und Nicht-Klarzell-Histologie bestätigte sich jeweils der PFS-Vorteil für Sunitinib gegenüber Everolimus in der Erstlinie (10,8 vs. 8,1 Monate bzw. 7,2 vs. 5,1 Monate).

Das Gesamtüberleben (OS) bei Everolimus → Sunitinib betrug 22,4 Monate und für Sunitinib → Everolimus 32 Mo-

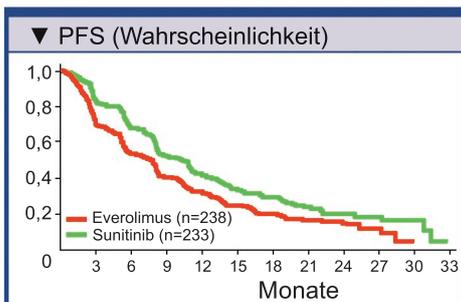
Die Nicht-Inferiorität von Everolimus gegenüber Sunitinib als Erstlinientherapie bei mRCC konnte nicht nachgewiesen werden.

Allerdings stützen die Ergebnisse das Behandlungsparadigma mit Sunitinib in der Erstlinie gefolgt von Everolimus bei Progression der Krankheit.

nate. Der Anteil verstorbener Patienten war bei beiden Sequenzen gleich (45 % vs. 41 %). Während der Erstlinientherapie starben mehr Patienten mit Everolimus als mit Sunitinib (14 % vs. 6 %).

Häufige Toxizitäten aller Grade während der Erstlinientherapie mit Everolimus oder Sunitinib waren Stomatitis (53 vs. 57 %), Fatigue (45 vs. 51 %), Diarrhoe (38 vs. 57 %) und in der Zweitlinie Fatigue (32 vs. 37 %), Anämie (26 vs. 10 %) und Stomatitis (25 vs. 28 %). *Red. ◀*

Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. 2014. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 32:2765-2772.



Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC) Prognostischer Einfluss des Baseline-Spiegels an C-reaktivem Protein bei Sunitinib-Therapie

Verlässliche Biomarker der Sensitivität des mRCC auf Sunitinib fehlen bislang. Diesbezüglich wurde überprüft, inwieweit der Baseline-Spiegel an C-reaktivem Protein (CRP) bei Patienten mit mRCC als Prädiktor für das Ergebnis der Behandlung mit Sunitinib herangezogen werden kann.

Die Daten für die Analyse wurden aus den Akten von 200 Patienten mit mRCC extrahiert. Im gesamt-kollektiv errechnete ich für das progressi-

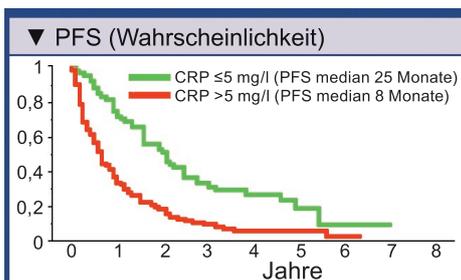
onsfreie Überleben (PFS) eine Dauer von zwölf Monaten und für das Gesamtüberleben (OS) von 20 Monaten. Von den bereits bekannten Faktoren, die auf ein ungünstiges Krankheitsergebnis beim mRCC hindeuten, wurde gehäuft auch in der Gruppe mit einem Baseline-CRP >5 mg/ml vorgefunden.

Patienten mit einem niedrigen Baseline-CRP (≤ 5 mg/ml) hatten ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 25 Monaten gegenüber acht Monaten bei höheren CRP-Spiegeln (>5 mg/ml; **Abb.**). Das Gesamtüberleben (OS) bei niedrigem CRP-

Der Baseline CRP-Spiegel erwies sich als aussagekräftige unabhängige Variable, die bei Patienten mit mRCC unter der Behandlung mit Sunitinib die Ansprechrate, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben prognostiziert.

Spiegel betrug 50 Monate und zwölf Monate bei höheren CRP-Spiegeln. In der Gruppe mit normalem Baseline-PCR (≤ 5 mg/l) erlangten 61 % der Patienten eine partielle Remission oder Komplettremission und nur in 4 % der Fälle trat Krankheitsprogression auf (bei >5 mg/l 20 %). Der jeweilige Einfluss des Baseline-CRP bestätigte sich in allen drei an der Studie beteiligten Instituten. *Red. ◀*

Beuselink B, Vano Y-A, oudard S, et al. 2014. Prognostic impact of baseline serum C-reactive protein in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with sunitinib. *BJU Int* 114:81-89.



Abnahme der Sexualfunktion nach radikaler Prostatektomie bei jüngeren und älteren Männern: Wer ist stärker betroffen?

Bei Männern mit Prostatakarzinom (PCa) kann es nach einer radikalen Prostatektomie (RP) zu einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL: health related quality of life) mit herabgesetzter sexueller Funktion kommen. Dabei stellt sich die Frage, ob jüngere Männer postoperativ genauso häufig wie ältere betroffen sind. Aktuell wurde in einer retrospektiven Querschnittsstudie der Einfluss des Alters auf die sexuelle und die Harnblasenfunktion nach einer RP untersucht.

Bei einem lokalisierten PCa gilt die RP als Methode der Wahl und ist in der Regel mit einer guten bis exzellenten Karzinomkontrolle verbunden. In Studien wiesen jüngere Patienten nach dem Eingriff bessere sexuelle HRQL-Scores auf als ältere.

Anhand der Daten von 1 806 im nationalen Krebsregister CaPSURE der USA erfassten Männer mit durch Biopsien gesichertem PCa wurde der Einfluss des Alters auf die sexuelle Funktion und die sexuellen Beschwerden sowie die Harnblasenfunktion ein und zwei Jahre nach einer RP analysiert. Grundlage der Auswertung war der validierte Fragebogen UCLA-PCI (University of California Los Angeles – Prostate Cancer Index), mit dem bei PCa-Patienten vor und nach einer RP die sexuelle, Harnblasen- und Darmfunktion sowie die entsprechenden Beschwerden ermittelt werden.

Zu jedem Studienzeitpunkt hatten mehr jüngere (≤ 60 Jahre) als ältere (> 60 Jahre)

Patienten höhere UCLA-PCI Scores sowohl bei der Sexualfunktion als auch bei der Harnblasenfunktion. Allerdings wurde nach einem Jahr überwiegend bei jüngeren als älteren Männer eine Abnahmen der sexuellen Funktion registriert (81 % vs. 75 %). Nach zwei Jahren hatten sich die jeweiligen Anteile angeglichen (69 % vs. 68 %). Auch eine Zunahme des sexuellen Leidensdrucks wurde sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren von einem größeren Prozentsatz der jüngeren als der älteren Patienten verspürt (74 % vs. 61 % bzw. 62 % vs. 56 %).

In beiden Altersgruppen war der Anteil der Männer mit verschlechterter Harnblasenfunktion und vermehrten Miktionsbeschwerden ein und zwei Jahre nach der RP vergleichbar. *Red.* ◀

Brajtford JS, Punnen S, Cowan JE, et al. 2014. Age and baseline quality of life at radical prostatectomy - who has the most to lose? *J Urol* 192:396-401.

Bei Männern ≤ 60 Jahre nahm die Sexualfunktion unmittelbar nach radikaler Prostatektomie häufiger ab als bei älteren Männern, glich sich aber innerhalb von zwei Jahren an.

Während in beiden Altersgruppen die Abnahme der sexuellen Funktion zwei Jahre postoperativ vergleichbar war, fiel dieser Parameter nach erst einem Jahr bei den Jüngeren schlechter aus. Zu bedenken ist allerdings, dass jüngere Männer allgemein bessere Funktionen bei der Sexualität und der Miktio n berichtet. Das könnte die markanteren Einbußen während des ersten Jahrs nach einer RP relativieren. Die Autoren der Studie gehen davon aus, dass jüngere eher als ältere Patienten ihre präoperative sexuelle Funktion zurückgewinnen. Ferner betonen die Autoren die Bedeutung der Ergebnisse für Männer, bei denen eine aktive Überwachung des Prostatakarzinoms aufgrund eines niedrigen Progressionsrisikos infrage kommt. Bei jüngeren Männern mit einer präoperativ sehr guten sexuellen Funktion, die ein Jahr postoperativ mit einer verminderten sexuellen HRQL zu rechnen haben, könnten in ihrem Sexualleben von der aktiven Überwachung profitieren, solange keine Progression der Erkrankung eine aktive Behandlung notwendig macht.

Testosterontherapie bei älteren Männern und Herzinfarktisiko

Berichte zu kardiovaskulären Auswirkungen der Behandlung älterer Männer mit Testosteron lassen keine einheitlichen Befunde erkennen. In diesem Zusammenhang wurde das Myokardinfarkt-Risiko in einer großen Kohorte bevölkerungsbasierter älterer Männer analysiert, die intramuskuläre Injektionen mit Testosteron erhielten.

Zwei Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) und eine, die sowohl RCTs als auch nicht randomisierte Studien umfasst, ergaben keinen signifikanten Effekt einer Testosterongabe auf kar-

diovaskuläre Zwischenfälle. Allerdings kam auch eine Metaanalyse zum gegenteiligen Ergebnis. Ferner war in einer retrospektiven Kohortenstudie bei Veteranen ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte, ischämische Schlagan-

fälle und eine höhere Gesamtmortalität errechnet worden.

In der jüngsten Untersuchung wurden 6 355 über 66-jährige Mitglieder einer Krankenkasse, für die mindestens eine i.m.-Testosteroninjektion von 1997 bis 2005 dokumentiert war, mit einer Kohorte von 19 065 Kontrollen verglichen. Das „matching“ erfolgte anhand eines zusammengesetzten prognostischen kardiovaskulären Scoresystems. Zielparameter war die Hospitalisierung aufgrund eines Herzinfarkts.

Die mindestens einmalige Injektion von Testosteron ergab nach Korrektu-

ren für demographische und klinische Charakteristika kein erhöhtes Herzinfarkttrisiko (HR=0,84, 95% CI 0,69-1,02). Männer in der höchsten Quartile des Scoresystems – d.h. diejenigen mit dem höchsten Risiko – schienen sogar von der Testosterontherapie leicht zu profitieren (HR=0,69, 95% CI 0,53-0,92). Die kumulative Testosterondosis im ersten Behandlungsjahr bewirkte keine höhere Hospitalisierungsrate (HR=0,98, 95% CI 0,96-1,01).

Als Stärken der Studie heben die Autoren die hohe Anzahl eingeschlossener Männer, die bis zu achtjährige Nachbeobachtungszeit und den staatenübergreifenden Einschluss von Patienten hervor. Als Schwäche wird insbesondere das Nichtvorliegen der basalen Testosteronspiegel angeführt. Gemäß der Ergebnisse einer Reihe von Untersuchungen, könnte bei niedrigen Testosteronkonzentrationen ein erhöhtes Herzinfarkttrisiko vorgelegen haben. Red. ◀

Bei intramuskulärer Testosteron-Applikation erhöhte sich in einer Kohorte älterer Kassenpatienten in den USA das Herzinfarkttrisiko nicht, sondern schien bei Männern mit erhöhtem Risiko moderat protektiv zu sein.

Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, et al. 2014. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 48:1138-1144.

Einfluss der Thulium Vapoenukleation auf die erektile Funktion

Neben der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) kommen bei der operativen Behandlung der benignen prostaticen Obstruktion (BPO) zunehmend auch weitergehend minimalinvasive Verfahren wie die Holmium Laserenukleation (HoLEP), die photoselektive Vaporisation der Prostata (PVP) und die Thulium Vapoenukleation der Prostata (ThuVEP) zur Anwendung. Bei der Beurteilung von Sicherheit und Effektivität der operativen Technik spielt auch deren Einfluss auf die erektile Funktion für Patienten eine wichtige Rolle. Diesbezüglich wurden erstmals Veränderungen der erektilen Funktion nach Behandlung einer BPO mit ThuVEP während eines 12-monatigen Follow-up untersucht.

Der Einfluss transurethraler Prostataoperationen auf die Sexualfunktion wurde bislang nur unzureichend untersucht. Diesbezügliche Veränderungen insbesondere im negativen Sinne wurden mit TURP und HoLEP nicht festgestellt. Andererseits sind die Erfahrungen mit PVP widersprüchlich. In einigen Fällen wurde nach PVP eine verbesserte oder gleich gebliebene

erektile Funktion ermittelt, während andere Untersucher von einer signifikanten Verschlechterung der erektilen Funktion berichteten. Zu ThuVEP liegen noch keine Ergebnisse vor.

In der aktuellen Studie wurden insgesamt 72 Patienten anhand ihres Scores in der Domäne für erektile Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF-EF) in eine Gruppe A (IIEF-EF ≥ 19 ; n=38) und eine Gruppe B (IIEF-EF < 19 ; n=34) eingeteilt. Vor der Operation und nach zwölf Monaten Follow-up wurden die maximale Harnflussrate (Q_{max} , der International Prostate Symptom Score (IPSS), die Lebensqualität (QoL), der Residualharn und der IIEF-EF Score bestimmt.

Alle Männer waren vor der Operation mit α -Blockern behandelt worden. Bei 15 der Männer lag bei der Einlieferung ein Harn-

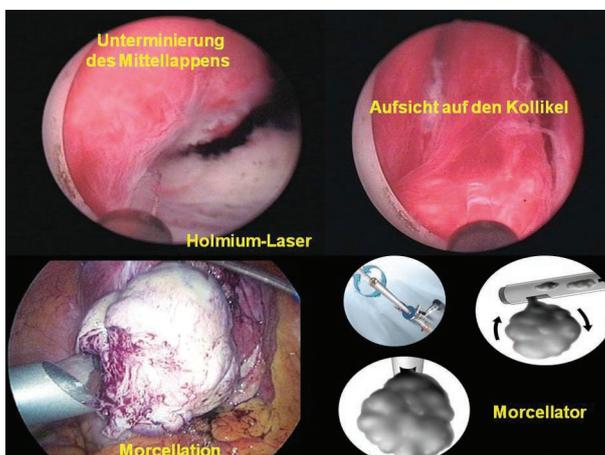
Die Behandlung der benignen Prostataobstruktion mit ThuVEP führte innerhalb von zwölf Monaten zu einer geringfügigen, insignifikanten Verbesserung der erektilen Funktion.

Mit dem Ergebnis lassen sich Befürchtungen weitgehend ausräumen, dass es bei operativer Behandlung einer BPO mit ThuVEP zur Verschlechterung der erektilen Funktion kommt. Zudem erwies sich die minimalinvasive Technik als sichere und effektive Therapieoption.

verhalt vor. Sie waren nicht in der Lage ohne Katheter mit α -Blocker- oder der Kombination α -Blocker und 5α -Reduktaseinhibitoren die Blase zu entleeren. Das mediane Alter der Patienten betrug 68 Jahre in Gruppe A und 73 Jahre in Gruppe B. Bei anderen wesentlichen Baseline-Charakteristika bestand kein signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich IPSS, Q_{max} , QoL und Residualharn wurden nach zwölf Monaten Follow-up in beiden Gruppen vergleichbar große, signifikante Verbesserungen registriert. Beim IIEF-EF Score ergab sich eine geringfügige, insignifikante Erhöhung in Gruppe A (25 vs. 26) und in Gruppe B (6 vs. 8). Eine Verschlechterung des IIEF-EF Score wurde nur bei wenigen Teilnehmern ermittelt. Red. ◀

Tiburtius C, Knipper S, Gross AJ, Netsch C, 2014. Impact of thulium vapoenucleation of the prostate on erectile function: a prospective analysis of 72 patients at 12-month follow-up. *Urology* 83:175-180.



Laserenukleation (Foto: Dr. J.H. Witt, Gronau).

