

urologen.info

Ausgabe 2 • April 2015 • 13. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prädiktion aggressiver PCa
Entwicklung und Validierung
genomischer Klassifizierer

Fokale HIFU beim lokalisierten
Prostatakarzinom – Ende der
Ganzdrüsentherapie?

Andrologie

Schützen höhere Androgen-
spiegel vor kardiovaskulären
Ereignissen?

Urologie

Antimikrobielle Resistenz-
muster bei steinbedingter
obstruktiver Pyelonephritis

Mit Recht an Ihrer Seite:

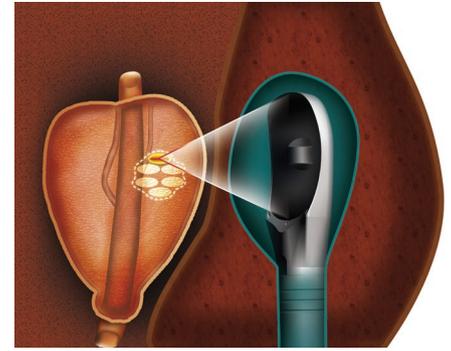
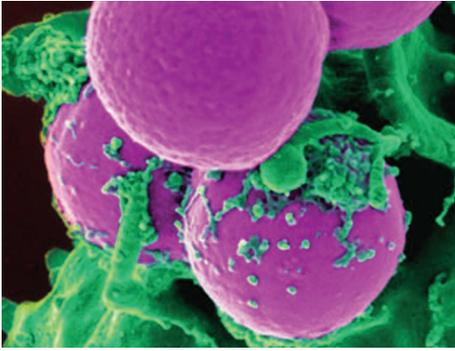
Praktisches Arbeitsrecht für
Urologen – Teil I



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

**C7 NEBIDO® –
MACHT DEN
MANN**

Anzeige



URO-ONKOLOGIE

- 40-53** Prädiktion aggressiver Prostatakarzinome
Entwicklung und Validierung genomischer Klassifizierer
- Androgendeprivationstherapie bei Prostatakrebs
Nadir des Testosteronspiegels im ersten Jahr als Prädiktor der Zeit bis zur Hormonresistenz
- Fokale HIFU beim lokalisierten Prostatakarzinom – Ende der Ganzdrüsentherapie?
- Beziehung zwischen androgenetischer Alopezie und dem Risiko für aggressiven Prostatakrebs
- Urethrakarzinom**
Kombinierte Chemo-/Strahlentherapie bei Männern mit invasivem Harnröhrenkrebs
- Karzinom des oberen Harntrakts**
Bedingtes Überleben nach radikaler Nephroureterektomie
- Venöser Thromboembolismus nach radikaler Zystektomie
- Urothelkarzinom der Harnblase**
Ergebnisse radikaler Zystektomie bei potenziellen Kandidaten für trimodale Therapie

ANDROLOGIE

- 54-57** Testosterontherapie und das Risiko, an Krebs zu erkranken
- Ist Hypogonadismus vererbbar?
- Vigilanzdefizite und erektile Dysfunktion bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe
- Testosteronausgleich und Knochenmineraldichte
Eignet sich alkalische Phosphatase als Marker für Therapieansprechen?
- Schützen höhere Androgenspiegel ältere Männer vor kardiovaskulären Ereignissen?

Mit Recht an Ihrer Seite

- 67** Praktisches Arbeitsrecht für Urologen – Teil I

UROLOGIE

- 58-66** BK-Polyomavirus im Urin bei Patienten mit Blasenschmerzsyndrom/Interstitieller Zystitis
- Chlamydia trachomatis*-verursachte chronische Prostatitis und Ejaculatio praecox
- Risikofaktoren für Infektion nach einer TRUS-geleiteter Prostatabiopsie
- Harnwegsinfekte bei Männern
- Akute *Escherichia coli*-Prostatitis bei jungen Männern
- Adipositas: Risiko für Harnwegsinfektionen?
- Helicobacter pylori* IgA in der Samenflüssigkeit infertiler Männer mit Asthenozoospermie
- Nykturie – ein Hinweis auf eine nicht diagnostizierte schlafbezogene Atemstörung?
- Nephrolithiasis
Was zeichnet Bildner reiner Harnsäuresteine aus?
- Antimikrobielle Resistenzmuster in Fällen steinbedingter obstruktiver Pyelonephritis
- Perioperative Ergebnisse der robotischen und laparoskopischen einfachen Prostatektomie
- Pathophysiologische Mechanismen bei Patienten mit nächtlicher Polyurie
- Sternfrüchte sind eine tödliche Gefahr für Nierenkranke!

Pharmaforum

- 68-70** Osteonkologie: Effektive Osteoprotektion mit Denosumab
- PREVAIL: Robuster Überlebensvorteil unter Enzalutamid in der OS-Update-Analyse
- Innovative Bildgebungstechnologien von Hitachi
- Wenn die Waffen unscharf werden – Alternativen zum Antibiotikum sind gefragt
- Hypogonadismus: Testosteron-Ausgleich kann Therapie erleichtern und Mortalität senken

Impressum

71

Prädiktion aggressiver Prostatakarzinome

Entwicklung und Validierung genomischer Klassifizierer

Bei Prostatakrebs-Patienten, die sich der radikalen Prostatektomie unterziehen, entscheidet sich nach der Operation die Klassifizierung ihrer Krankheit als mit hohem oder niedrigem klinischem Risiko behaftet. Hierzu werden gewöhnlich pathologische Merkmale wie der Gleason Score ≥ 7 , extrakapsuläre Ausbreitung, positive Schnittränder, Invasion der Samenblasen und positiver Nodalstatus herangezogen, die auf ein erhöhtes Risiko der klinischen Metastasierung hindeuten. Andererseits sind klinisch-pathologische Merkmale und auch ein biochemisches Rezidiv beim Prostatakrebs trotz hoher Sensitivität keine spezifischen Prädiktoren für Metastasierung und Letalität. Deshalb wird nach verbesserten Möglichkeiten der Klassifizierung von Prostatakrebs nach radikaler Prostatektomie geforscht. Insbesondere werden hierbei Veränderungen im Genom der Krebszellen im Zusammenhang mit Genexpressions-Signaturen ins Auge gefasst. Denn seit dem Aufkommen der DNA-Microarray-Technologie werden zunehmend Genexpressionsanalysen zur Aufklärung zellbiologischer Mechanismen unternommen, die sich bei Prostatakrebs-Patienten als Klassifizierer für Prognose und Therapieansprechen anwenden lassen.