Umwelttoxinen und Fertilität – Strahlung vom Handy bremst Spermien

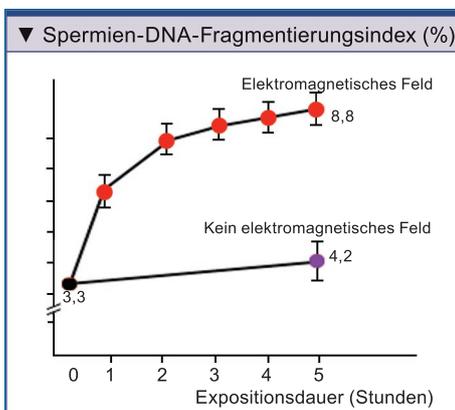
In der heutigen Gesellschaft sind Handys nicht mehr wegzudenken. Allerdings sind Männer mit Fertilitätsproblemen vielleicht gut beraten, wenn sie das Handy möglichst weit weg von den „edlen Teilen“ aufbewahren. Verschiedene Studien legen einen möglichen negativen Einfluss der Handy-Strahlung auf die männliche Fruchtbarkeit nahe. Urologen in Kiew haben die Auswirkungen auf gängige Sperma-Parameter *in vitro* überprüft.

Abhängig von der Expositionszeit mit elektromagnetischer Strahlung sind Auswirkungen auf fast alle Kenngrößen beschrieben: Spermiedichte, Motilität und Morphologie. Im Gegensatz dazu steht ein Bericht, wonach

nur der Gebrauch des mobilen Internets ausschlaggebend für negative Folgen sein soll. Die unterschiedlichen „Tragemodi“ und die Zeit im Standby-Modus werden als Ursache der unterschiedlichen Resultate diskutiert.

Um obige Variablen auszuschalten, haben die Autoren Samenproben gesunder Männer (n = 32) aufgeteilt. Je ein Teil wurde mit oder ohne Handy (standby/talk) über fünf Stunden bei 27 Grad inkubiert. Alle zehn Minuten erfolgte ein Anruf auf die Handys, um lebensnahe Umstände zu simulieren. Zielkriterien waren gängige Samen-Parameter.

Nach fünfstündiger Inkubation mit simulierten Anrufen war die Progressiv-Motilität der Spermatozoen normozoospermer Männer verringert, und es traten verstärkt Strangbrüche im Erbgut auf. Am Ende der



Der elektromagnetischen Strahlung von Handys aus nächster Nähe ausgesetzt, büßen Spermatozoen *in vitro* an progressiver Motilität ein und häufen DNS-Doppelstrangbrüche an.

Beide Effekte könnten sich auf das Fertilisierungsverhalten negativ auswirken. Die Autoren spekulieren deshalb über einen Zusammenhang zwischen der immer wieder zitierten schleichenden Zunahme der männlichen Subfertilität und dem zunehmenden Handy-Gebrauch.

Testzeit fand sich zwar kein erhöhter Prozentsatz an toten oder immotilen Spermatozoen, doch Der Anteil progressiv motiler Samenzellen war in der „Handy-Gruppe“ signifikant verringert (81,3 vs. 66,5 %). Ferner waren DNS-Doppelstrangbrüche (gemessen als Defragmentierungsindex) im Vergleich mit den nicht exponierten Proben signifikant häufiger (Abb.).

Gorpinchenko I, Nikitin O, Banyra O, Shulyak A, et al. 2014. The influence of direct mobile phone radiation on sperm quality. Cent European J Urol 76:65-71.

Spermien wechseln Schwimmstile, um Eizelle zuerst zu erreichen

Von mehreren Millionen Spermien, die im weiblichen Körper ihre Reise beginnen, erreichen weniger als einhundert die Nähe der Eizelle und kommen damit für eine Befruchtung in Frage. Seit Jahrzehnten versuchen Forscher die entscheidenden Faktoren für diese Selektion herauszufinden. Bisher ging man davon aus, dass alle Spermien eine fast identische Schwimmtechnik haben, manche dabei nur langsamer als ihre „Konkurrenten“ sind. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Gunther Wennemuth (Essen) konnte jetzt zeigen, dass diese Annahme in großen Teilen nicht zutrifft: Danach sollen Spermien durch den Wechsel zwischen verschiedenen Schwimmtechniken die Richtung und das Anheften an andere Zellen be-

einflussen. Die Identifizierung dieser und weiterer grundlegender Mechanismen hilft den Forschern, Störungen der männlichen Fruchtbarkeit besser zu verstehen.

In dieser Studie konnten die Forscher nachweisen, dass Spermien sich für wenige Sekunden an andere Zellen anheften können, um danach wieder frei zu sein und – ausgelöst durch eine Rotation des Spermienkopfes – in eine andere Richtung zu schwimmen. Art und Geschwindigkeit der Rotation bestimmen, in welche Richtung das jeweilige Spermium schwimmt. Auch wurde die Rotation des gesamten Spermiums um seine Längsachse als Teil der Spermienbewegung in dieser Untersuchung erstmals beschrieben und als wichtiger Faktor des Schwimmverhaltens von Spermien

identifiziert. Spermien sind in der Lage in Gruppen von zwei bis vier aneinandergelagerten Zellen zu schwimmen, was eine signifikante Geschwindigkeitszunahme zur Folge hat. Diese Ergebnisse führen dazu, dass die zweidimensionale, automatisierte Analyse von Spermienbewegungen neu interpretiert und die Faktoren, die die Anheftung und Rotation von Spermien beeinflussen, identifiziert werden müssen. Je genauer die Mechanismen, wie die erfolgreiche Befruchtung der Eizelle durch ein Spermium verstanden werden, desto besser können Störungen der Fruchtbarkeit erklärt und eventuell behandelt werden. Auch das Verfahren der künstlichen Befruchtung könne durch ein besseres Verständnis der Signalübertragung von Keimzellen verbessert werden. Red. ◀

Quelle: Universität Duisburg-Essen

Babcock DF, Wandernoth P, Wennemuth G. 2014. BMC Biology 12:67. [Epub ahead of print].

Urologen können bei Patienten mit Testosteronmangel-Syndrom deren kardiovaskuläres Risiko einschätzen

Testosteronmangel steht in enger Verbindung mit dem metabolischen Syndrom (MetS). Beide Risikofaktoren können als Ursache des jeweils anderen betrachtet werden. Ferner ist sowohl Testosteronmangel als auch das MetS mit sexuellen Funktionsstörungen wie insbesondere erektiler Dysfunktion (ED) assoziiert. Beim Testosteronmangel-Syndrom sind sowohl die Komponenten eines MetS, sexuelle Defizite als auch Aging Male Symptome (AMS) integriert. Die Ausprägung der damit verbundenen Beschwerden kann stark variieren und auf das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten hinweisen. In zwei spanischen Studien einer Arbeitsgruppe sollten einerseits kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren einschließlich ED identifiziert werden, die mit einem MetS bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln assoziiert sind [1]. Zum anderen wurde die Verbindung zwischen Vorliegen/Schwere von Symptomen im Zusammenhang mit Testosteronmangel und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines metabolischen Syndroms analysiert werden [2].

Die Teilnehmer der Beobachtungsstudie waren Teil einer Kohorte Männer mit Testosteronmangel, von denen Daten zum Vorliegen eines MetS vorhanden waren. Von 1 094 Teilnehmern (mittleres Alter 61 Jahre) hatten 97,6 % ED, und bei 69,6 % Patienten war ein MetS nachgewiesen worden. Der Spiegel an Gesamttestosteron im Serum lag bei 80 % der Teilnehmer <8 nmol/l. Bei einem berechneten freien Testosteron ≤ 250 pmol/l waren es <12 nmol/l [1].

Der Spiegel an Gesamttestosteron war bei Männern mit MetS signifikant niedriger als bei denen ohne MetS (6,4 nmol/l versus 6,8 nmol/l; $p < 0,02$; **Abb. 1**). Allerdings verringerte sich die Wahrchein-

lichkeit eines MetS mit ansteigendem Testosteronspiegel kaum. Erst ab einem Testosteronspiegel von 7,7 nmol/l wurde der Schwellenwert für einen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von MetS erreicht. Von den Komponenten des MetS standen nur erhöhte Triglyceridspiegel und der HDL-Wert in deutlichem Zusammenhang mit der Erniedrigung des Testosteronspiegels [1].

Die Prävalenz eines MetS war bei Adipositas, Rauchen und höherem Alkoholkonsum wie auch bei Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie und peripherer Gefäßkrankheit signifikant erhöht [1].

Für die Bewertung des Testosteronmangel-Syndroms standen die Daten von 999 der obigen Männern zur Verfügung (ED: 97,4 %, AMS: 94,9 %, MetS: 69,6 %). Die Ausprägung der AMS wurde anhand der AMS-Skala als keine/leicht und als moderat/schwer eingestuft [2].

Bei Männern mit moderaten oder schweren AMS lag signifikant häufiger ein MetS vor als bei Männern mit keinen oder leichten AMS. Eine solche Abhängigkeit des MetS von moderaten/schweren gegenüber keinen/leichten sexuellen Symptomen bestand hingegen nicht.

Im Einklang mit der Schwere der Symptome allgemein nahm die Anzahl der jeweils vorliegenden Komponenten eines MetS zu (**Abb. 2**). Bei 195 Männern (57,9 %) mit keinem oder nur leichtem

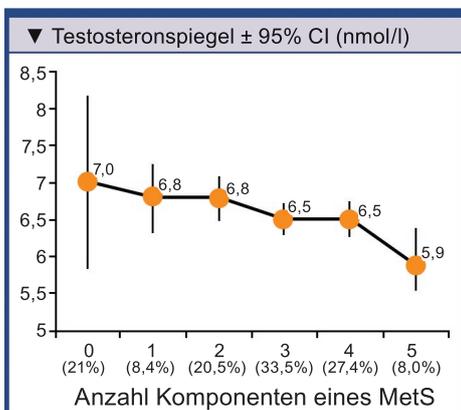


Abb. 1: Mittlere Testosteronspiegel (95% CI) entsprechend der Anzahl Komponenten des metabolischen Syndroms (MetS) [1].

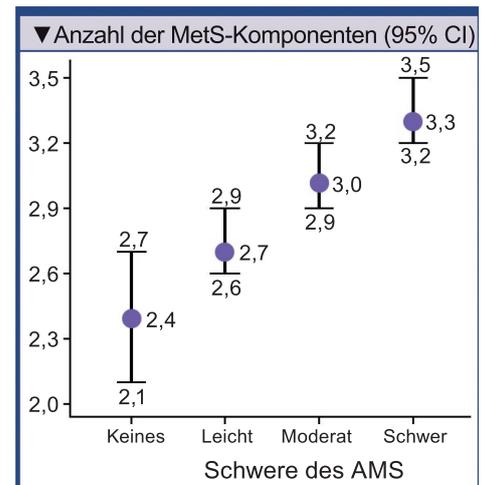


Abb. 2: Abhängigkeit der Anzahl Komponenten des metabolischen Syndroms (MetS) von der Schwere der Aging Male Symptome (AMS) bei Patienten mit einem niedrigen Gesamttestosteronspiegel ($n = 999$) [2].

Bei Männern, die sich aufgrund sexueller Probleme in ärztliche Behandlung begeben, liegt mehrheitlich ein Abfall des Testosteronspiegels vor, der vielfach mit der Ausbildung eines metabolischen Syndroms in Verbindung steht. Letzterer Indikator für erhöhte kardiovaskuläre Risiken bietet die Gelegenheit bei der Abklärung sexueller Defizite zugleich die kardiovaskuläre Gesundheit des Patienten mit beurteilen zu können. Bei einem Testosteronmangel-Syndrom kann insbesondere die Schwere kardiometabolischer Symptome auf erhöhte kardiovaskuläre Risiken hinweisen.

AMS lag ein MetS (3-5 MetS-Komponenten) vor. Hingegen hatten 500 Männer (75,5 %) mit moderatem oder schwerem AMS ein MetS [2]. Red. ◀

[1] García-Cruz E, Leibar-Tamayo A, Romero-Otero J, et al. 2013. Metabolic syndrome in men with low testosterone levels: relationship with cardiovascular risk factors and comorbidities and with erectile dysfunction. *J Sex Med* 10:2529-2538.

[2] García-Cruz E, Leibar-Tamayo A, Romero-Otero J, et al. 2014. Marked testosterone deficiency-related symptoms may be associated with higher metabolic risk in men with low testosterone levels. *J Sex Med* 11:2292-2301.

Hypogonadismus, Symptombelastung und Überleben bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung

Bei etwa zwei von drei männlichen Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung finden sich niedrige Testosteronspiegel. Selbst bei Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Krebs wird in 50 % der Fälle ein niedriger Testosteronspiegel vorgefunden. In der aktuellen Studie sollten Zusammenhänge zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und der Symptombelastung wie dem Überleben bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung ermittelt werden [1].

Bei aufeinander folgenden männlichen Krebspatienten des Department of Palliative Care and Rehabilitation Medicine der Universität von Texas in Houston wurden Gesamt-, freies und bioverfügbares Testosteron, hoch-sensitives C-reaktives Protein (CRP) sowie Albumin im Serum bestimmt. Die Symptombelastung wurde anhand der validierten Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) ermittelt.

In einer retrospektiven Pilotstudie war Hypogonadismus als weitverbreitet bei männlichen Krebspatienten ermittelt worden. Damit verbunden traten verstärkt Fatigue, Anorexie, Depressionen

und Schlafstörungen auf. Zudem fanden sich erhöhte CRP-Spiegel, und die Überlebensprognose war verschlechtert [2].

Bei männlichen Patienten mit Krebs-Kachexie stehen höhere Entzündungswerte, niedrige Testosteronspiegel und unzureichendes Serumalbumin im Zusammenhang mit einer schwereren Symptombelastung als bei nicht kachektischen Krebspatienten [3].

In einer Vorstudie zur Testosteron-Substitutionstherapie bei einer sehr kleinen Zahl männlicher Krebspatienten wurde zwar keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität registriert, doch verbesserten sich der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status und die Belastung durch Fatigue deutlich [4].

Die aktuelle Analyse wurde mit Daten von insgesamt 119 männlichen Krebspatienten (mittleres Alter 64 Jahre; Spanne 31–91 Jahre) durchgeführt. Bei 40 % der Männer lag gastrointestinaler und bei 25 % Lungenkrebs vor. Die Symptombelastung der Patienten umfasste Schmerzen, Anorexie, Fatigue und schlechtes allgemeines Wohlbefinden. Bei 61 % der Männer war ein Gewichtsverlust von median 7 % registriert worden.

Männliche Krebspatienten wiesen häufig niedrige Testosteronspiegel auf und litten unter Fatigue, Dysphorie sowie verschlechtertem Wohlbefinden. Es bestand eine systemische Entzündung und Gewichtsverlust. Auch die Anwendung starker Opioide stand signifikant im Zusammenhang mit erniedrigten Testosteronspiegeln.

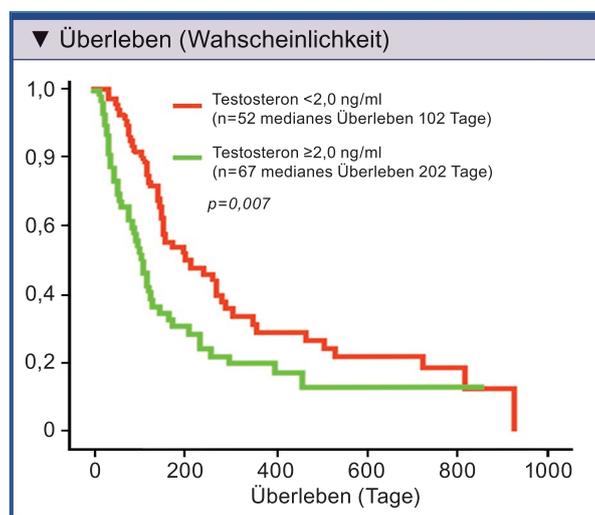
Die medianen Spiegel an Gesamttestosteron (TT), freiem Testosteron (FT) und bioverfügbarem Testosteron (BT) im gesamten Kollektiv betragen 2,09 ng/ml, 44 pg/ml bzw. 0,22 ng/ml. Bei 50 Männern lag der TT-Spiegel <2,0 ng/ml, 100 Patienten hatten FT-Spiegel unterhalb des Schwellenwerts von 90 pg/ml und in 104 Fällen erreichte der BT-Spiegel den unteren Grenzwert von 0,61 ng/ml nicht. Der mittlere CRP-Spiegel betrug 210 ng/ml.

Sowohl niedrige TT-Spiegel als auch niedrige FT-Spiegel standen im Zusammenhang mit vermehrter Fatigue, verschlimmerter Dysphorie, verschlechtertem Wohlbefinden und verstärkter Dyspnoe.

Die mediane Überlebensdauer im Gesamtkollektiv betrug 151 Tage. In der multivariaten Analyse waren verkürzte Überlebenszeiten signifikant mit niedrigem TT assoziiert (Abb.). Gleiches galt für Patienten mit einem BT-Spiegel in der untersten Tertile. Für niedrige FT-Spiegel bestand dagegen lediglich der Trend zu verkürztem Überleben. Red. ◀

Literatur:

- [1] Dev R, Hui D, Del Fabbro E, et al. 2014. Association between hypogonadism, symptom burden, and survival in male patients with advanced cancer. Cancer [Epub ahead of print].
- [2] Del Fabbro E, Hui D, Nooruddin ZI et al. 2010. Association among hypogonadism, C-reactive protein, symptom burden, and survival in male cancer patients with cachexia: a preliminary report. J Pain Symptom Manage 39:1016-1024.
- [3] Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, et al. 2012. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. J Clin Endocrinol Metab 97:E700-E709.
- [4] Del Fabbro E, Garcia JM, Dev R, et al. 2012. Testosterone replacement for fatigue in hypogonadal ambulatory males with advanced cancer: a preliminary double-blind placebo-controlled trial. Support Care Cancer 21:2599-25607.



Verkürzte Überlebenszeiten sind signifikant mit niedrigen Testosteronspiegeln assoziiert.

Wie wirksam und sicher ist Desmopressin in der Behandlung von Nykturie bei Erwachsenen?

Desmopressinacetat ist ein synthetisches Analogon des antidiuretischen Hormons Vasopressin, das bei Diabetes insipidus, Enuresis und bei Nykturie aufgrund nächtlicher Polyurie eingesetzt wird. Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Nykturie mit Desmopressin wurden anhand eines systematischen Reviews beurteilt.

Den Einschlusskriterien (randomisiertes, Placebo-kontrolliertes, Parallelgruppendesign, erwachsene Patienten, keine Krebskrankheit oder Cushing-Syndrom) entsprachen zehn Studien mit insgesamt 2 191 Teilnehmern (1 410 Desmopressin, 781 Placebo).

Frauen sprachen auf die Behandlung mit Desmopressin besser an als Männer (RR 2,6 vs. 1,94). Zudem lag die Ansprechrate bei höheren Dosen höher. Die Anzahl nächtlicher Nykturie-Episoden verringerte sich gegenüber den Kontrollen um 0,5. Mit Dosen über 100 µg wurde ein höherer Wirkungsgrad erzielt als mit Dosen dar-

unter: 0,77 weniger Blasenentleerungen pro Nacht. Statistisch signifikante Verringerungen der nächtlichen Blasenentleerungen wurden allerdings mit allen Desmopressin-Dosen ermittelt.

Die Schlafdauer bis zum ersten Toilettengang (in sieben Studien angegeben) war bei behandelten Patienten 58 Minuten länger als bei den Kontrollen.

Von den möglichen Komplikationen einer Behandlung mit Desmopressin trat Hyponatriämie am häufigsten auf. Diesbezüglich sollten Patienten insbesondere nach der Ersteinstellung eng überwacht werden. Bei Hyponatriämie bestanden kei-

Desmopressin erweist sich in der Behandlung von Nykturie als mäßig wirksam.

Es wird empfohlen eine Anfangsdosis von 50 bis 100 µg zu verwenden. Die Behandlung mit höheren Dosen scheint keinen höheren Nutzen zu haben und sollte nur mit Vorsicht erfolgen. Bei älteren Patienten ist eine niedrige Startdosis von 25 bis 50 µg adäquat.

ne klaren Unterschiede bei verschiedenen Dosierungen und bezüglich des Geschlechts. Nicht selten kam es bei Patienten auch zu Kopfschmerzen, wobei zwischen Männern und Frauen kein Unterschied bestand. Schwere Nebenwirkungen waren insgesamt selten. *Red. ◀*

Ebell MH, Radke T, Gardner J, 2014. A systematic review of the efficacy and safety of desmopressin for nocturia in adults. *J Urol* 192:829-835.

Rückfallrisiko bei verschiedenen Desmopressin-Absetzstrategien bei Kindern mit Enuresis

Bei der Behandlung von Patienten mit Enuresis kommt es nach Absetzen der Medikation häufig zum Rückfall. Dieses Risiko kann erfahrungsgemäß durch protrahiertes Absetzen verringert werden. Diesbezüglich wurde bei Kindern mit monosymptomatischer Enuresis, die mit der schnell-schmelzenden oralen Formulierung von Desmopressin behandelt wurden, vier Absetzstrategien miteinander verglichen.

Auf Desmopressin ansprechende Kinder mit nächtlicher Enuresis (n=259) wurden nach 12-wöchiger Behandlung zum Absetzen der Therapie auf vier Gruppen randomisiert:

- Gruppe 1: Wirkdosis für 2 Wochen auf die Hälfte reduziert (n=64).
- Gruppe 2: 2 Wochen jeden zweiten Tag die volle Wirkdosis (n=66).
- Gruppe 3: Abruptes Absetzen (n=65).
- Gruppe 4: 2 Wochen Wechsel auf Placebo (n = 64).

Als Rückfall wurde mehr als zweimaliges nächtliches Einnässen innerhalb eines Monats gewertet.

Die Rückfallraten in den Gruppen 1 und 2 mit zweiwöchiger halbiertes Dosis bzw. verdoppeltem Dosisintervall waren nach vier und 12 Wochen deutlich niedriger als in den Gruppen 3 und 4 (**Abb.**). Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 war nicht statistisch signifikant.

In der logistischen Regressionsanalyse waren eine zum Ansprechen erforder-

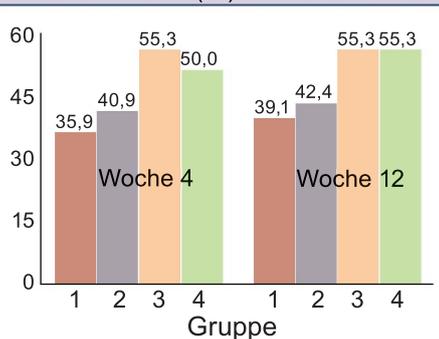
Bei Kindern mit Enuresis war das Rückfallrisiko deutlich reduziert, wenn das Absetzen der Therapie mit schnell-schmelzendem oralem Desmopressin durch zweiwöchige Dosisreduzierung oder Verlängerung des Dosisintervalls auf zwei Tage erfolgte.

Neben kleinerer effektiver Dosis und geringerer Anzahl „nasser“ Nächte pro Woche erwies sich das nicht abrupte Absetzen der Therapie mit Desmopressin als unabhängiger Faktor im Zusammenhang mit reduzierten Rückfallraten.

liche Startdosis von 240 µg, eine höhere Anzahl Nächte mit Einnässen vor Therapiebeginn und abruptes Absetzen der Therapie als mit einer höheren Rate an Rückfällen assoziiert. Dagegen hatten Alter und Geschlecht des Kindes keinen Einfluss. *Red. ◀*

Gökce MI, Hajiyev P, Süer E, et al. 2014. Does structured withdrawal of desmopressin improve relapse rates in patients with monosymptomatic enuresis? *J Urol* 192:530-534.

▼ Rückfallrate (%)



Elektrostimulation des Nervus tibialis posterior bei neurogener überaktiver Blase nach Apoplex

Harninkontinenz infolge Schlaganfalls ist eine sehr häufig auftretende belastende Komplikation im Rehabilitierungsprozess. Neben verschiedenen anderen etablierten therapeutischen Optionen wie Verhaltensmaßnahmen, operativer Eingriff und Pharmakotherapie wird auch der Elektrostimulation des N. tibialis posterior eine Rolle beigemessen. Deren Effektivität sollte bei Männern mit Schlaganfall-bedingter neurogener überaktiver Blase (ÜAB) 45 Tage und 12 Monate nach der Behandlung ermittelt werden.

Für die randomisierte klinische Studie wurden 24 Männer älter als 18 Jahre rekrutiert, die aufgrund eines vor sechs Monaten bis drei Jahren erlittenen Schlaganfalls an neurogener ÜAB litten. Die Wahrscheinlichkeit einer ÜAB war bei Patienten mit einem Schlaganfall in der rechten Hemisphäre elfmal höher als bei einem Schlaganfall in der linken Hemisphäre.

Bei 12 der Patienten wurde die elektrische Stimulierung des N. tibialis posterior zweimal wöchentlich über sechs Wochen durchgeführt. Die restlichen 12 Männer (Kontrollen) erhielten drei Sitzungen mit Anleitung zur Selbsta-

führung von Stretchübungen der unteren Gliedmaßen.

In der Gruppe mit Elektrostimulation sank der Anteil der Patienten mit plötzlichem Harndrang von ursprünglich elf auf sieben nach der Therapie und auf sechs nach 12-monatigem Follow-up. In der Kontrollgruppe verharrte der Anteil an Patienten mit Drangsymptomen nach der Behandlung unverändert auf 83 % und war nach 12 Monaten auf 75 % gesunken.

Von elf Patienten mit Dranginkontinenz waren drei nach der Stimulations-therapie und vier nach 12 Monaten Follow-up frei von Inkontinenzepisoden. In der Kontrollgruppe hatte von ursprüng-

Die elektrische Stimulation des N. tibialis posterior erwies sich als wirksame Alternative in der Behandlung einer neurogenen überaktiven Blase nach Schlaganfall.

Das nicht invasive Verfahren ohne jegliche Nebenwirkungen bietet sich als vielversprechende Behandlungsmethode bei neurogener Pollakisurie an.

lich neun Fällen mit Dranginkontinenz nur ein Patient nach 12 Monaten auf die Behandlung angesprochen.

Bei Elektrostimulation hatte sich Nykturie nach 12 Monaten Follow-up von ausgangszehn Patienten auf nur einen reduziert. Von zehn Patienten mit Pollakisurie am Tage war nach 12 Monaten keiner mehr betroffen

Red. ◀

Monteiro ES, Coin de Carvalho LB, Fukujima MM, et al. 2014. Electrical stimulation of the posterior tibialis nerve improves symptoms of poststroke neurogenic overactive bladder in men: a randomized controlled trial. *Urology* 84:509-514.

Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Nykturie mit Desmopressin bei älteren Patienten

Viele ältere Menschen leiden unter Nykturie. Damit verbunden kann die Lebensqualität auf Dauer massiv negativ beeinflusst und das Risiko für Stürze mit Hüftfrakturen signifikant erhöht sein. Bei etwa 80 % der Betroffenen liegt eine nächtliche Polyurie vor. Neben nicht-pharmakologischen Maßnahmen ist fast immer auch eine medikamentöse Therapie notwendig. Hierbei kommt weithin Desmopressin zum Einsatz. Da vielfach Bedenken hinsichtlich Hyponatriämie bestehen, wurden diesbezüglich Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Desmopressin bei älteren Patienten untersucht.

Das Studienkollektiv bestand aus 55 männlichen und 13 weiblichen Patienten. Ihr mittleres Alter betrug 72,6 (66-85) Jahre. Die Häufigkeit nächtlicher Nykturie-Episoden betrug im Mittel $3,0 \pm 1,8$. Bei allen Patienten überstieg das nächtliche Urinvolumen das maximale Blasenentleerungsvolumen.

Von den rekrutierten Patienten wurden 83,8 % für mehr als ein Jahr und 57,3 % für mehr als zwei Jahre nachverfolgt. Im Mittel betrug die Nachbeobachtungsdauer 27,9 Monate. Während der Studiedauer brachen 17,6 % der Patienten die Behandlung mit Desmopressin aus sehr

unterschiedlichen Gründen ab. Darunter war nur ein Patient, bei dem Ineffektivität angegeben wurde.

Unter der Behandlung mit Desmopressin war die Häufigkeit nächtlicher Toilettengänge im Mittel von 3,0 um 2,1 auf 0,9 beim letzten Follow-up zurückgegangen. Parallel dazu sank das nächtliche Urinvolumen von 832 ± 415 auf 482 ± 241 ml. Von der Therapie profitierten insbesondere die Patienten, die zu Baseline die höchsten Frequenzen aufwiesen.

Beim letzten Follow-up betrug die Abnahme des Natriumspiegels im Serum $1,3 \pm 3,4$ mÄqu/l. Hyponatriämie trat in-

Desmopressin kann in einer Dosierung unterhalb 0,2 mg bei älteren Patienten mit nächtlicher Polyurie, die gut informiert und eng betreut werden, als wirksam und sicher gelten.

Unter zahlreichen anderen Komorbiditäten galten Krankheiten, die nächtliche Polyurie verursachen können wie Diabetes insipidus, Polydipsie und psychogene Insomnie als Ausschlussgrund. Andererseits wurden Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und ischämischen Herzkrankheiten, die häufig mit nächtlicher Polyurie auftreten, zugelassen.

nerhalb von drei Monaten nach Dosiserhöhung auf und verging bei konservativer Behandlung. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Red. ◀

Song M, Hong BS, Chun J-Y, et al. 2014. Safety and efficacy of desmopressin for treatment of nocturia in elderly patients: a cohort study. *Int Urol Nephrol* 46:1495-1499.

Multimodales individualisiertes Therapiekonzept bei interstitieller Zystitis/Blasenschmerzsyndrom

Auf die in den Leitlinien empfohlenen Therapien der interstitiellen Zystitis (IC) bzw. des chronischen Blasenschmerzsyndroms (IC/BPS) sprechen nicht alle Patienten an. Ein individualisiertes, an die Beschwerden angepasstes Regime soll die Ansprechrate verbessern helfen. In einer prospektiven Studie wurde eine multimodale Behandlungsstrategie geprüft, die sich nach dem klinischen Phänotyp, UPOINT (urinary, psychosocial, organ-specific, infection, neurologic and/or extrapelvic/systemic pain, and tenderness of pelvic floor) genannt, ausrichtet:

Bisher ist keine einzige „ideale“ Option als Mono- oder Kombinationstherapie bekannt, die allen Patienten mit IC/BPS nützt. Die Leitlinien empfehlen ein stufenweises Vorgehen, auf das jedoch nicht alle Betroffenen ansprechen.

93 Patienten im Durchschnittsalter von 45,2 Jahren wurden nach ihrem UPOINT-Status kategorisiert und dementsprechend nach einem individualisierten, auf dem Phänotyp basierenden Plan behandelt. Die Patienten wurden zu Studienbeginn und bis zu zwei Jahre lang mit dem validierten Symptomscore ICSI (interstitial cystitis symptoms index) und weiteren Instrumenten zur Erfassung von Schmerzen und Miktionsbeschwerden untersucht.

Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche ICSI-Score bei 13,2. Die Patienten berichteten median über vier UPOINT-Domänen mit folgender Verteilung: Die Miktion betreffend 100 %, psychosozial 31,2 %, Organ-spezifisch 97,8 %, Infektion 45,2 %, neurogen oder systemisch 39,8 % und Schmerzhaftigkeit bzw. Druckempfindlichkeit des Beckenbodens 55,4 %.