Bei einem Großteil der Prostatakrebs-Patienten finden sich nach der radikalen Prostatektomie ungünstige pathologische Merkmale. Das bedingt zumeist die postoperative Behandlung mit Strahlentherapie alleine oder zusammen mit einer Hormontherapie. Aufgrund der unzureichenden Möglichkeit, Prostatakrebs in aggressive und nicht bzw. weniger aggressive Tumoren zu klassifizieren, wurde im letzten Jahrzehnt in zahlreichen Studien nach verbesserten Prädiktoren für deren biologisches Risiko, metastasierten Prostatakrebs zu entwickeln, geforscht. Dabei wurden einzelne Biomarker und Genexpressionssignaturen getestet. Doch trotz vielfältiger Bemühungen haben die Ergebnisse bislang kaum Anwendung in der klinischen Praxis gefunden.

Adjuvante Strahlentherapie versus Überwachungsstrategie bei negativen pathologischen Merkmalen

In verschiedenen randomisierten klinischen Studien zu adjuvanter Strahlentherapie gegenüber bloßer Überwachung bei Patienten

mit negativen pathologischen Merkmalen war eine signifikante Abnahme biochemischer Rezidive [1, 2], lokaler Rezidive [3, 4], und der Metastasierung sowie ein verlängertes Gesamtüberleben für die Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie nachgewiesen worden [3].

Mit konventioneller externer Bestrahlung (60 Gy über sechs Wochen) unmittelbar nach der radikalen Prostatektomie wurde bei 502 randomisierten Patienten mit pT3-Tumor oder positiven Schnitträndern und hohem Progressionsrisiko ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und eine bessere lokale Kontrolle erreicht als bei 503 Kontrollpatienten unter „Wait-and-see-Strategie“ [1]. Dieses nach fünf Jahren registrierte Ergebnis bestätigte sich bei der Analyse eines Follow-up von median 10,6 Jahren bezüglich signifikanter Verbesserung des biochemischen progressionsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle. Andererseits blieben die Verbesserungen des klinischen progressionsfreien Überlebens nicht aufrecht erhalten. Aus einer exploratorischen Analyse geht aber hervor, dass die postoperative Bestrahlung das klini-

Männer, die an Prostatakrebs versterben, hatten bei der Diagnose überwiegend eine lokalisierte Krankheit. Nach radikaler Prostatektomie stellte sich dann heraus, dass ihr Tumor ungünstige pathologische Merkmale aufweist. In dieser Situation haben prädiktive Instrumentarien bisher begrenzte Fähigkeiten, Patienten mit erhöhtem Risiko für Metastasierung zu identifizieren.

Anhand archivierter Gewebeproben von Männern, die sich an der Mayo Clinic einer radikalen Prostatektomie aufgrund eines lokalisierten Prostatakarzinoms unterzogen hatten, wurde ein genomischer Klassifizierer mit 22 Markern entwickelt, der auch zahlreiche, nicht kodierende RNA-Sequenzen enthält. In mehreren Studien wurde dessen überlegener prognostischer Nutzen gegenüber herkömmlichen pathologischen Variablen validiert. Der unmittelbar postoperativ anwendbare Test kann anhand des Primärtumors frühzeitig Patienten selektieren, die von intensiveren Therapien profitieren können.

sche progressionsfreie Überleben bei Patienten unter 70 Jahren und bei denen mit positiven Schnitträndern verbessern könnte, aber bei Patienten ab 70 Jahren einen unzuträglichen Effekt hat [4].

Entwicklung eines genomischen 22-Marker-Klassifizierers (Decipher® Prostatakrebs-Klassifizierer)

Begründet auf der Hypothese, dass sich das biologische Potenzial eines aggressiven Prostatakarzinoms in einer im Primärtumor entdeckten genomischen Expressionssignatur widerspiegelt, wurde von einem Untersucherteam aus Mitarbeitern der GenomeDx Biosciences (Vancouver, BC, Kanada), Forschern der Universität Vancouver, der Universität von Los Angeles, CA und der Mayo Clinic (Rochester, MN) ein genomischer Klassifizierer (GK) mit 22 Markern entwickelt. Hierfür stand von 545 Patienten aus dem Tumorregister der Mayo Clinic (192 Fälle bei denen ein biochemisches Rezidiv und Fernmetastasen aufgetreten sind und 353 Kontrollen ohne Progression oder mit biochemischem Rezidiv) RNA zur Verfügung, die für die Analyse erfolgreich auf Microarrays hybridisiert werden konnte. Für den überwachten Lernprozess wurde ein Satz mit Trainingsdaten von 359 per Zufallsentscheid ausgewählten Patienten gebildet. Zur Validierung diente der Datensatz der verbliebenen 166 Patienten.