Die durchschnittliche Abnahme im ICSI-Score betrug 3,4 Punkte. Eine deutliche klinische Verbesserung (>50 % Abnahme im ICSI) wurde bei 26,9 % der Patienten beobachtet; bei 47,2 % kam es zu einer signifikanten Verbesserung (>30 % Abnahme im ICSI) gegenüber dem Studienbeginn. Bei der Analyse der einzelnen Therapiemodalitäten waren drei Inter-

Zirka die Hälfte der Patienten mit interstitieller Zystitis bzw. chronischem Blasenschmerzsyndrom erfuhren mithilfe des individualisierten Therapieansatzes auf Basis der UPOINT-Klassifikation eine signifikante Besserung ihrer Symptome.

Aufgrund dieser Klassifizierung werden die einzelnen Symptome gezielt behandelt, beispielsweise Miktionsbeschwerden mit Antimuskarinika, Pyridium und Blasenretraining, neurologische Symptome mit Amitriptylin, Gabapentinoide usw. Wie die Autoren betonen, kann bei vorbehandelten Patienten mit therapieresistenten Symptomen dieses individualisierte Programm akzeptable Verbesserungsraten erzielen.

ventionen mit dem schlechtesten Ergebnis verbunden: Dimethylsulfoxid, intravesikales Glycosaminoglycan und Anticholinergika. *Red. ◀*

Nickel JC, Irvine-Bird K, Li Jianbo L, Shoskes DA, 2014. Phenotype-directed management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 84:175-179.

Erste kontrollierte Studie mit Sildenafil bei Frauen mit Interstitieller Cystitis zeigt signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo

Bis heute ist die Ätiologie der Interstitiellen Cystitis (IC) bzw. des chronischen Blasenschmerzsyndroms nicht bekannt und über die Definition, die Pathophysiologie und Therapie herrscht Uneinigkeit. Viele derzeit eingesetzte orale Medikamente haben unerwünschte Nebenwirkungen. Da PDE5-Inhibitoren auch bei Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) und überaktiver Blase gute Verträglichkeit und Wirkung zeigen, könnte diese Substanzklasse auch eine potenzielle Behandlungsoption bei IC sein. Eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie untersuchte den klinischen Nutzen einer niedrig-dosierten oralen Sildenafil-Gabe bei Frauen.

Die durch erhöhte Kaliumkonzentrationen und adrenerge Aktivität verursachten Kontraktionen der glatten Blasenmuskulatur werden durch PDE5-Inhibitoren positiv beeinflusst. Außerdem verbessern sie die vaskuläre endotheliale Funktion.

In dieser Studie erhielten 48 Frauen mit der klinischen Diagnose IC den PDE5-Inhibitor Sildenafil (25 mg täglich, n=24) oder Placebo (n=24) über einen Zeitraum von drei Monaten. Verschiedene Parameter wie die Frequenz der Nykturien und Drangepisoden wurden zu Studienbeginn und an-

Diese Studie könnte als Wegbereiter für eine Therapie der IC mit PDE5-Inhibitoren gelten. Allerdings müssten zur weiteren Evaluierung mehr Patienten einbezogen werden. Es bleibt noch zu klären, ob PDE5-Hemmer mit längerer Halbwertszeit bei einer niedrig dosierten einmal täglichen Gabe effektiver sind als Sildenafil. Erst mit der Beantwortung der Fragen ist eine definitive Beurteilung dieser potenziellen Therapieoption möglich.

schließend alle zwei Wochen bis zu einem Zeitraum von drei Monaten bestimmt.

Nach zwei Wochen wurden keine signifikanten Veränderungen beim ICSI (O'Leary-Sant IC symptoms indices) und beim ICPI (IC problem indices) gefunden. Es kam jedoch zu einer deutli-

chen Abnahme der ICSI- und ICPI-Scores in den Wochen 4, 6, 8, 12 sowie 24 in der Verumgruppe gegenüber dem Studienbeginn und der Placebogruppe.

Bei 15 Frauen wurde eine mindestens 50 %ige Verbesserung im PORIS (Patient Overall Rating of Improvement in symptoms) festgestellt; am Ende der Behandlungsperiode betrug die Effektivität des PDE5-Hemmers 62,5 %. Auch drei Monate nach Beendigung der Medikation lag die Verbesserung im PORIS bei 42,7 % der Patientinnen bei über 50 %.

Die Miktionsfrequenz und die Nykturie in der Sildenafil-Gruppe nahm gegenüber dem Studienbeginn und Placebo von Woche vier bis Woche 24 signifikant ab. Eine signifikante Verringerung des Schmerz-Scores VAS (visual analog scale scores) wurde in der Therapiegruppe nur in Woche zwölf erreicht, alle anderen VAS-Scores waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar.

Nach Woche zwölf und drei Monate nach der Medikation hatte sich bei der Verumgruppe der urodynamische Index mit den Parametern „erster Wunsch zu urinieren“,

„starker Wunsch zu urinieren“ und maximale cystometrische Kapazität signifikant verbessert im Vergleich zu Studienbeginn und Placebo. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen unter Sildenafil wurden nicht beobachtet. Alle Frauen beendeten die Studie. *rha* ◀

Hongde C, et al. 2014. Efficacy of daily low-dose sildenafil for treating interstitial cystitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial – treatment of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome with low-dose sildenafil. *dx.doi.org/10.1016/j.urology.2014.02050*

Eingeschränktes endogenes Schmerzkontrollsystem bei Patienten mit Interstitieller Zystitis

Bei gesunden Personen hemmen schmerzhafte Stimuli an einem Körperteil das Schmerzempfinden an anderer Stelle. Das Phänomen ist als konditionierte Schmerzmodulation, die mit endogenen Schmerzkontrollsystemen in Verbindung steht, bekannt. Die inhibierende Wirkung dieses Systems ist bei einer Reihe chronischer Schmerzsyndrome eingeschränkt. Diesbezüglich wurde untersucht, ob auch bei Patienten mit Interstitieller Zystitis/ Beckenschmerzsyndrom (IC/BPS) die konditionierte Schmerzmodulation verändert ist.

Bei 14 Patientinnen mit IC/BPS und 14 Kontrollprobandinnen wurden psychophysische Tests mit Hitzeschmerz am Unterschenkel, Unterarm-Ischämie und Eintauchen der Hand in Eiswasser durchgeführt. Zur Ermittlung des Effekts der konditionierten Schmerzmodulation tauchte die Testperson die linke Hand in Eiswasser (konditionierender

Stimulus), und gleichzeitig wurde auf die Haut des rechten Unterschenkels ein Hitzeschmerz ausgeübt (Teststimulus).

Bei den Baseline-Schmerzmessungen waren die IC/BPS-Patienten hypersensitiv für Schmerzen bei der Blasenentleerung. Zudem waren sie weniger schmerz tolerant beim Eiswasser-Test und dem Unterarm-Ischämietest als die Kontrollen. Bemer-

Bei Patienten mit IC/BPS wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden qualitativ unterschiedliche Effekte der konditionierten Schmerzmodulation ermittelt.

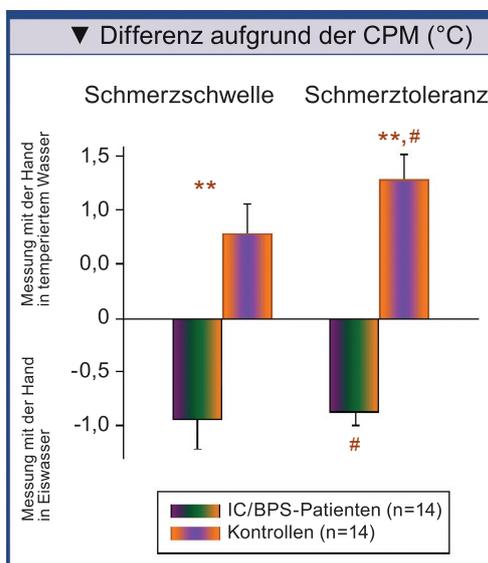
Damit besteht ein Bezug zu anderen chronischen Schmerzsyndromen wie Fibromyalgie und Reizdarmsyndrom. Das gleichermaßen eingeschränkte endogene Schmerzkontrollsystem lässt davon ausgehen, dass IC/BPS auch auf die Therapien der anderen Schmerzsyndrome ansprechen könnte.

kenswerterweise bestanden bei den Hitzeschmerzmessungen keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Bei den Kontrollen führte die Konditionierung mit Eiswasser im Vergleich zu der mit temperiertem Wasser zu einer signifikanten Erhöhung der Hitzeschmerz tolerierung. Im Gegensatz dazu sank bei den IC/BPS-Patienten die Hitzeschmerz toleranz bei Konditionierung mit Eiswasser im Vergleich zu der mit temperiertem Wasser (**Abb.**).

Die Differenz der Schmerzschwellenwerte unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Der Vergleich der mit der konditionierten Schmerzmodulation in Verbindung stehenden Veränderungen der Hitzeschmerzschwellenwerte und der Hitzeschmerz toleranz zwischen IC/BPS-Patienten und Kontrollen war hochsignifikant. *Red* ◀

Ness TJ, Lloyd K, Fillingim RB, 2014. An endogenous pain control system is altered in subjects with interstitial cystitis. *J Urol* 191:364-370.



Gesunde Kontrollen zeigten eine signifikante Zunahme der Hitzeschmerz toleranz, während die Hitzeschmerz toleranz bei den Patienten mit Interstitieller Zystitis/Beckenschmerzsyndrom signifikant abnahm:

Durch die konditionierte Schmerzmodulation (CPM) resultieren Unterschiede der Hitzeschmerzschwelle und der Hitzeschmerz toleranz bei Konditionierung mit Eiswasser oder mit temperiertem Wasser. Die Differenz errechnet sich aus dem Wert des Hitzeschmerzes am Unterschenkel mit der Hand im Eiswasser minus des Wertes mit der Hand in temperiertem Wasser. Die Hitzeschmerz toleranz veränderte sich in beiden Gruppen aufgrund der CPM signifikant (# $p < 0,05$). Der CPM-Effekt war bei IC/BPS-Patienten und Kontrollen signifikant entgegengerichtet. Die Veränderung der Hitzeschmerzschwelle aufgrund der CPM erreichte in beiden Gruppen keine Signifikanz. Der Vergleich der mit der konditionierten Schmerzmodulation in Verbindung stehenden Veränderungen der Hitzeschmerzschwellenwerte und der Hitzeschmerz toleranz zwischen IC/BPS-Patienten und Kontrollen war hochsignifikant ** $p < 0,001$ (Ness TJ, et al. 2014).

Einfluss der medikamentösen Behandlung von LUTS/BPH auf die Sexualfunktion

Bei Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS: lower urinary tract symptoms) kommt es häufig auch zu sexueller Dysfunktion. Da die Männer in der Regel über einen längeren Zeitraum mit 5 α -Reduktasehemmern (5ARI) und Alpha-Blockern (AB) als Monotherapie oder in Kombination behandelt werden, ist deren Auswirkung auf die sexuelle Funktion von Bedeutung. Bisher liegen darüber jedoch meist nur Berichte aus Kurzzeitstudien sowie Registern vor. Deshalb analysierten die Autoren die langfristigen Nebenwirkungen der Medikamente anhand der Daten aus der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo kontrollierten MTOPS-Studie (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), die als primären Endpunkt die Zeit bis zur Progression der benignen Prostatohyperplasie (BPH) hatte.

Besonders 5ARIs wie Finasterid werden mit einem negativen Einfluss auf die sexuelle Funktion in Verbindung gebracht. Dagegen wurde bei ABs bisher kein wesentlicher negativer Effekt beobachtet.

Insgesamt 2 783 Männer mit einem Mindestalter von 50 Jahren beantworteten die Fragen aus dem BMFSI (Brief Male Sexual Function Inventory) zu Studienbeginn und danach jährlich über mindestens vier Jahre. Damit wurde die sexuelle Funktion, der sekundäre Endpunkt der Studie, bewertet. Die Teilnehmer erhielten entweder Placebo, Doxazosin 8 mg, Finasterid 5 mg bzw. letztere auch als Kombinationstherapie.

In allen vier Gruppen kam es während der vier Jahre zu einer Verschlech-

terung des Sexualtriebs. Mehr Männer in der 5ARI- verzeichneten gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Verschlechterung ihres Sexualtriebs nach einem (16 % vs. 11 %) und vier Jahren (22 % vs. 16 %).

Auch die erektile Funktion nahm in allen Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum ab. Der Anteil der Männer in der Kombinationsgruppe mit verschlechterter erektiler Funktion lag nach einem Jahr im Vergleich zur Placebogruppe signifikant höher (12 % vs. 8 %), aber nicht nach vier Jahren.

Ebenso nahm die ejakulatorische Funktion in allen Gruppen kontinuierlich ab. Statistisch signifikant war die Verschlechterung in der Kombinationsgruppe gegenüber der Placebogruppe nach einem Jahr

Bei Männern mit LUTS/BPH war bei langfristiger 5ARI-Therapie die ejakulatorische und bei der Kombination mit einem AB auch die erektile Funktion vermindert.

Die Monotherapie mit AB hatte nur minimale negative Auswirkungen auf die sexuelle Funktion. Wie die Autoren betonen, hat der Einfluss der Medikation auf die sexuelle Funktion für die Patienten eine große Bedeutung. Deshalb sollten Ärzte bei der Verschreibung die Männer über die möglichen Nebenwirkungen aufklären.

(16 % vs. 6 %) und nach vier Jahren in der 5ARI- und Kombinationsgruppe (je 18 % vs. 12 %).

Ferner gaben 16 % der Männer sexuelle Probleme gegenüber 10 % in der Placebogruppe nach einem Jahr an. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant. Die allgemeine sexuelle Zufriedenheit nahm in allen Gruppen ab, am wenigsten jedoch in der AB-Gruppe. Allerdings waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. *rha.* ◀

Fwu C-W, Eggers PW, Kirkali Z, et al. 2014. Change in sexual function in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia associated with long-term treatment with doxazosin, finasteride and combined therapy. *J Urol* 191:1828-1834

Assoziation zwischen Prostatavolumen und Tumorpathologie bei radikaler Prostatektomie

Die Frage, inwieweit beim Prostatakarzinom (PCa) eine Assoziation zwischen dem Prostatavolumen und negativen pathologischen Parametern wie dem Gleason Score besteht, konnte nicht eindeutig beantwortet werden. Deshalb sollte anhand der Daten einer Kohorte Männer mit PCa nach radikaler Prostatektomie (RP) analysiert werden, ob das präoperative Prostatavolumen und pathologische Parameter zum Zeitpunkt des Eingriffs einen Effekt auf das klinische Stadium der Krebserkrankung haben.

Verschiedene Studien zeigen eine Assoziation zwischen einem kleineren Prostatavolumen und einem höheren Gleason Score. Allerdings sind Ungenauigkeiten beim Vermessen der Prostata mit transrektalem Ultraschall (TRUS) nicht auszuschließen. Anderer-

seits konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung des Prostatavolumens mit Magnetresonanztomographie (MRT) genauere Ergebnisse liefert als mit TRUS.

Bei 1 756 Männern im medianen Alter von 59 Jahren wurde mit MRT das Prostatavolumen präoperativ gemessen und

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

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 Prostatavolumen 31 ml. Zwischen dem Prostatavolumen 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 Prostatavolumen signifikant mit einem hohen Gleason Score, einer extrakapsulären Ausbreitung des Tumors und positiven chirurgischen Rändern assoziiert. Ein größeres Prostatavolumen war signifikant mit einem erhöhten Risiko für die Beteiligung der Lymphknoten verknüpft. Eine nicht signifikante Assoziation fand sich zwischen dem Prostatavolumen und dem Einwachsen des Tumors in die Samenbläschen.