Der GK wurde im Trainingsset aus der Analyse von 1,1 Millionen RNA-Features (Positionen auf dem Chip) auf den Microarrays entwickelt. Nach verschiedenen Selektionsschritten verblieb letztlich ein Satz mit 22 RNA-Biomarkern aus Protein-kodierenden und nicht Protein-kodierenden Regionen des Genoms. Der GK liefert einen kontinuierlichen Variablen score zwischen 0 und 1, wobei ein höherer Score auf die höhere Wahrscheinlichkeit klinischer Metastasierung hinweist. Kaplan-Meier-Kurven der Patientengruppen (alle Fälle) mit niedrigem und hohem Score des GK zeigen deutliche Unterschiede hinsichtlich des Prostatakrebs-spezifischen Überlebens (Abb. 1) wie auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Abb. 2). Die Biomar-

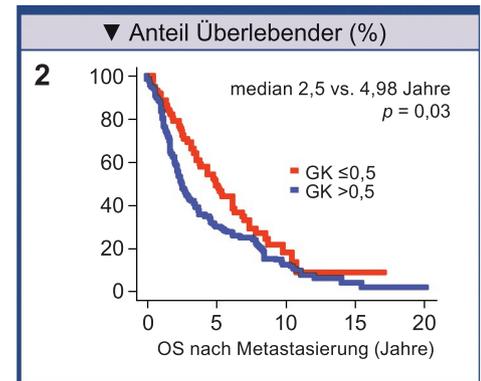
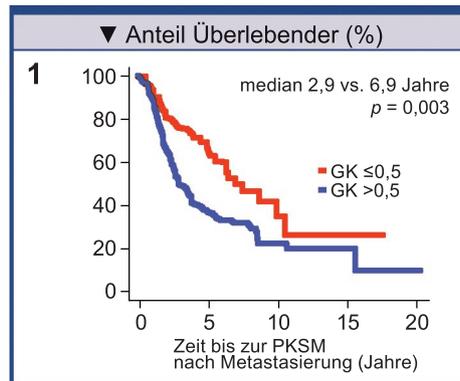


Abb. 1 und 2: Kaplan-Meier-Kurven für Prostatakrebs-spezifische Mortalität (PKSM) (1) und Gesamtüberleben (OS) (2). Alle Fälle wurden nach dem genomischen Klassifizierer (GK)-Score als Niedrigrisiko ($\leq 0,5$) und Hochrisiko ($> 0,5$) getrennt. Die Zeit bis zur PKSM und die OS wurden ab dem biochemischen Rezidiv gemessen [5].

ker erwiesen sich als mit einer Reihe entscheidender biologischer Prozesse bei der Progression von Prostatakrebs zur metastasierten Krankheit assoziiert.

Der GK wurde anhand des Validierungssets überprüft. Er wies hinsichtlich seiner prädiktiven Fähigkeit, frühe klinische Metastasierung zu identifizieren, gegenüber zuvor beschriebenen einzelnen Genen, Multigen-Signaturen und klinisch-pathologischen Variablen signifikant überlegene Ergebnisse auf. Bei prospektiver Validierung des Tests ließen sich im praktischen Klinikbetrieb jene Patienten identifizieren, die nach der radikalen Prostatektomie von einer früheren und intensiveren Therapie profitieren könnten [5].

Der 22-Feature-GK wird von GenomeDx Biosciences, Vancouver, BC, als Decipher® Prostate Cancer Classifier vermarktet. Mit dem Test lässt sich gemäß Firmenangaben nach radikaler Prostatektomie anhand der Expression der 22 Biomarker die Wahrscheinlichkeit klinischer Metastasen innerhalb von fünf Jahren und die eines biochemischen Rezidivs innerhalb von drei Jahren errechnen.

Validierungen des 22-Feature-Klassifizierers Decipher®

Eine der ersten unabhängigen Validierungen des 22-Biomarker-GK erfolgte anhand von Patienten mit negativen pathologischen Merkmalen nach radikaler Prostatektomie aus dem Tumorregister der Mayo Clinic (nicht identisch mit den

Patienten in der Entwicklungskohorte). Der GK erwies sich in einer multivariaten Analyse als der überlegene Prädiktor für Metastasierung und Letalität [6].

Zu einem ähnlich positiven Urteil kommen Untersucher aus dem John Hopkins Medical Institute, Baltimore, MD: Ihre Studienpopulation umfasste 85 Hochrisiko-Patienten, die nach radikaler Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv entwickelt hatten. Verglichen mit klinisch-pathologischen Variablen war der 22-Biomarker-GK in der Untersuchungskohorte ein exakterer Prädiktor der me-

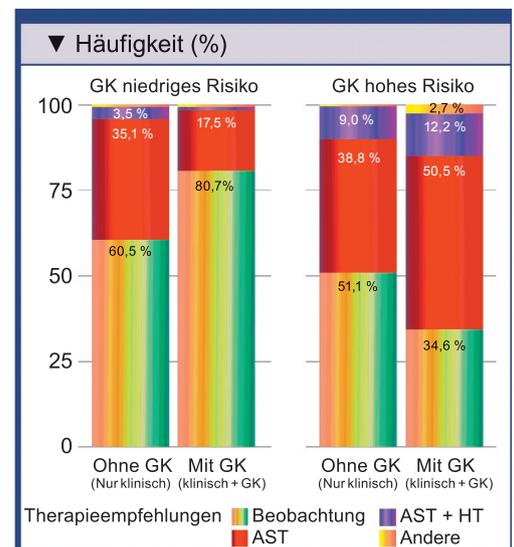


Abb. 3: Veränderungen der Therapieempfehlung teilnehmender Urologen in Patientengruppen mit niedrigem und hohem GK-ermitteltem Risiko bei Kenntnis des GK-Testergebnisses. GK = genomischer Klassifizierer, AST = adjuvante Strahlentherapie, HT = Hormontherapie [10].

tastatischen Progression. In der multivariaten Analyse war der GK zugleich der alleinige signifikante Prädiktor für Metastasierung [7].

In einer Studienpopulation mit 169 Prostatakrebs-Patienten, die sich an der Cleveland Clinic, Cleveland, OH, zwischen 1987 und 2008 einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten (pT3 oder positive Schnittränder), wurde geprüft, ob sich die Genauigkeit der Prädiktion der Metastasierung innerhalb von fünf Jahren nach der Operation mit dem Decipher®-Tests gegenüber der standardmäßigen Risiko-Stratifizierung mit CAPRA-S und dem Stephenson Nomogramm verbessern lässt. Dabei erwies sich Decipher® nach Bereinigungen für klinische Risikofaktoren als signifikanter Prädiktor einer frühzeitigen Metastasierung. Von den drei prädiktiven Instrumenten erreichte Decipher® den höchsten Konkordanz-Index (Harrell's C-Index) mit 0,77 gegenüber dem Stephenson-Modell mit 0,75 und CAPRA-S mit 0,72 [8].

In einer weiteren retrospektiven Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob kombinierte Risikomodelle aus Biomarkern und klinisch-pathologischen Variablen zur Verbesserung der Prädiktion und damit Entscheidungsfindung nach radikaler Prostatektomie genutzt werden können. Es wurde die prognostische Fähigkeiten von CAPRA-S und dem 22-Biomarker-GK Decipher® jeweils allein und in Kombination bewertet [9].

Aus einer Kohorte von Prostatakrebs-Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach der radikalen Prostatektomie, die an der

Mayo Clinic zwischen 2000 und 2006 behandelt worden waren, konnten in 185 Fällen zugleich Scores für CAPRA-S und GK bestimmt werden. Siebzehn von ihnen waren am Prostatakrebs verstorben. Für CAPRA-S wurde ein C-Index von 0,75 und für GK von 0,78 ermittelt. Von 82 der Patienten, die nach dem CAPRA-S-Score ≥ 6 mit hohem Risiko bewertet wurden, hatten 33 auch nach dem GK-Score ein hohes Risiko. Von ihnen starben 17 am Prostatakrebs. Anhand des GK-Scores wurden die restlichen 49 Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko eingestuft. Allerdings verstarben auch von ihnen drei Männer an dem Prostatakrebs. Für Patienten, die sowohl hohe GK- und hohe CAPRA-S-Scores aufwiesen, betrug die kumulierte Inzidenzrate für Prostatakrebs-spezifische Mortalität innerhalb von zehn Jahren 45 %. Sowohl der CAPRA-S-Score als auch der GK waren in der multivariaten Analyse signifikant unabhängige Prädiktoren der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität [9].

Einfluss des 22-Marker-Klassifizierers auf klinische Entscheidungen

In einer prospektiven, multizentrischen Studie wurde ermittelt, dass der 22-Marker-GK die Therapieentscheidung bei der Erwägung adjuvanter Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie signifikant beeinflusst und das Vertrauen in die Entscheidungsfindung erhöht [10]. Die Studienteilnehmer waren 51 Urologen, deren

Aufgabe es war, Fälle aus den Krankenakten neu zu beurteilen. Bei den vorgelegten Fällen war nach der radikalen Prostatektomie bei 71 % der Patienten ein pT3-Tumor und bei 63 % positive Schnittränder gefunden worden. Insgesamt standen 110 Kasuistiken zum Review zur Verfügung. Für den GK-Test wurden die archivierten Gewebeproben dieser Patienten herangezogen [10].

Hatten die Urologen keine Kenntnis des GK-Testergebnisses, wurde für 57 % der Patienten anhand der Klinischen Faktoren eine Beobachtung, für 36 % eine adjuvante Strahlentherapie und für 7 % eine andere Therapie empfohlen. Mit Kenntnis des GK-Testergebnisses wurden 31 % andere Therapieentscheidungen getroffen als ohne deren Kenntnis. Davon waren 52 % der Wechsel von einer Therapie zur Beobachtung [10].

Bei Fallberichten, die nach GK-Testergebnis als Niedrigrisiko eingestuft wurden, war in 81 % der Fälle Beobachtung empfohlen worden. Im Gegensatz dazu war in Fallberichten, die nach GK-Testergebnis als Hochrisiko eingestuft wurden, die Empfehlung zu Beobachtung bei dieser Kenntnis von ursprünglich 51,1 % auf 34,6 % zurückgegangen (Abb. 3) [10].

Einer weiteren aktuellen Analyse lag die Hypothese zugrunde, dass die Anwendung des genomischen Klassifizierers zwischen Patienten, die von adjuvanter Strahlentherapie und denen, die von der Salvage-Strahlentherapie profitieren würden, unterscheiden könne. Diesbezüglich wurde retrospektiv geprüft, welchen Einfluss die Einbeziehung des Tests mit 22 RNA-Biomarkern auf die Terminierung der Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie haben kann [11].

Anhand der GenomeDx-Gendatenbank wurden die Daten aller Patienten mit einem T3-Prostatakarzinom und/oder positiven Schnitträndern, die sich an der Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, und der Mayo Clinic Rochester, MN, zwischen 1990 und 2009 eine Strahlentherapie erhalten hatten, extrahiert [11].

Die kumulativen 5-Jahres-Inzidenzraten bei Patienten mit niedrigem, durchschnittlichem und hohem CAPRA-S-Score betragen 13 %, 2 % bzw. 14 % (Abb. 4A). Bei Patienten mit niedrigem, durchschnittlichem

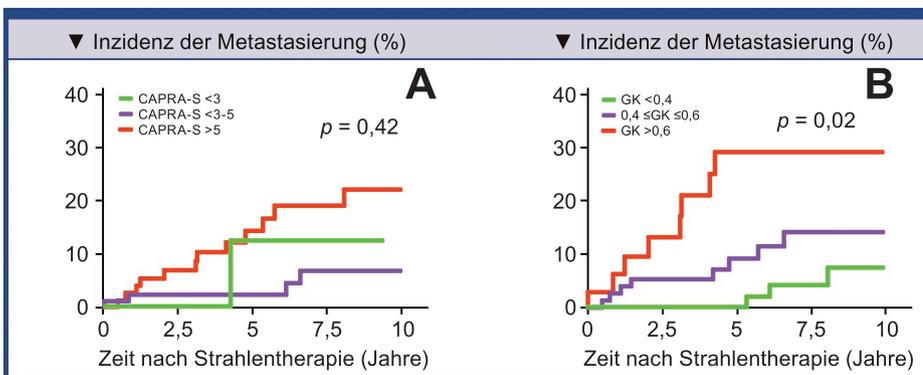


Abb. 4: Kumulative Inzidenz stratifiziert nach dem Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical (CAPRA-S)-Score (A) und dem genomischer Klassifizierer (GK)-Score (B) zur Ermittlung ihrer Prognose für Metastasierung nach der Strahlentherapie [11].

chem und hohem GK-Score betrug die kumulativen 5-Jahres-Inzidenzraten 0 %, 9 % bzw. 29 % (Abb. 4B) [11].