Zudem ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem klinischen Stadium und dem Prostatavolumen 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, Sjoberg DD, et al. 2014. Prostate size and adverse pathologic features in men undergoing radical prostatectomy. *Urology* 84: 153-157.

Urinäres NGF spiegelt langfristige Veränderungen der urodynamischen Befunde bei überaktiver Blase wider

Untersuchungen zufolge haben Patienten mit überaktiver Blase (ÜAB) und Harninkontinenz signifikant höhere urinare Nervenwachstumsfaktor (NGF)-Spiegel als diejenigen ohne Inkontinenz. Bisher ist jedoch nicht geklärt, ob NGF im Urin als Biomarker für eine ÜAB im klinischen Alltag sinnvoll eingesetzt werden könnte. In einer Longitudinalstudie sollte überprüft werden, ob sich die klinischen Symptome der ÜAB, urodynamische Parameter und NGF-Spiegel im Urin fünf Jahre nach der Diagnose geändert haben und ob damit NGF eventuell als Biomarker nützlich sein kann.

Die NGF-Spiegel fallen nach einer Therapie mit Antimuskarinika ab und sinken weiter ab, nachdem Botox in den Detrusor injiziert wurde. Des Weiteren sind die urinären NGF-Werte mit der Intensität einer Dranginkontinenz bei Patienten mit ÜAB verbunden. Daraus wird gefolgert, dass die NGF-Expression in der Harnblase eng mit den ÜAB-Symptomen assoziiert ist.

Bei 30 Frauen und 45 Männern mit ÜAB im Durchschnittsalter von 73,5 Jahren wurde mit einem Immunoassay zu Studienbeginn ein NGF-Test durchgeführt, der dann nach fünf Jahren in Verbindung mit urodynamischen Untersuchungen wiederholt wurde. Die Veränderungen der NGF/Kreatinin-Spiegel klassifizierte das multidisziplinäre Studienteam als „verbessert“, „stabil“ oder „verschlechtert“.

Bei 32 der 75 Patienten (42,7 %) kam es zu einer Besserung der Symptome von einer trockenen ÜAB (ohne Inkontinenz) zu einer IBS (increased bladder sensati-

on, definiert als keine Drangepisode im Miktionstagebuch trotz einer funktionellen Blasenkapazität von weniger als 350 ml) oder von einer nassen ÜAB (mit Inkontinenz) zu einer trockenen ÜAB (IBS oder Normalbefund). Bei elf Studienteilnehmern (14,6 %) wurde die Verschlechterung der Symptome von einer trockenen zu einer nassen ÜAB beobachtet, und bei 32 Patienten (42,7 %) blieben die Blasenbefunde während des Beobachtungszeitraums stabil.

Nach fünf Jahren waren bei 22 Patienten mit einem verbesserten urodynamischen Befund die durchschnittlichen NGF/Kreatinin-Spiegel signifikant abgefallen (0,94 vs. 0,17 pg/mg). Dagegen waren sie bei 14 Personen mit einem verschlechterten urodynamischen Befund signifikant erhöht (0,55 vs. 2,08 pg/mg) und unverändert bei denjenigen mit einer stabilen urodynamischen Diagnose (0,98 vs. 0,97 ng/mg). Eine signifikante Verringerung des NGF/Kreatinin-Werts wurde bei 15 Patienten registriert, deren ursprüngli-

Die NGF/Kreatinin-Konzentration im Urin sank oder erhöhte sich bei verbesserten bzw. verschlechterten urodynamischen Parametern nach fünf Jahren signifikant.

Überaktive Blase ist ein dynamisches Syndrom, dessen Harnblasesymptome sich über die Zeit in veränderten NGF/Kreatinin-Werten widerspiegeln. Diese Veränderungen könnten auf Modifikationen in der afferenten Nervenversorgung der Harnblase zurückzuführen sein, die unterschiedliche Symptome verursachen. Allerdings gilt NGF in der heutigen klinischen Praxis nicht als geeigneter Biomarker, um die Schwere einer ÜAB zu bewerten oder als Alternative zur urodynamischen Untersuchung. Auch anhand der kleinen Studie kann ein praktischer Nutzen der NGF-Bestimmung als Biomarker nicht abgeleitet werden.

che Detrusor-Überaktivität sich innerhalb von fünf Jahren zurückgebildet hatte. Wie die multiple lineare Regressionsanalyse zeigte, war die Veränderung in der urodynamischen Diagnose für die Veränderung in den NGF/Kreatinin-Werten im Urin ein Vorhersageparameter, auch nach der Adjustierung auf Alter, Geschlecht und Schweregrad der ÜAB.

Red. ◀

Chuang F-C, Liu H-T, Wang L-Y, Kuo H-C, 2014. Overactive bladder changes with time: a 5-year longitudinal followup of changes in overactive bladder symptoms, urodynamic studies and urinary nerve growth factor levels. *J Urol* 192:458-463.

Update 2014 zur Aufklärungspflicht

Wenngleich im Frühjahr 2013 das Patientenrechtegesetz in Kraft trat, kommen zum BGH im Moment noch Fälle aus der Zeit davor. Gleichwohl lassen sie gewisse Rückschlüsse für die kommende Rechtsprechung zu den neuen §§ 630a ff. BGB zu. Dafür spricht schon der schlichte Umstand, dass damit bloß „die bisherigen richterrechtlich entwickelten Grundsätze des Arzthaftungs- und Behandlungsrechts gesetzlich [...] kodifiziert“ wurden (BT-Drucksache 17/10488 S. 9 und dazu Stebner, urologen.info 2013, S. 64). Vor diesem Hintergrund sollen in loser Abfolge aktuelle praxisrelevante Urteile zu Arzthaftungsfragen vorgestellt und näher gewürdigt werden, um jeweils am Ende einen Ausblick auf die Lösung der Fälle nach der „neuen“ Rechtslage zu wagen. Den Anfang macht dabei die Entscheidung vom 28.01.2014 (Az.: VI ZR 143/13).

Sachverhalt

Im zugrunde liegenden Sachverhalt fand eine Operation zum Ersatz der Aortenklappe statt. Im Aufklärungsbogen wird beschrieben, dass diese unter Aufrechterhaltung des Blutkreislaufs mit einer Herz-Lungen-Maschine erfolgen soll. Eine Beschreibung der Operationsmethode mit tiefhypothermen Kreislaufstillstand war dem Aufklärungsbogen dagegen nicht zu entnehmen. Im Kapitel über Komplikationen wurden als Risiken insbesondere Kreislaufstörungen, die zu Lähmungserscheinungen und zu Sprach- und Bewegungsstörungen führen können, aufgeführt. Die Operation wurde aus medizinischen Gründen teilweise im tiefhypothermen Kreislaufstillstand, d.h. bei abgeschalteter Herz-Lungen-Maschine, durchgeführt. Postoperativ trat eine komplexe neurologische Störung auf, die sich u.a. in einer Gangunsicherheit, Schwindel

sowie Koordinations- und Kommunikationsproblemen äußerte. Zahlreiche Nachbehandlungs- und Rehabilitationsversuche blieben erfolglos.

Der Kläger machte einen Aufklärungsfehler geltend, weil der Aufklärungsbogen unzureichend gewesen sei. Im Sachverhalt wird mitgeteilt, dass der Kläger durch einen Zeugen „ordnungsgemäß über das erhöhte Risiko von neurologischen Schäden bei Anwendung dieser Methode [= OP bei tiefhypothermen Kreislaufstillstand] gegenüber einer Operation unter durchgehendem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine aufgeklärt worden“ sei, ohne dass darauf im Aufklärungsbogen hingewiesen worden ist. Dem Arzt steht es aber offen, „einen über den schriftlich dokumentierten Text hinausgehenden Inhalt seines Aufklärungsgesprächs zu beweisen“, und zwar selbst für den Fall, dass „der Arzt sich an das Aufklärungsgespräch nicht mehr konkret erinnern könne, aber bekunde, wie er entsprechend einer ständigen ausnahmslosen Übung verfahren sei“. Im konkreten Fall stützte sich der Arzt darauf, „wie er mit Patienten in vergleichbarer Situation und vergleichbarem Alter derartige Aufklärungsgespräche führe“. Der erwähnte Zeuge bekundete bloß, „wie Aufklärungsgespräche der entsprechenden Art immer abliefen“.

Entscheidung des BGH

Mit diesem Fall sah sich der BGH in seinem Urteil vom 28.01.2014 (Az.: VI ZR 143/13) konfrontiert. Dabei konnte er sich in vertrauten Fahrwassern bewegen. Insofern heißt es in der Entscheidung:

„Nach der Rechtsprechung [...] hat der [...] Arzt nachzuweisen, dass er die von ihm geschuldete Aufklärung erbracht hat. An den dem Arzt obliegenden Beweis dürfen allerdings keine unbilligen und übertriebenen Anforderungen gestellt werden. Danach

hat der Tatrichter die besondere Situation, in der sich der Arzt während der Behandlung des Patienten befindet, ebenso zu berücksichtigen wie die Gefahr, die sich aus dem Missbrauch seiner Beweislast durch den Patienten zu haftungsrechtlichen Zwecken ergeben kann. Ist einiger Beweis für ein gewissenhaftes Aufklärungsgespräch erbracht, sollte dem Arzt im Zweifel geglaubt werden, dass die Aufklärung auch im Einzelfall in der gebotenen Weise geschehen ist; dies auch mit Rücksicht darauf, dass aus vielerlei verständlichen Gründen Patienten sich im Nachhinein an den genauen Inhalt solcher Gespräche, die für sie etwa vor allem von therapeutischer Bedeutung waren, nicht mehr erinnern. In jedem Fall bedarf es einer verständnisvollen und sorgfältigen Abwägung der tatsächlichen Umstände, für die der Tatrichter einen erheblichen Freiraum hat [...]. Schriftliche Aufzeichnungen im Krankenblatt über die Durchführung des Aufklärungsgesprächs und seinen wesentlichen Inhalt sind nützlich und dringend zu empfehlen. Ihr Fehlen darf aber nicht dazu führen, dass der Arzt regelmäßig beweisfällig für die behauptete Aufklärung bleibt. Allein entscheidend ist das vertrauensvolle Gespräch zwischen Arzt und Patient. Deshalb muss auch der Arzt, der keine Formulare benutzt und für den konkreten Einzelfall keine Zeugen zur Verfügung hat, eine faire und reale Chance haben, den ihm obliegenden Beweis für die Durchführung und den Inhalt des Aufklärungsgesprächs zu führen [...].

Nach diesen Grundsätzen ist dem Arzt der Nachweis der Aufklärung nicht verwehrt, wenn er sie nicht dokumentiert hat [...]. Auch wenn man in der stationären Behandlung eine Dokumentation der Tatsache eines Aufklärungsgesprächs und des wesentlichen Inhalts erwarten kann, darf an das Fehlen einer Dokumentation keine allzu weitgehende Beweiskepsis

geknüpft werden. Aus medizinischer Sicht ist – anders als bei Behandlungsmaßnahmen – eine Dokumentation der Aufklärung regelmäßig nicht erforderlich [...]. Ebenso wie dem Arzt der Nachweis der Aufklärung nicht verwehrt ist, wenn er sie überhaupt nicht dokumentiert hat, muss es ihm möglich sein, über den schriftlich dokumentierten Text hinausgehende Inhalte seines Aufklärungsgesprächs nachzuweisen.[...]

Für den Nachweis einer ordnungsgemäßen Aufklärung ist nicht unbedingt erforderlich, dass sich der Arzt an das konkrete Aufklärungsgespräch (Ort, Umstände, genauer Inhalt) erinnert. Angesichts der Vielzahl von Informations- und Aufklärungsgesprächen, die Ärzte täglich führen, kann dies nicht erwartet werden. Da an den vom Arzt zu führenden Nachweis der ordnungsgemäßen Aufklärung keine unbilligen oder übertriebenen Anforderungen zu stellen sind, darf das Gericht seine Überzeugungsbildung [...] auf die Angaben des Arztes über eine erfolgte Risikoauflklärung stützen, wenn seine Darstellung in sich schlüssig und einiger Beweis für ein Aufklärungsgespräch erbracht ist.

Dies gilt auch dann, wenn der Arzt erklärt, ihm sei das strittige Aufklärungsgespräch nicht im Gedächtnis geblieben. Einen wesentlichen Anhaltspunkt für die Tatsache, dass ein Aufklärungsgespräch stattgefunden hat, gibt dabei das von dem Arzt und dem Patienten unterzeichnete Formular, mit dem der Patient sein Einverständnis zu dem ärztlichen Eingriff gegeben hat [...]. Dieses Formular ist [...] zugleich ein Indiz für den Inhalt des Aufklärungsgesprächs.[...]

Der rechtliche Ausgangspunkt, dass ein vom Patienten unterschriebenes Aufklärungs- und Einwilligungsförmular allein nicht den Schluss darauf zulässt, dass das erforderliche Aufklärungsgespräch zwischen Arzt und Patient tatsächlich stattgefunden hat [...], entspricht dem Grundsatz, dass dem unterschriebenen Aufklärungsförmular nur eine Indizwirkung hinsichtlich eines Aufklärungsgesprächs zukommt. [...]"

Rechtslage nach dem Patientenrechtegesetz

Wenngleich der Entscheidung im Ergebnis zuzustimmen ist, bedarf sie einiger ergänzender Bemerkungen. Diese fußen auf der Rechtslage nach dem Patientenrechtegesetz, auf deren Basis der Fall übrigens nicht anders zu entscheiden gewesen wäre.

Völlig zu Recht lässt der BGH dem Arzt die Möglichkeit offen, den Nachweis einer inhaltlich korrekten Aufklärung nicht bloß durch dabei verwendete Aufklärungsbögen zu führen, sondern ebenso durch mündliche Erörterungen. Dies folgt schon aus § 630e Abs. 2 Nr. 1 BGB, wonach die Aufklärung grundsätzlich „mündlich“ erfolgen muss und lediglich „ergänzend [...] auf Unterlagen Bezug genommen werden [kann], die der Patient in Textform erhält“. Freilich gerät der Arzt in Beweisnot. Denn (ordnungsgemäße) Aufklärungsbögen und zugehörige Einwilligungserklärungen sind Teil der Kranken- bzw. Patientenakte (§ 630f Abs. 2 Satz 1 BGB a. E.), während das flüchtig gesprochene Wort vom Arzt zu beweisen ist.

Im konkreten Fall gab es aber den eingangs erwähnten Zeugen, der – nach Auffassung der Vorinstanz – „ordnungsgemäß über das erhöhte Risiko von neurologischen Schäden bei Anwendung dieser Methode [= OP bei tiefhypothermen Kreislaufstillstand] gegenüber einer Operation unter durchgehendem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine aufgeklärt“ hat, über das im verwendeten Aufklärungsbogen selbst nicht berichtet worden ist. Materiell-rechtlich stellt sich insofern aber die Frage, ob es überhaupt auf seine Aufklärung ankommen kann, weil grundsätzlich der behandelnde Arzt selbst den Patienten aufklären muss und dies bloß in sehr engen Grenzen auf andere Personen delegieren kann. Das Gesetz lässt aber eine Ausnahme zu, wenn die Aufklärung durch eine Person erfolgt, „die über die zur Durchführung der Maßnahme notwendige Ausbildung verfügt“ (§ 630e Abs. 2 Nr. 1

BGB). Diesbezüglich heißt es im Urteil, dass der Zeuge „hinsichtlich der Risiken der angewendeten Methode [= OP bei tiefhypothermen Kreislaufstillstand] besonders sensibilisiert gewesen ist, weil er seine Ausbildung bei einem Mitbegründer der Methode gemacht und insbesondere in den Anfangsjahren dieser Methode die Nebenwirkungen gesehen hat“. Aufgrund dieser Umstände sah der BGH die Indizwirkung von Aufklärungs- und Einwilligungsförmular als obsolet an und ging von einer wirksamen (mündlichen) Aufklärung aus.