Patienten mit einem GK-Score <0,4 hatten sowohl bei adjuvanter als auch bei Salvage-Strahlentherapie die kumulative 5-Jahres-Inzidenzrate von 0 % (Abb. 5A). Im Gegensatz dazu war bei Patienten mit einem GK-Score ≥0,4 die Salvage-Strahlentherapie deutlich vorteilhafter als die adjuvante Strahlentherapie. Die kumulativen 5-Jahres-Inzidenzraten betragen 6 % bzw. 23 % (Abb. 5B) [11].

Im Vergleich zum GK-Score war der CAPRA-S-Score nicht geeignet, Patienten zu identifizieren, die wahrscheinlich von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren würden. Dementsprechend war der C-Index für CAPRA-S 0,66 und 0,83 für GK. Er erhöhte sich in einem kombinierten Modell nur geringfügig auf 0,85 [11].

Überprüft wurde ferner die Hypothese, dass ein genomischer Klassifizierer auch als prädiktives Instrument für biochemisches Rezidiv und Fernmetastasen bei Prostatakrebs-Patienten dienen kann, die nach der radikalen Prostatektomie eine Strahlentherapie erhalten. Hierzu wurden Prostatakrebs-Patienten mit pT3-Tumor oder positiven Schnitträndern identifiziert, die sich am Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, nach radikaler Prostatektomie einer Strahlentherapie unterzogen hatten. Von 139 Männern lagen Formalin-fixierte, Paraffin-eingebettete Blöcke des resektierten Prostatagewebes vor. Die RNA aus dem Fokus mit dem höchsten Gleason-Grad wurde extrahiert und auf einen High-density Oligonukleotid-Microarray aufgebracht. Auf die Microarray-Expressionsdaten wurde der

22-Marker-GK angewandt. Die kumulativen Inzidenzraten der Wahrscheinlichkeit für biochemisches Versagen und für Fernmetastasen waren für drei GK-Risikogruppen signifikant. Für biochemisches Versagen betrug die 4-Jahres-Inzidenzraten bei niedrigem, intermediärem und hohem GK-Score 13 %, 31 % bzw. 49 %. Sie erhöhten sich nach acht Jahren auf 21 %, 48 % bzw. 81 % (Abb. 6A). Die 8-Jahres-Inzidenzraten für Fernmetastasen waren 0 %, 12 % und 17 % für niedrigem, intermediären bzw. hohem GK-Score (Abb. 6B) [12].

Entwicklung und Validierung eines 32-Gen-Prognoseindex für Progressionsrisiko bei PCa-Patienten

Von einer Forschergruppe am Massachusetts General Hospital der Harvard University, Boston, MA, wurde ein 32-Gen-Prognoseindex entwickelt [13]. Mittels bioinformatischer Datenanalyse der Expression von 1 536 Genen in malignem Prostatagewebe wurde eine Gen-Expressionssignatur mit prognostischer Potenz für biochemische Rezidivierung identifiziert. Die 32-Gen-Signatur umfasst Gene verschiedener Funktionsklassen wie Gene für Transkriptionsfaktoren, Zellzyklus-Gene, Gene für Regulatoren metabolischer Prozesse sowie Gene unbekannter Funktion. Es wurde ein kontinuierlicher Risikoindex entwickelt, der eine individuelle Risikobewertung auf der Grundlage des im Tumorgewebe ermittelten Gen-Expressionsprofils zulässt.

Für die Validierung des Index dienten Gewebeproben einer anderen Gruppe mit 270 Prostatakrebs-Patienten, deren radikale Prostatektomie in den Jahren zwischen 1996 und 1997 stattgefunden hatte. Der 32-Gen-Prognoseindex erwies sich als unabhängiger Prädiktor für biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und ergänzte die standardmäßigen klinischen und pathologischen Variablen mit signifikantem prognostischem Nutzen. Eine multivariate Analyse zeigte, dass nur der 32-Gen-Prognoseindex und die Schnittränder für biochemisches Rezidiv signifikant prädiktiv waren.

Eine Weichen stellende Therapieent-

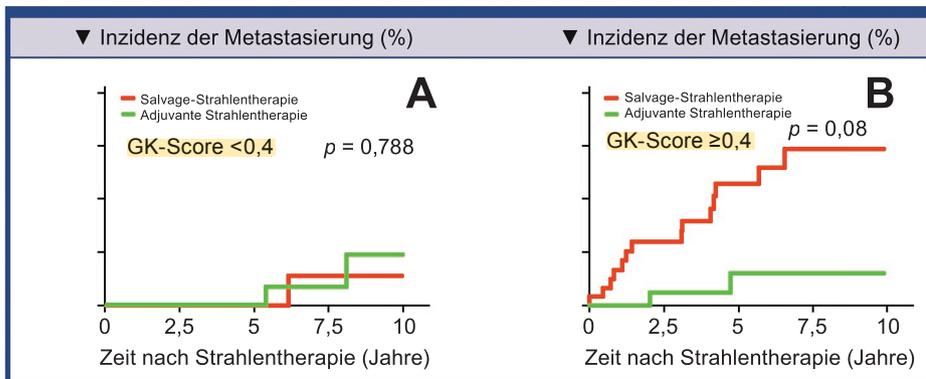


Abb. 5: Kurven der kumulativen Inzidenz zur Ermessung des Nutzens einer adjuvanten Strahlentherapie gegenüber einer Salvage-Strahlentherapie bei Anwendung des genomischer Klassifizierer (GK)-Scores stratifiziert nach Scores <0,4 (A) und ≥0,4 (B) [11].

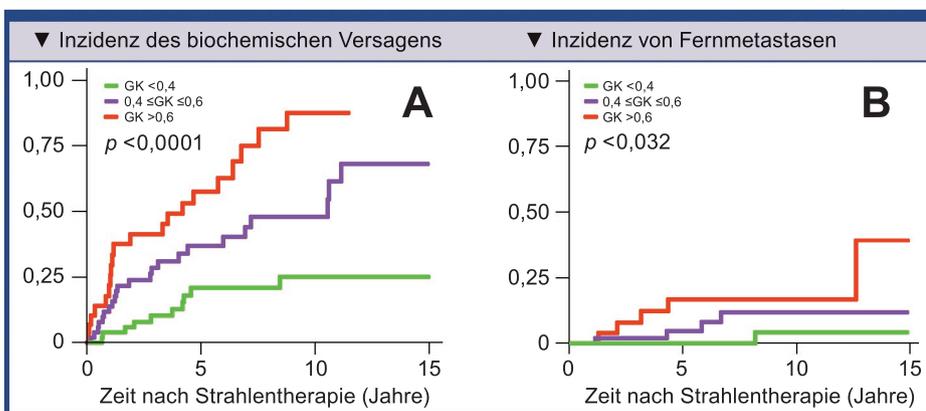


Abb. 6: Kumulative Inzidenz des biochemischen Versagens (A) und von Fernmetastasen (B) nach Strahlentherapie für Patientengruppen mit niedrigem (<0,4), intermediärem (0,4 bis ≤0,8) und hohem (>0,8) genomischer Klassifizierer (GK)-Score [12].

scheidung muss bereits nach jeder positiven Prostatabiopsie bei der Prostatakrebs-Diagnose getroffen werden. Im Vordergrund steht dabei die Alternative Active Surveillance versus radikale Prostatektomie. Die Suche nach prognostischen Kriterien, um in dieser Situation die Identifizierung eines klinisch insignifikanten Prostatakarzinoms zu gewährleisten, hat noch längst nicht zu einem allgemein befriedigenden Ergebnis geführt. Zur Optimierung der diesbezüglichen Klassifizierung der Patienten lässt sich auch an genomische Marker denken, die in positiven Biopsiestanzen statt in Gewebeproben nach radikaler Prostatektomie, bestimmt werden könnten. Der 32-Gen-Expressionsindex wurde zwar an letzterem Gewebe entwickelt und validiert, doch er zeigte auch an Biopsieproben potenzielle klinische Verwendungsmöglichkeit. Als „proof of concept“ wurden zusammenfassende Biopsie- und Prostatektomie-Proben untersucht. Dabei wurde eine signifikante Korrelation zwischen den jeweiligen Scores des Risiko-Index festgestellt. Andererseits bestehen wesentliche Vorbehalte wie die multifo-

kale Natur des Prostatakrebses, die Heterogenität des Gleason-Grades und potenzielle Fehlinterpretationen aufgrund der Probenentnahme gegenüber der Anwendbarkeit eines genomischen Klassifizierers auf Biopsieproben. *jfs* ◀

- [1] Bolla M, van Poppel H, Collette L et al. 2005. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 366:572-678.
- [2] Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. 2009. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 27:2924-2930.
- [3] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. 2009. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 181:956-962.
- [4] Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al. 2012. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 380:2018-2027.
- [5] Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. 2013. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS ONE* 8:e66855.

- [6] Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, et al. 2013. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J Urol* 190:2047-2053.
- [7] Ross AE, Feng FY, Ghadessi M, et al. 2014. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17:64-69.
- [8] Klein EA, Yousefi K, Haddad ZA, et al. 2015. Genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. *Eur Urol* 67:778-786.
- [9] Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, et al. 2015. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *Eur Urol* 67:326-333.
- [10] Badani KK, Darby J, Thompson DJ, Brown G, et al. 2015. Effect of a genomic classifier test on clinical practice decisions for patients with high-risk prostate cancer after surgery. *BJU Int* 115:419-429.
- [11] Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, et al. 2015. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol* 33:944-951.
- [12] Den RB, Feng FY, Showalter TN, et al. 2014. Genomic prostate cancer classifier predicts biochemical failure and metastases in patients after postoperative radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 89:1038-1046.
- [13] Wu C-L, Schroeder BE, Ma X-J, et al. 2013. Development and validation of a 32-gene prognostic index for prostate cancer progression. *PNAS* 110:6121-6126.

Androgendeprivationstherapie bei Prostatakrebs Nadir des Testosteronspiegels im ersten Jahr als Prädiktor der Zeit bis zur Hormonresistenz

Bislang hatten nur drei kleine retrospektive Studien gezeigt, dass Patienten unter kontinuierlicher Androgendeprivationstherapie (ADT) insbesondere dann eine überlegene Zeit bis zur Progression und Überlebensdauer hatten, wenn bei ihnen sehr niedrige Testosteronspiegel (<0,7 nmol/l [0,2 ng/ml]) erreicht wurden. Deren Ergebnisse wurden anhand einer Sekundäranalyse der PR-7-Studie (intermittierende vs. kontinuierliche ADT) überprüft.

Für die PR-7-Studie waren Prostatakrebspatienten, die nach Strahlentherapie oder Operation plus Strahlentherapie ein biochemisches Rezidiv erlitten hatten, rekrutiert. Der Zusammenhang zwischen den Testosteronspiegeln im ersten Jahr der kontinuierlichen ADT und dem krebsspezifischen Überleben (CSS) wie auch der Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC) wurden mittels Cox Regression analysiert.

In der Zeit bis zur Hormonresistenz bestand zwischen Patienten, deren tiefste Testosteronabsenkung $\leq 0,7$, $>0,7$ bis $\leq 1,7$ und $\geq 1,7$ nmol/l erreichte, ein signifikan-

ter Unterschied: Diejenigen, bei denen der Testosteronspiegel nicht $\leq 0,7$ nmol/l abgesenkt werden konnte, hatten ein deutlich erhöhtes Risiko, CRPC zu entwickeln (0,7 bis 1,7 nmol/l: Hazard Ratio [HR], 1,62; 95% CI, 1,20–2,18; $\geq 1,7$ nmol/l: HR, 1,90; 95% CI 0,78–4,70). Auch Patienten mit einem medianen Testosteronspiegel $>0,7$ nmol/l hatten ein höheres CRPC-Risiko als jene mit median $<0,7$ nmol/l Testosteron.