Fazit

Wenngleich der Entscheidung damit im Ergebnis durchaus zugestimmt werden kann, birgt sie Fallstricke. Es wird im klinischen Alltag insbesondere nicht immer ein (kompetenter) Zeuge anwesend sein (können). Hinterfragt werden kann übrigens noch, ob es angeht, dass der Zeuge bloß bekundet, wie Aufklärungsgespräche gemeinhin laufen, wenn man zu Recht vom Erfordernis einer individuell-patientenbezogenen Aufklärung ausgeht, wonach sich „Umfang und Intensität der erforderlichen therapeutischen Information und Beratung [...] nach den Umständen des Einzelfalls“ bzw. „nach der jeweiligen konkreten Behandlungssituation richten“ (BT-Drucksache 17/10488 S. 21 mit S. 24 und dazu schon Krüger, andrologien.info 2009, 16, 18). Von daher darf das Urteil keinesfalls als Einladung zum allzu sorglosen Umgang mit der ärztlichen Aufklärungspflicht und deren Dokumentation (miss-)verstanden werden. ◀

Verfasser: RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, München

RA Prof. Dr. iur.
Matthias Krüger,
Juristische Fakultät der
Universität München,
E-Mail: matthias.krueger@
jura.uni-muenchen.de





Wenn der Staatsanwalt vor der Tür steht ...

Werden Ermittlungsverfahren der Staatsanwaltschaft gegen Ärzte geführt, erfolgen oft Praxisdurchsuchungen. Wie ist das richtige Verhalten in solchen Fällen? Ärzte sollten vor allem einen kühlen Kopf behalten. Dabei hilft es, die eigenen Rechte zu kennen und bestimmte verfahrenstaktische Fehler zu vermeiden.

Für die Einleitung eines Ermittlungsverfahrens genügt ein so genannter Anfangsverdacht. Meistens erfahren Ärzte erst dann von der Einleitung eines Ermittlungsverfahrens durch die Staatsanwaltschaft, wenn die Beamten unangekündigt vor der Tür stehen und die richterlich angeordnete Durchsuchung der Praxis vollzogen und Karteikarten oder Computer beschlagnahmt werden.

Auslöser für die Einleitung eines Ermittlungsverfahrens können vielfältig sein: Krankenkassen haben Unstimmigkeiten im Rahmen der Abrechnungsprüfung gefunden, oder schriftliche, telefonische oder anonyme Hinweise (ehemaliger) Patienten, Angehöriger, Kollegen oder Mitarbeiter werden weiter verfolgt.

Praxisdurchsuchung

Meist stehen plötzlich in den frühen Morgenstunden je nach Praxisgröße zahlreiche Ermittlungsbeamte in der Tür und fordern die Mitarbeiter auf, alles liegen zu lassen. Dabei wird keine Rücksicht darauf genommen, ob sich Patienten in der Praxis aufhalten. Es kann auch vorkommen, dass gleichzeitig die Wohnung des Praxisinhabers durchsucht wird.

Ist kein Staatsanwalt oder Richter bei der Durchsuchung anwesend, ist das Hinzuziehen eines Durchsuchungszeugen gesetzlich vorgesehen. Der Praxisinhaber wird dann gefragt, ob er einen Zeugen wünsche. Er kann aber darauf verzichten, um z.B. unnötiges Aufsehen zu vermeiden. Bei der Durchsuchung hat der beschuldigte Arzt kei-

ne Mitwirkungspflicht, aber auch kein Behinderungsrecht. Es besteht ein Anwesenheitsrecht, aber keine Anwesenheitspflicht. Zur Durchsicht von Papieren sind im Übrigen nur der Richter und der Staatsanwalt berechtigt.

Der Beschuldigte ist bei einer Durchsuchung nur dazu verpflichtet, Daten zu seiner Person (Name, Geburtsdatum, Anschrift, Familienstand usw.) anzugeben. Auch wenn eine vertrauensvolle, freundliche Atmosphäre zu den Beamten der Kripo und der Staatsanwaltschaft herrscht: Auf keinen Fall sollten Ärzte sich dazu verleiten lassen, ein Wort zur Sache selbst zu verlieren!

Normalerweise werden bei einer Praxisdurchsuchung mehrere Teams eingesetzt, die sich zu Beginn der Maßnahme aufteilen. Mögliche Beweismittel sind die Patientenkartei (auch elektronisch), Behandlungsdokumentationen, Abrechnungsunterlagen, Vermögensnachweise, Dienstpläne und Terminkalender sowie Handschriftenproben.

Harter Konfrontationskurs hilft in der Regel nicht

Wenn die Praxismitarbeiter allein in der Praxis angetroffen werden, sollten sie sich die Dienstaussweise zeigen lassen und unverzüglich den Praxisinhaber telefonisch informieren, evtl. sogar seinen Rechtsanwalt, sollte der Praxisinhaber nicht erreichbar sein. Die Mitarbeiter sollten die Ermittler darum bitten, in einem Raum zu warten, der nicht von Patienten frequentiert wird, bis der Arzt eintrifft. Wurde ein Anwalt infor-

miert, so sollte zusätzlich darum gebeten werden, mit der Durchsuchung bis zum Eintreffen des Verteidigers zu warten. Diesen Bitten wird in der Regel stattgegeben.

Auf keinen Fall sollte während dieser Wartezeit versucht werden, Akten zu vernichten oder Daten zu löschen. Ein solches Verhalten kann eine Festnahme und Untersuchungshaft wegen Verdunkelungsgefahr nach sich ziehen. Der Praxisinhaber erfährt die Gründe für die Durchsuchung aus dem gerichtlichen Beschluss und kann auch danach fragen. Er darf auch darum bitten, die Sprechstunde so wenig wie möglich zu beeinträchtigen und Mitarbeitern zu erlauben, ggf. die Patienten weiter zu versorgen.

Arzt und Mitarbeiter sollten sich während der Aktion gegenüber den Ermittlungsbeamten nicht zur Sache äußern. Dem Betroffenen wird hierfür vom Gesetzgeber ein Schweigerecht eingeräumt. Dies gilt auch für seine Mitarbeiter. Um die Maßnahme zu verkürzen und zu beruhigen, bietet sich jedoch eine Kooperation mit den Beamten an. „Kontrollierte Kooperation“ ist bei einer Durchsuchung taktisch am klügsten. Dazu gehört etwa, den Beamten zu zeigen, wonach sie suchen. Die Ermittlungsbeamten führen meistens externe Festplatten mit und stellen so die elektronischen Datenbestände sicher, ohne den Praxisablauf in der Folgezeit stören zu müssen. Für Unterlagen gilt, dass der Arzt darauf dringen kann, Kopien anzufertigen und entweder Originale oder Kopien in der Praxis verbleiben. Wichtige Unterlagen im laufenden



Ermittlungsverfahren wieder zu bekommen, ist meist sehr schwierig.

Ärzte sollten alles formal beschlagnahmen lassen. Nur so schneiden sie sich später keine Rechtsmittel ab. Die Beamten müssen dem Beschuldigten in diesem Falle ein Beschlagnahmeverzeichnis oder Sicherstellungsverzeichnis überreichen. Wird nichts gefunden, ist umgekehrt eine Negativbescheinigung auszustellen. Der Sicherstellung und Mitnahme jeglicher Sachen sollte zu Protokoll widersprochen werden. Der Arzt wahrt dadurch seine ärztliche Schweigepflicht. Ein Durchschlag des Protokolls wird dem Praxisinhaber zum Ende der Maßnahme ausgehändigt.

Verteidigung im Ermittlungsverfahren

Akteneinsicht wird durch die Staatsanwaltschaft in einem frühen Verfahrensstadium regelmäßig nicht gewährt. Allerdings wird bei kooperativer Haltung – wenn der Staatsanwalt dies zulässt – schon manches geklärt werden können. Der Verteidiger wird gerade im Gespräch auch klären können, „wie hoch die Sache hängt“. Die Aufklärung des Staatsanwalts zum Beispiel über Besonderheiten der Diagnostik/ Therapie oder über widersprüchliche Auffassungen von Ärztekammern zu Analogabrechnungen können manchen Vorwurf in einem günstigeren Licht erscheinen lassen.

Abrechnungsbetrug: Das sind die „Klassiker“

Das Gebührenrecht ist ein idealer Nährboden für Irrtümer und Nachlässigkeiten, aber auch für die unterschiedliche Bewertung und Zuordnung von Leistungen. Um diese „Fahrlässigkeitsfälle“ geht es beim Abrechnungsbetrug jedoch nicht. Denn Betrug setzt nach dem Strafgesetzbuch Vorsatz voraus und die Absicht, sich oder einem anderen einen

rechtswidrigen Vermögensvorteil zu verschaffen. Voraussetzung ist also stets der planmäßige, bewusste Missbrauch des Abrechnungssystems.

Im Wesentlichen lassen sich folgende vier Fallvarianten des Abrechnungsbetruges unterscheiden: die Abrechnung nicht erbrachter Leistungen (etwa das Hinzusetzen von Gebührenziffern oder die Abrechnung von Leistungen ohne die dafür vorhandene Praxisausstattung); die Abrechnung eindeutig nicht persönlich erbrachter Leistungen (etwa bei rechtlich unzulässiger Delegation: Anlegen von Infusionen und Setzen von Injektionen durch das Praxispersonal in Abwesenheit des Arztes und bei Fehlen einer Vertretung); bewusst falsche gebührenrechtliche Bewertung erbrachter Leistungen (zum Beispiel die Verteilung an sich nur einmal abrechenbarer Leistungen auf mehrere Tage oder die Wahl einer höher bewerteten Gebührenordnungsziffer für die erbrachte geringer wertige Leistung); die Abrechnung nachweisbar objektiv unwirtschaftlicher Leistungen, die als solche auch vom Arzt erkannt wurden (etwa die bewusste Vornahme medizinisch nicht indizierter Behandlungsmaßnahmen).

Gefährliche Nähe zum Betrug

Wann Ärzte bei der Abrechnung in Betrugsnähe geraten, lässt sich relativ einfach prüfen. Niedergelassene Ärzte sollten sich einfach folgende Frage stellen: „Wenn ich die geplante Handlung vornehme, haben der Patient oder ich dann einen finanziellen Vorteil, der bei anderem Verhalten nicht erfolgen würde?“ Wenn ja, sollte die geplante Handlung nicht durchgeführt werden. Betrug oder gefährliche Betrugsnähe kann zum Beispiel dann vorliegen, wenn dem Ansinnen eines Patienten nachgegeben wird, die Rechnung „etwas anders auszustellen“, weil die Kasse „sonst nicht zahlt“.

Der Vermögensvorteil für den Patienten: die Kostenerstattung. Ein anderes Beispiel: Eine besondere Therapierichtung, die keine eigene Ziffer im Katalog der GOÄ hat, wird statt Analogabrechnung hinter einer anderen Leistung (etwa Akupunktur) versteckt. Der Vermögensvorteil für den Patienten: Kostenerstattung. Der mögliche Vermögensvorteil für den Arzt: Der Patient „bestellt“ die Leistung wegen der zu erwartenden Kostenerstattung.

Welche Strafen drohen bei Betrug?

Beim Abrechnungsbetrug bestimmt der Schaden die Strafe. Der Bundesgerichtshof hat akzeptiert, dass der Schaden für die letzten fünf Jahre hochgerechnet werden kann. Damit wird schnell eine Schadenshöhe erreicht, bei der eine Freiheitsstrafe droht. Außerdem sind auch berufsrechtliche Konsequenzen möglich: die Prüfung des Ruhens oder des Entzugs der Approbation durch die Verwaltungsbehörde, Disziplinarmaßnahmen bis hin zum Entzug der Kassenzulassung durch die Kassenärztliche Vereinigung.

Verteidigungsstrategien

Wenn irgend möglich, sollte eine Hauptverhandlung vor Gericht verhindert werden. Denn ein schlechteres Marketing für die Praxis als eine öffentliche Hauptverhandlung vor einem Strafgericht lässt sich kaum denken. Ziel der Verteidigung ist deshalb immer die Einstellung des Ermittlungsverfahrens. ◀

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

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



Diabetologie in der urologischen Praxis

Auf der 49. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Berlin wurden einige Themen diskutiert, die auch für den Urologen von Interesse sind. Körperliche Aktivität etwa ist nicht nur hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse von Vorteil, sondern mindert auch die diabetischen Folgeerkrankungen Diabetische Nephropathie und Erektile Dysfunktion. Ferner wurden die Calcium-Phosphat Spiegel mit ihrer Wirkung auf die Elastizität tubulärer Gefäße thematisiert sowie – zukünftige – Peptidanalysen des Urins, zwecks Monitoring hinsichtlich einer Nephropathie.

Körperliche Bewegung gilt mittlerweile als integraler Bestandteil der Therapie des Diabetes, vor allem bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (DMT2), so das erklärte Ziel der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Sport der DDG. Damit können sowohl mikro- als auch makrovaskuläre Komplikation deutlich reduziert werden. Der Diabetologe PD Dr. med. Matthias Frank (Neunkirchen) weiß jedoch, wie schwierig dies bei den oft übergewichtigen Patienten ist. Um sie zur körperlichen Aktivität zu motivieren, ist es erforderlich die Ziele zunächst so niedrig wie möglich zu setzen. Frank verwies darauf wie effektiv bereits Spaziergänge sein können.

Auch ohne Gewichtsabnahme verminderte Risiken

Bewegung ist in jedem Fall von Vorteil, auch wenn der Patient dadurch keine Gewichtsabnahme erzielt. „Denn Übergewicht allein generiert noch kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, dies entsteht erst durch die Insulinresistenz.“ Sie wird durch körperliche Aktivität verringert. Dies kann der Arzt dem Patienten erklären, und ihm – etwa über die Messung des Adiponektins – ein Feedback seiner gestiegenen Insulinsensitivität geben.

Sinnvoll ist für den Sportmediziner und Olympiarzt PD Dr. med. Bernd Wolfarth (München) ebenfalls eine langsame Steigerung der Ziele. Zunächst sollte

der Patient versuchen, kleine Anstrengungen in seinen Alltag einzubauen: Treppe statt Fahrstuhl, das Auto etwas vom Ziel entfernt parken, und am Arbeitsplatz mit den Kollegen persönlich sprechen, also zu ihnen hingehen. In einem zweiten Schritt können dann größere Anstrengungen ins Auge gefasst werden. Das können regelmäßige Aktiv-Abende mit Freunden sein, an denen man kegelt, Tennis oder Golf spielt. Und schließlich wäre die Mitgliedschaft in einem Verein, einem Radfahr- oder Lauftreff anzustreben, mit dem Ziel ein- oder zweimal die Woche eine Dauerbelastung von etwa einer Stunde zu absolvieren.

Calcium-Phosphat Spiegel als Risikomarker?

Am Diabetesinstitut in Heidelberg untersuchte Dr. med. Felix Kulozik und Kollegen (Heidelberg) die Beziehung zwischen Calcium-Phosphat Spiegeln und dem Auftreten von vaskulären Läsionen bei T2DM-Patienten mit normaler oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion. Hintergrund dafür waren Untersuchungen an Patienten mit Niereninsuffizienz, bei denen erhöhte Calcium-Phosphatkonzentrationen im Blut sklerotische Gefäßschäden verursacht hatten.

Die Arbeitsgruppe untersuchte in einer longitudinalen Beobachtung bei T2DM-Patienten ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz die Beziehung zwischen Calcium/Phosphat-Spiegeln und Parametern der Gefäßelastizität sowie dem Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen (49. DDG-Jahrestagung, Berlin; Poster P160).