Bei Patienten mit einem Nadir des Testosteronspiegels $>0,7$ nmol/l bestand ein signifikant höheres Risiko, an der Krankheit zu sterben, als bei einem Tiefstwert

Bei einer Suppression des Serum-Testosteronspiegels auf einen Tiefstwert $<0,7$ nmol/l im ersten Jahr einer kontinuierlichen ADT nach biochemischem Rezidiv besteht sowohl eine Korrelation mit verlängertem krebsspezifischem Überleben als auch der Zusammenhang mit der Dauer des Ansprechens auf die Androgendeprivation.

$\leq 0,7$ nmol/l (0,7 bis 1,7 nmol/l: HR, 2,08; 95% CI, 1,28–3,38; $\geq 1,7$ nmol/l: HR, 2,93; 95% CI 0,70–12,30). Maximale Testosteronspiegel $\geq 1,7$ nmol/l waren auch für eine signifikant höhere Prostatakrebs-spezifische Mortalität prädiktiv ($p=0,024$). *Red.* ◀

Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. 2015. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* [Epub ahead of print].

Anzeige

Fokale HIFU beim lokalisiertem Prostatakarzinom – Ende der Ganzdrüsentherapie?

Im Gegensatz zu anderen Organen (z.B. Mamma oder Niere) besteht die Standardtherapie des Prostatakarzinoms, unabhängig von der Behandlungsmethode, in der Behandlung des gesamten Organs. Moderne Verfahren der Bildgebung, z.B. mittels multiparametrischem Prostata-MRT in Verbindung mit neuen Behandlungsmöglichkeiten wie der fokalen HIFU erweitern das diagnostische und therapeutische Spektrum und stellen somit das „Dogma“ der Ganzdrüsentherapie in Frage.

Der Ist-Zustand

Die leitlinienkonforme Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms besteht seit vielen Jahren in der Behandlung des gesamten Organs. Dieses gilt unabhängig von dem gewählten Behandlungsverfahren: Egal, ob externe Radiatio, Brachytherapie oder radikale Prostatektomie. Gründe hierfür sind die Multifokalität zahlreicher Prostatakarzinome, die Unsicherheit der exakten Tumorlokalisation, insbesondere bei Anwendung der transrektalen systematischen Prostatabiopsie sowie die nicht sichere Unterscheidung zwischen tumorbefallenen Arealen und benignem Gewebe in der Bildgebung.

Ob und in welchen Fällen auf eine Behandlung des gesamten Organs verzichtet werden kann, und ob es zwischen der aktiven Überwachung und einer Ganzdrüsenbehandlung eine Patientengruppe gibt, die von einer Behandlung von nur sicher

tumorbefallenen Arealen profitiert, ist in Studien bisher wenig untersucht und somit schlecht belegt. Der Blick in die Medizinhistorie zeigt jedoch, dass auch bei anderen Organen viele Jahre das Konzept einer Ganzorganbehandlung vertreten wurde, dieses dann aber durch neue Kenntnisse und bessere Behandlungsmöglichkeiten (unter anderem beim Mamma- und beim Nierenzellkarzinom) verlassen wurde. Während noch zur Jahrtausendwende die allermeisten Nierentumore zu einer radikalen Tumornephrektomie führten, wird heute ein organerhaltendes Vorgehen bei T1a und T1b Tumoren angestrebt. In unserer Klinik werden zwischenzeitlich mehr als 80 % aller Nierentumorpatienten roboterassistiert partiell nephrektomiert.

Verbesserte Tumorlokalisationsdiagnostik → fokale Therapie?

Die transrektale ultraschallgesteuerte systematische Prostatabiopsie bleibt ein relativ unsicheres Untersuchungsverfahren. Die standardisierte Biopsietechnik führt auch in erfahrenen Händen nur zu Karzinomdetektionsraten um die 30 %. Bekannt ist

auch, dass sich bei einseitigem Tumornachweis in der Prostatabiopsie in der Mehrzahl der Fälle im Prostatektomiepräparat histologisch ein beidseitiger Tumornachweis führen lässt.

Mittels multiparametrischen Prostata-MRT lassen sich jedoch zunehmende Läsionen mit aggressiveren Tumorkomponenten im Sinne eines Gleason 4 oder 5 bildgebend darstellen. Wird diese Bildgebung kombiniert mit einer entsprechenden Biopsietechnik, z.B. im Rahmen einer perinealen Fusionsbiopsie, erhöht sich die Karzinomdetektionsrate deutlich. Zudem kann bei einer solchen Vorgehensweise ein dreidimensionales Mapping der Prostata erfolgen. Somit lassen sich tumorbefallene Areale besser lokalisieren. Im Vergleich zum Nierentumor erreicht die diagnostische Qualität jedoch noch längst nicht gleiches Niveau. Wir wissen heute jedoch viel mehr über die Tumorlokalisation als noch vor wenigen Jahren. Hieraus stellt sich schnell die Frage, ob nicht eine Therapie im Sinne einer Behandlung nur des tumorbefallenen Gewebes eine Option darstellt. Bis vor kurzem war dies aufgrund der technischen Möglichkeiten nur beschränkt durchführbar. Durch die Weiterentwicklung