Bei den 231 Patienten wurden neben den Calcium/Phosphat-Spiegeln hämodynamische Parameter mittels Arteriograph gemessen, und zwar die aortale Pulswellengeschwindigkeit, der Augmentationsindex sowie der aortale zentrale Blutdruck. Kardiovaskuläre Komplikationen wurden anamnestisch ermittelt. 172 Patienten (75%) konnten nach 18 Monaten erneut untersucht werden.



Ergebnis: Die Calcium- und Phosphat Spiegel lagen im Normbereich. Bei den Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Komplikationen stiegen Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex mit zunehmendem Calcium/Phosphat-Produkt an. Keine Beziehung bestand zwischen Calcium/Phosphat-Produkt und aortalem Blutdruck.

In der Longitudinalbeobachtung entwickelten 31 Patienten eine neue kardiovaskuläre Komplikation. Bei ihnen wurden bei Beobachtungsbeginn folgende – im Vergleich zu den anderen Patienten – abweichende Parameter dokumentiert: ein erhöhtes Calcium/Phosphat-Produkt (3,03 mmol/l vs. 2,87 mmol/l, $p=0,03$), eine höhere Pulswellengeschwindigkeit (10,4 vs. 9,7 m/sec, $p=0,04$), einen erhöhten Augmentationsindex (5,81 AIX vs. 8,33 AIX, $p=0,07$) und ein erhöhter aortaler Blutdruck (145 mmHg vs. 134 mmHg, $p<0,06$). Das erhöhte Calcium/Phosphat-Produkt ging also mit einer gestiegenen arteriellen Steifigkeit einher.

Schlussfolgerung

Das Calcium/Phosphat-Produkt ist auch bei Typ 2-Diabetikern ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit dem Auftreten kardiovaskulärer Gefäßschäden assoziiert. Daher sollte auch bei dieser Patientengruppe frühzeitig auf eine Senkung der Phosphataufnahme hingewiesen werden. ◀

Bericht: Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: 49. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Berlin, 28.-31. Mai 2014.



Spermiensuche bei geringsten Anzeichen von Pubertät

Der Schaden einer präpubertären Keimzellschädigenden Therapie ist erheblich höher als bei postpubertären Jungen: In den präpubertären Hoden haben sich noch sehr viel weniger spermatogoniale Stammzellen (SSC) gebildet. Werden diese wenigen Zellen geschädigt, kann sich die Spermatogenese nicht mehr erholen (Stammzellerkrankung).

Befindet sich ein krebserkrankter Junge an der Grenze zur Pubertät, riet Professor Stefan Schlatt aus Münster bei geringsten Pubertätsanzeichen dazu, intensiv nach Spermien zu suchen. Der Grund: Nicht alle Tubuli nehmen gleichzeitig ihre Funktion auf, deshalb kann die Suche nach aktiven „Nestern“ lohnen. Der jüngste Patient, bei dem die Münsteraner fündig wurden, war gerade mal zwölf Jahre alt.

Rundzellen im Ejakulat: Hinweis auf Defekte in Spermio-genese

Das Rätsel um die Rundzellen im Ejakulat ist zumindest teilweise gelüftet: Es sind weitaus häufiger unreife Spermienzellen denn Leukozyten. Was wiederum den Rückschluss auf eine gestörte Spermio-genese nahe legt.

Bei den meisten der unreifen Spermienzellen handelte es sich um post-meiotische Keimzellen, wie das Team der Cornell-Universität herausfand. Waren diese Rundzellen vorhanden, konnte in Spermatozoen eine erhöhte Inzidenz von Aneuploidien gesichert werden, ebenso ein höherer DNA-Fragmentierungsindex. In einer kleinen Studie zeigten sich niedrigere Erfolgsraten im ICSI-Programm, verbunden mit höheren Abortraten.

Übergewicht des Vaters hinterlässt Spuren bei Töchtern

Die Reproduktionsfähigkeit von Töchtern dicker Väter ist eingeschränkt, zumindest

im Mausmodell. Da Übergewicht und Adipositas bei Männern erheblich zugenommen haben, könnte eine paternale Transmission zur steigenden Subfertilität beitragen. Wie Prof. Inka Wiegatz aus Frankfurt weiter berichtete, sind beim Menschen als Folge einer Zunahme von vermindertem Geburtsgewicht (SGA) und polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) und ein erhöhtes Risiko von Adipositas bei den Nachkommen übergewichtiger Väter beschrieben.

In der Studie wurden männliche Mäuse mit hochkalorischer Diät gefüttert. Diese adipösen „Mäuseriche“ wurden mit normalgewichtigen weiblichen Mäusen gepaart und die geborenen normalgewichtigen Töchter weiter untersucht. Die Embryonen dieser Töchter wiesen eine schlechtere Entwicklung auf als jene von Töchtern, deren Väter normalgewichtig waren. Auch zeigten die Töchter adipöser Väter eine veränderte ovarielle Genexpression (gesteigerter Glukosetransport).

WHO-Norm von Spermien keine Grundlage für Indikationsstellung

Jeder fünfte Mann in der Sterilitäts-Sprechstunde weist auf der Basis der neuen WHO-Norm eine schlechtere Spermienmotilität aus als nach alten WHO-Kriterien. An den Schwangerschaftsraten bei intrauteriner Insemination (IUI) ändert dies allerdings nichts, wie Professor Hermann Behre aus Halle betonte. Der Androloge bezog sich auf eine kanadisch-amerikanische Untersuchung mit über 1 600 Patienten. Er wies explizit auf die hohe Bedeutung bei der Beratung hin: Die Perzentilen der neuen WHO-Norm sind rein deskriptiv und dienen nicht der Indikationsstellung bei der Wahl der Sterilitätstherapie.

Nach drei erfolglosen IUI-Zyklen ist ein unkritischer Übergang auf eine ICSI-Therapie bei eingeschränkter männlicher Fertilität nicht gerechtfertigt. Nur bei Partnerinnen im Alter zwischen 30 und 35 Jahren schnitt die ICSI signifikant bes-

ser ab als eine IVF-Behandlung, ergab eine kanadische Studie mit 449 Paaren. Der Effekt blieb bestehen, wenn bekannte Infertilitätsfaktoren beim Mann ausgeschlossen wurden.

Genvarianten bei subfertilen Männern im Fokus

Ein FSH-Rezeptor-Polymorphismus im Exon 10 wirkt sich entsprechend einer aktuellen Studie aus der Ukraine auf den DNS-Fragmentierungsindex (DFI) von Spermatozoen aus. Bei Männern mit Oligozoospermie (2-5 Mio/ml) und der Variante eines wenig sensiblen FSH-Rezeptors war die DNA-Fragmentation in den Spermien signifikant erhöht. „Durch diese Erkenntnisse ergeben sich vielleicht Chancen auf eine rein andrologische Therapie mit FSH, um die Fertilität bestimmter Polymorphismus-Träger zu verbessern“, so das Fazit des Andrologen und Reproduktionsmediziners.

Als viel versprechend stuft er auch einen Polymorphismus im β -Defensin-126-Glykoprotein-Gen ein. Nach einer iranischen Studie ist eine Deletion bei infertilen Männern häufig und mit niedrigeren Erfolgsraten bei der IUI assoziiert. Betroffenen Paaren sollte deshalb primär eine IVF/ICSI angeraten werden, weil hier keine negativen Auswirkungen nachzuweisen sind. Da die Glykokalix-Hülle die Spermien im weiblichen Genitaltrakt schützt und eine verbesserte Motilität ermöglicht, könnte ein gestörter Postkoitaltest auf den Polymorphismus hinweisen.

Keine unkritische MACS-Selektion. Das Magnetic bead sorting (MACS) zum „Aussortieren“ apoptotischer Spermatozoen führt nicht zu höheren Lebendgeburtenraten. Eine prospektiv-kontrollierte spanische Studie mit hoher Fallzahl hatte dabei den weiblichen Faktor durch Einsatz von Spender-Eizellen ausgeschlossen. ◀

Bericht: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: „Reprofacts“ - Highlights des ESHRE-Jahreskongresses 2014 am 11.07.2014 in Frankfurt/Main.

Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Wesentliche Komponente in der Therapiestrategie

Als essenzieller Bestandteil der Therapiestrategie beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) sollte die Chemotherapie den Patienten nicht vorenthalten werden. Insofern empfiehlt es sich, sie frühzeitig, bevor der Patient durch andere Therapien geschwächt ist, in den Therapieplan einzubauen, erläuterte Dr. med. Götz Geiges (Berlin) anlässlich der „5. Expertise Prostata“ in Eltville. Auch im metastasierten Krankheitsstadium können Patienten bei Erhalt möglichst aller heute verfügbaren Therapien häufig länger und bei guter Lebensqualität überleben. Dass Chemotherapie keinesfalls die letzte Option in der Behandlungsstrategie sein sollte, haben bereits die Zulassungsstudien zu Docetaxel und Cabazitaxel gezeigt [1, 2].

Zugabe von Docetaxel zu einer Hormontherapie verlängert signifikant die Überlebenszeit

Die Wirksamkeit von Docetaxel beim metastasiertem Prostatakarzinom wird durch die Ergebnisse der CHARTED (ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer)-Studie eindrucksvoll bestätigt. Ziel dieser Phase-III-Studie war herauszufinden, ob bei Patienten mit ausgedehntem Krankheitsbild der zusätzliche Einsatz einer Chemotherapie bereits zu Beginn der Hormontherapie (ADT) das Gesamtüberle-

ben in klinisch relevantem Ausmaß verlängern kann, ohne die Lebensqualität dauerhaft zu beeinträchtigen. Die Ergebnisse, die auf dem diesjährigen ASCO präsentiert wurden, zeigen für Patienten, die ADT plus bis zu 6 Zyklen Docetaxel erhielten, einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von über einem Jahr (HR=0,61; p=0,0003) (Abb. 1) [3]. Bei Patienten mit viszeraler bzw. ausgedehnter ossärer Metastasierung (sog. „high volume“) lag der mediane Überlebensvorteil bei 17 Monaten (Abb. 2). Das relative Sterberisiko bei diesen Patienten wurde um 40 % reduziert (HR=0,60; p=0,0006).

Taxane frühzeitig in den Therapieplan einbauen

Docetaxel ist derzeitiger Standard für die First-line-Behandlung des mCRPC, und bei dessen Versagen gibt es mittlerweile verschiedene Therapieoptionen für die Weiterbehandlung. Cabazitaxel ist dabei insbesondere bei Patienten mit erhöhter Proliferationsaktivität, mit viszeralen Metastasen, mit ausgedehnter Krankheitslast und mit symptomatischer Erkrankung wirksam. Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass Patienten länger überleben, wenn sie nach Docetaxel-Versagen mit Cabazitaxel statt mit einer endokrinen Substanz weiterbehandelt werden, erläuterte PD Dr. Christian Thomas (Mainz). Retrospektive Analysen lassen jedoch erkennen, dass die Chemotherapie oft nicht mehr eingesetzt wird, wenn sie im Therapiekonzept erst in den späten Therapielinien vorgesehen ist. Die Patienten sind dann häufig bereits in einem schlechten Allgemeinzustand und zu schwach für eine Chemotherapie. Das sei ein wichtiges Argument für den frühen Einsatz der Chemotherapie, denn den Patienten werde anderenfalls eine wirksame Therapie vorenthalten, betonte Thomas.

Taxane lassen sich klinisch gut handhaben

Im klinischen Alltag hat sich die hohe Wirksamkeit und gute Handhabung der Taxan-Behandlung bestätigt, so Thomas. Bei entspre-

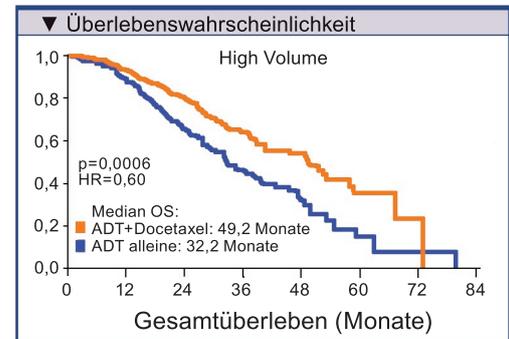


Abb. 2: Insbesondere Patienten mit hoher Metastasenlast profitieren von der Docetaxel-Zugabe. Das Gesamtüberleben verlängerte sich um 17 Monate (nach [3]).

chender Patientenaufklärung und -führung sowie regelmäßiger Therapiekontrolle sind Nebenwirkungen gut beherrschbar. Das gelte auch für bereits mit Docetaxel vorbehandelte Patienten, die auf Cabazitaxel umgestellt werden. Potentielle Nebenwirkungen kumulieren in der Regel nicht. Einige Patienten vertragen Cabazitaxel sogar besser als die vorangegangene Behandlung mit Docetaxel, bestätigte in seinem Vortrag Dr. med. Clemens Linné (Dresden).

Um das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern, sollten sie möglichst alle wirksamen Therapien erhalten. Entscheidend ist, dass rechtzeitig von einer nicht mehr hinreichend wirksamen Therapie auf eine neue gewechselt wird. Daher ist es wichtig, einen Progress frühzeitig zu erkennen, um den Therapie-Switch einzuleiten, erläuterte Dr. med. Stefan Zastrow (Dresden). Hierbei ist ein strukturiertes Therapiemonitoring hilfreich. Zastrow verwies in diesem Zusammenhang auf das aktuell publizierte Positionspapier, in dem ein Expertengremium um Prof. Kurt Miller (Berlin) wichtige Handlungsempfehlungen dazu ausspricht [4]. mk ◀

Quelle: Fachpresse-Workshop „5. Expertise Prostata“ am 02. Juli 2014 in Eltville. Veranstalter: Sanofi GmbH.

Literatur:

- [1] Tannock IF, et al. 2004. NEJM 351:1502-1512
- [2] de Bono JS, et al. 2010. Lancet 376:1147-1154
- [3] Sweeney C, et al. ASCO 2014, LBA2
- [4] Miller K, et al. 2014. Urology 53: 710-714.

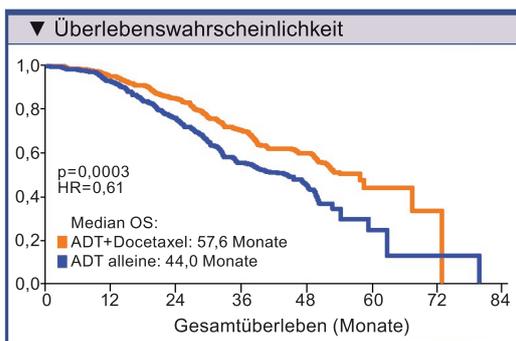


Abb. 1: Die Zugabe von Docetaxel konnte das Gesamtüberleben um mehr als 13 Monate signifikant verlängern (nach [3]).

Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Evidenzbasiert entscheiden und Therapiepotentiale ausschöpfen

„Wichtig ist, die vorhandenen in aktuellen Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) in einer für den individuellen Patienten optimalen Sequenz einzusetzen und deren jeweiliges Potential in jeder Therapielinie voll auszuschöpfen“, sagte Prof. Dr. Gerald Mickisch (Bremen) auf einer Presseveranstaltung von Pfizer Oncology Deutschland anlässlich der diesjährigen ASCO in Berlin [1]. „Dabei kommt der Wahl einer wirksamen, effizienten Erstlinien-Therapie besondere Bedeutung zu“, so Prof. Mickisch weiter [2,3]. Ein geeigneter Ausgangspunkt für Therapieentscheidungen in der klinischen Praxis ist ein vertiefender Blick in die Evidenz- und Studienlage: Vergleichsstudien aus der jüngeren Vergangenheit lassen Rückschlüsse auf die Sequenz in der modernen mRCC-Therapie zu – ein Thema, das auch auf dem ASCO 2014 diskutiert wurde [4,5,6,7]. Referenzstandard in der mRCC-Erstlinienbehandlung ist der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Sunitinib (Sutent®) [2,3,8,9,10,11], der in neueren Studien als Vergleichsmedikation herangezogen wurde [4,5,6]. In keiner dieser Studien zeigten sich die anderen Substanzen gegenüber Sunitinib bei dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ (PFS) in der Erstlinie überlegen [4,5,6]. „In der klinischen Praxis ist Sunitinib nach wie vor Maßstab bei der Wahl der Erstlinie für mRCC-Patienten mit guter und mittlerer Prognose“, betonte Prof. Mickisch. Bei Hochrisikopatienten sei der mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®) die empfohlene Erstlinienoption der Wahl [2,3,12]. Nach Abbruch einer Erstlinientherapie sei wichtig, die Patienten weiter zu behandeln und eine möglichst wirksame Zweitlinientherapie einzuleiten [1,2,3]. Dafür steht nach vorangegangener Behandlung mit Sunitinib der hochspezifische TKI Axitinib (Inlyta®) zur Verfügung [13]. Evidenz für diese Therapieentscheidung liefert die AXIS-Studie, in der das Wirksamkeitspotenzial der Sequenz „Sunitinib gefolgt von Axitinib“ belegt ist [14]. Dabei zeigte sich Axitinib als TKI der zweiten Generation dem TKI Sorafenib beim progressionsfreien Überleben (PFS, primärer Endpunkt) signifikant überlegen [14].

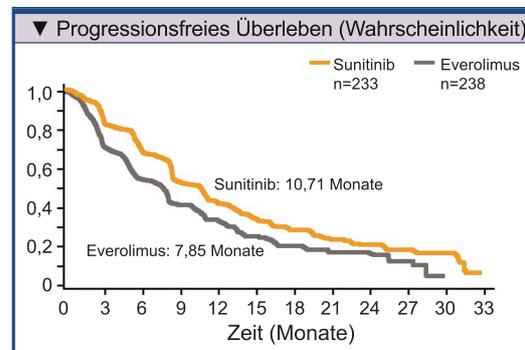
Sunitinib: Referenzstandard in der mRCC-Erstlinientherapie

In einer internationalen epidemiologischen Erhebung zeigte sich, dass etwas mehr als die Hälfte der mRCC-Patienten lediglich eine Therapielinie erreichen [15]. Deswegen ist es wichtig, die Patienten von Anfang an wirksam und so lange wie möglich zu behandeln. „In dieser Therapiesituation ist Sunitinib nach wie vor Referenzstandard“, verwies Prof. Mickisch auf die aktuelle ESMO-Leitlinienempfehlung [2,3]. Auch in drei voneinander unabhängigen klinischen Studien war Sunitinib im Studienendpunkt PFS den anderen Substanzen überlegen [4,5,6]: In einer Phase-III-Vergleichsstudie zeigte Pazopanib ein medianes PFS (primärer Endpunkt, Studienziel Nichtunterlegenheit) von 8,4 Monaten vs. 9,5 Monaten bei Sunitinib (HR=1,05) [4]. Everolimus zeigte in einer Phase-II-Studie ein medianes PFS (primärer Endpunkt, Studienziel Nichtunterlegenheit) von 7,85 Monaten vs. 10,71 Monaten bei Sunitinib (HR=1,43 [95 %-KI: 1,15-1,71])(Abb.) [5]. Sorafenib zeigte in einer Studie der Phase-III ein medianes PFS (sekundärer Endpunkt) von 5,9 vs. 8,5 Monaten bei Sunitinib (HR=1,19) [6].

Um das Wirksamkeitspotential von Sunitinib voll auszuschöpfen, sind sowohl eine adäquate Dosierung als auch eine möglichst lang andauernde Behandlung wichtig [16]. In der Auswertung der Zulassungsstudie konnte gezeigt werden, dass die Ansprechraten im Verlauf der Therapie ansteigen: Nach einer medianen Therapiedauer von sechs Monaten hatten 37 % der Patienten auf die Therapie mit Sunitinib angesprochen. In der Follow-up-Auswertung nach elf Monaten medianer Therapiedauer lag die Ansprechrate bei 47 % (sekundärer Studienendpunkt der open-label Studie, beides Investigator Assessment) [9,10].

Axitinib - wirksame Zweitlinientherapie nach Sunitinib

„Nach Abbruch einer Erstlinientherapie ist es angezeigt, mRCC-Patienten möglichst wirksam weiter zu behandeln“, betonte Mickisch. Ist die Erstlinientherapie mit Sunitinib ausgeschöpft, können die Patienten weiter mit Axi-



RECORD-3-Studie bestätigt Sunitinib als Erstlinienstandard beim mRCC: In einer Phase-II-Studie (primärer Endpunkt PFS, Studienziel Nichtunterlegenheit) betrug das mediane PFS 10,71 Monate (Sunitinib) vs. 7,85 Monate (Everolimus) (nach [5]).

tinib behandelt werden [2,3,13,14,17]. Evidenz für diese Therapieentscheidung liefert die AXIS-Studie [14]. Diese Phase-III-Studie bescheinigt Axitinib gegenüber Sorafenib eine statistisch signifikante und klinisch bedeutende Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [14].

Red. ◀

- [1] Fachpresseggespräch Pfizer Oncology Deutschland. „ASCO 2014 kompakt: 25.06.2014, Berlin.
 [2] Escudier B, et al. 2012. Ann Oncol 23 (Suppl 7): vii65-vii71.
 [3] Corrigendum der ESMO Clinical Practice Guidelines 2012 zum mRCC in: Ann Oncol 2013; 24 (suppl 6): vi 171.
 [4] Motzer RJ, et al. 2013. N Engl J Med 369:722.
 [5] Motzer RJ, et al. 2013. ASCO Annual Meeting 2013, #4504.
 [6] Michel SM, et al. 2014. Genitourinary Cancers Symposium 2014 : #393.
 [7] Schmidinger M. 2014. Presented at the 2014 ASCO annual meeting.
 [8] Ljungberg B, et al. 2014. Guidelines on renal cell carcinoma. EAU 2014.
 [9] Motzer RJ, et al. 2007. N Engl J Med 356:115.
 [10] Motzer RJ, et al. 2009. J Clin Oncol 27:3584.
 [11] Sutent® Fachinformation, Stand: 01/2014.
 [12] Torisel® Fachinformation, Stand: 10/2013.
 [13] Inlyta® Fachinformation, Stand: 05/2014.
 [14] Rini BI, et al. 2011. Lancet 378: 1931-1939.
 [15] Heng, et al. 2014. ASCO 2014 Annual Meeting #4586.
 [16] Houk BE, et al. 2010. Cancer Chemother Pharmacol 66:357.
 [17] Hu-Lowe DD, et al. 2008. Clin Cancer Res 14:7272

Quelle: Fachpresseggespräch Pfizer Oncology Deutschland. „ASCO 2014 kompakt: Therapie-Update zum metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) und zu metastasierten Gastrointestinalen Stromatumoren (mGIST)“, am 25.06.2014 in Berlin.

Schulungs-DVD:

Gleitmittel in der Urologie

Diese Schulungs-DVD wurde speziell für die urologischen Nachwuchskräfte in Klinik und Praxis sowie für das urologische Pflegepersonal konzipiert und gemacht. Sie beinhaltet umfangreiche und praxisnahe Informationen zur Handhabung von Gleitmitteln in der Urologie.

In der Urologie werden Gleitmittel zum Katheterisieren oder zu endoskopischen Interventionen benutzt. Sie sollten für eine ausreichende Gleitfähigkeit, antiseptische Wirkung während der Endoskopie und für eine gute lokale Betäubung sorgen.

Nicht selten führen transurethrale Eingriffe zu bakteriellen Entzündungen und Verletzungen der Harnröhre und Blase. Daher ist es wichtig, Gleitmittel zu verwenden, die das Infektionsrisiko vermindern und Verletzungen möglichst vermeiden. Instillagel® und Endosgel® erfüllen diese Anforderungen. Beide Präparate bauen einen antiseptischen Schutz gegen vorhandene oder ascendierende Bakterien auf und desinfizieren die Harnröhre gründlich. Das Infektionsrisiko wird vermindert und sekundäre Infektionen verhindert. Beide Gele sind steril verpackt und somit für den OP-Bereich geeignet. Das in Instillagel enthaltene Lokalanästhetikum kann die Schleimhaut innerhalb kurzer Zeit betäuben.

Die Fertigspritzen sind einfach zu handhaben und daher auch im Pflegebereich und zur Selbstkatheterisierung geeignet. Der speziell geformte Spritzenkonus ermöglicht ein verletzungsarmes Einführen des Gels in die Harnröhre. Beide Gleitgele verfügen über desinfizierende und hervorragende Gleiteigenschaften sowie über eine elektrische Leitfähigkeit. ◀



Diese Schulungs-DVD ist kostenlos und kann bestellt werden bei: Farco Pharma GmbH, Angela Grunow, Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Köln, Tel.: 0221 594061, Fax: 0221 593614, mail: info@farco-pharma.de

Osteonkologie: Therapeutischer Nutzen von Denosumab

„Knochenmetastasen können das Leben zur Hölle machen“, erklärte Prof. Dr. Ingo Diel (Mannheim) in seinem Vortrag anlässlich des Münchener Fachpresse-Workshops. Skelettale Komplikationen sind vergesellschaftet mit der Überlebenszeit, verlängerten Krankenhausaufhalten und hohen Kosten für das Gesundheitssystem. Für den Patienten bedeuteten sie vor allem eine Einschränkung ihrer Mobilität bis hin zur Bettlägerigkeit, Verlust der Selbstständigkeit und damit Verschlechterung der Lebensqualität.

Fünf Tumorentitäten sind für ca. 90 % der Knochenmetastasen verantwortlich, die Inzidenz liegt in Deutschland bei ca. 150 000 pro Jahr. Durch eine optimale Behandlung kann das Auftreten einer skelettalen Komplikation verringert oder verzögert werden. „Das Behandlungsziel ist in dem Fall nicht die Verlängerung des Überlebens. Ziel ist es, möglichst wenig Zeit mit skelettalen Komplikationen leben zu müssen, also eine Verlängerung der symptomfreien Zeit“, konstatierte Diel. Das oberste Behandlungsprinzip sei die Kenntnis und der Einsatz aller therapeutischen Möglichkeiten. Die optimale Behandlung der Knochenmetastasen schließt NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) bei geringen Schmerzen sowie Opioide und Opiate bei starken Schmerzen ein, des Weiteren Radionuklide, die Radiotherapie als Standard auch bei asymptomatischen Läsionen, Operationen bei lokaler Begrenzung und Frakturgefahr sowie die antiosteolytische Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab.

Denosumab verlängert signifikant die Zeit bis zur ersten Knochenkomplikation

Denosumab ist ein voll humaner monoklonaler Antikörper mit hoher Affinität und hoher Spezifität zum RANK-Liganden (RANKL). In drei randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien mit insgesamt mehr als 5 700 Patienten mit Knochenmetastasen wurden Denosumab plus Placebo versus Zoledronsäure plus Placebo verglichen. Die Zeit bis zur ersten ske-

lettbezogenen Komplikation (SRE) wurde im Denosumab-Arm um 8,2 Monate signifikant verlängert, was einer Risikoreduktion um 17 % entspricht (HR=0,83; p<0,0001) [1]. Es traten insgesamt kumulativ weniger SRE unter Denosumab auf, wobei die Zeit bis zum Auftreten der ersten wie auch ersten und folgenden Komplikationen unabhängig vom Typus der Komplikation und auch unabhängig vom Tumortyp verzögert wurde.

Häufig sind Knochenschmerzen das erste Symptom bei Knochenmetastasen, erklärte Diel. Knochenschmerzen gehen einher mit eingeschränkter Lebensqualität, mit Immobilität, Krankenhausaufhalten und Arztbesuchen. Somit kann mit einer Schmerzprävention die Lebensqualität erhalten bleiben, wie auch eine explorative Analyse der Denosumab-Zulassungsstudien zeigte [2]. Die Zeit bis zum Auftreten moderater oder starker Schmerzen (>4 Punkte) bei Patienten mit leichten oder ohne Schmerzen (0-4) zu Studienbeginn betrug im Median 5,8 Monate unter Zoledronsäure versus 9,7 Monate unter Denosumab (HR=0,78; p=0,0024). Die Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy General)-Score, sank im Denosumab-Arm langsamer bei Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden.

Hypokalzämien traten unter Denosumab häufiger auf (9,6 % vs. 5,0 %), unter Zoledronsäure kam es häufiger zu Akute-Phase-Reaktionen (20,2 % vs. 8,7 %) [3]. Nierenfunktionsstörungen wirken sich nicht auf die Pharmakokinetik von Denosumab aus, da Denosumab im Gegensatz zu Zoledronsäure nicht über die Niere, sondern über das retikuloendotheliale System ausgeschieden wird. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westenburg und Mascha Pömmel, Feldkirchen-Westerham.

Quelle: Vortrag Prof. Ingo Diel, anlässlich des 26. Münchener Fachpresse-Workshops am 10. Juli 2014 in München. Veranstalter: POMME-med GmbH.

- [1] Lipton A, et al. 2012. Eur J Cancer 48:3082
 [2] Cleeland CS, et al. 2013. Cancer 119:832
 [3] Lipton A, et al. 2010. Poster presented at ESMO 2010, Abstract 1249P.

Väter auf die Geburt vorbereiten

Informationen und praktische Tipps für Fachkräfte

Dass Väter ihre Partnerin bei der Geburt begleiten, ist zur gesellschaftlichen Norm geworden. Nicht immer betreten sie den Kreißsaal gut vorbereitet. Ein informierter Mann kann jedoch die werdende Mutter besser unterstützen und ist selbst eher vor Stress und Überforderung geschützt.

Eine neue Broschüre der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) möchte Ärztinnen und Ärzte, Hebammen und andere Geburtsvorbereiterinnen und Geburtsvorbereiter dazu anregen, mit werdenden Vätern stärker ins Gespräch zu kommen und sie noch besser auf die Geburt vorzubereiten. Werdende Väter haben viele Fragen aber sie brauchen Ermüdung und einen geeigneten Raum, um sie stellen zu können.

Die Broschüre enthält Ideen und Anregungen dazu, welche Angebote werdenden Vätern im Rahmen der Geburtsvorbereitung

ohne großen zusätzlichen Aufwand gemacht werden können und welche Themen für sie wichtig sein können. Kompakte Informationen über die Geburt zur Weitergabe an werdende Väter sowie Ideen zur Gestaltung einer Kurseinheit nur für Männer ergänzen diese Kapitel.

Außerdem geht es darum, wie Ärztinnen, Ärzte und Hebammen die Interaktion mit dem Mann während einer Geburt gestalten können, welchen Einfluss diese Interaktion auf den Geburtsprozess hat und was diese Erkenntnisse für eine männerspezifische Geburtsvorbereitung bedeuten. Die praktischen Tipps und Hinweise werden ergänzt durch eine kompakte Darstellung der aktuellen Forschung zum Thema und durch weiterführende Literaturhinweise.

Die Broschüre wurde in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Hebammenverband, der Deutschen Gesellschaft für psychosoma-



tische Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der Gesellschaft für Geburtsvorbereitung, dem Väterzentrum Berlin und dem Bundesforum Männer erarbeitet. ◀

BZgA: Väter auf die Geburt vorbereiten. Informationen und praktische Tipps für Fachkräfte. Kostenlos bestellbar auf www.bzga.de, order@bzga.de. Bestellnummer: 13645000

Quelle: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA).

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 Mediadaten vom 01.01.2014

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