Abb. 1: HIFU Focal One®

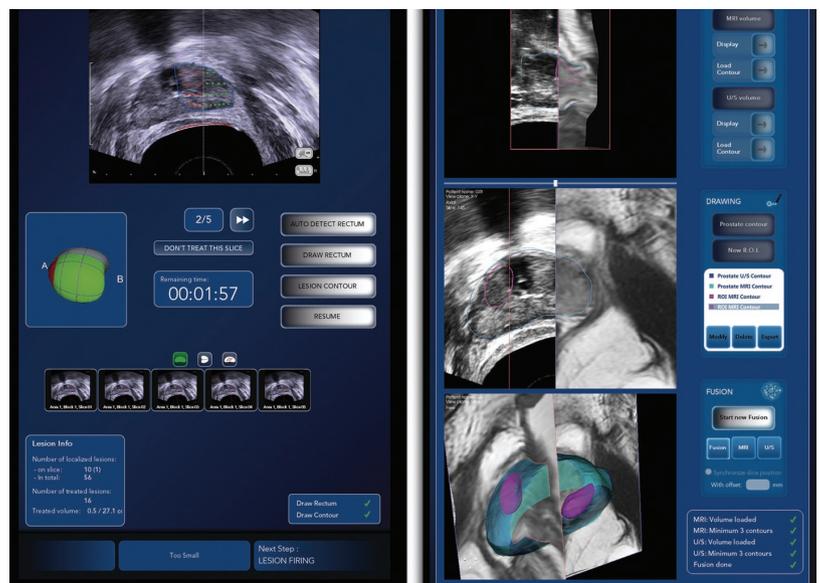


Abb. 2: Behandlungsplanung.

der bisherigen HIFU-Technik mittels Focal One® (Abb. 1) lässt sich eine Teilbehandlung der Prostata sicher und sehr gezielt durchführen. Im Vergleich mit anderen neuen Techniken (z.B. Elektroporation oder fokale Brachytherapie) ist diese Form der Behandlung am ausgereiftesten.

Technik der fokalen HIFU

Nach transrektaler Ultraschall-Vermessung der Prostata am Beginn der Behandlung werden MRT-Bilder oder die tumorbefallenen TRUS-Areale der Biopsie mit den TRUS-Bildern fusioniert und die Behandlungsareale festgelegt (Abb. 2). Im Gegensatz zu den bisherigen technischen Möglichkeiten können die Behandlungsfelder in der Prostata frei definiert werden (Abb. 3). Somit besteht die Option, ein oder mehrere Therapieareale festzulegen oder auch eine Hemiorganbehandlung durchzuführen.

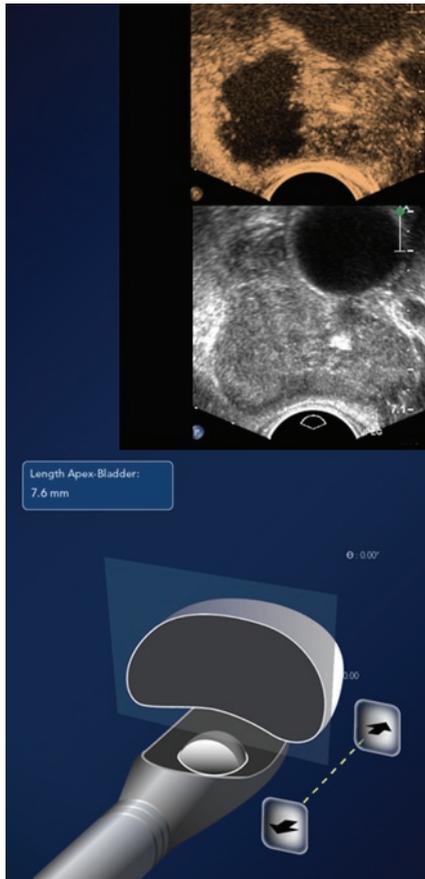


Abb. 4: Validierung der Behandlungsergebnisse mittels KM TRUS.

Die Therapie erfolgt unter Ultraschall-echzeitkontrolle, Anpassungen sind daher jederzeit möglich. Der Therapieerfolg lässt sich unmittelbar durch den Nachweis der fehlenden Durchblutung in der Kontrastmittelsonographie überprüfen (Abb. 4). Die Technik der fokalen HIFU mittels Focal One® stellt somit eine wesentliche Weiterentwicklung des hoch intensiven fokussierten Ultraschalls dar.

Patientenselektion und Therapieüberwachung

In dem Spannungsfeld zwischen aktiver Überwachung und möglicher Über- oder Untertherapie des Prostatakarzinoms, fragen die Patienten zunehmend nach Behandlungsalternativen. Zwar sind viele Fragen ungeklärt, jedoch erscheint bei einer selektionierten Patientenklientel die Option einer fokalen Therapie diskutabel. Dieses gilt entweder für Patienten mit einer Niedrigrisikosituation und definierter Tumorkonlokalisierung in einem dreidimensionalen Prostatamapping oder bei Patienten mit lokalisierten PIRADS 4 oder 5 Tumorkonläsionen im multiparametrischen Prostata-MRT. Eine sorgfältige Diskussion mit dem Patienten bei einem entsprechenden Behandlungswunsch über Nutzen und Risiken ist unerlässlich.

Auch stellt sich die Frage der Kontrolle des Therapieerfolges. Der PSA-Wert ist, im Gegensatz zur radikalen Prostatektomie, kein verlässlicher Parameter. Zum jetzigen Zeitpunkt ist daher bei der Kontrolle eine Biopsie aus den behandelten Arealen notwendig. Alle fokalen Therapieformen sollten zweifelslos derzeit unter Studienbedingungen erfolgen. Unsere ersten Erfahrungen mit der fokalen Therapie sind jedoch sehr vielversprechend. Insbesondere ist das Nebenwirkungsspektrum, bezogen auf Drangsymptomatik oder obstruktive Probleme, deutlich geringer als bei der Ganzorganbehandlung. Auf eine vorherige transurethrale Resektion der Prostata kann bei der fokalen HIFU verzichtet werden. Somit besteht auch nicht das Risiko von (rezidivierenden) Blasenhaltsklierosen.

Auch ist es wahrscheinlich, dass bei einem Rezidiv oder dem Nachweis von Tumoren in anderen Lokalisationen eine ra-



Abb. 3: Behandlungsareale können frei definiert werden.

dikale Prostatektomie nach einer fokalen HIFU deutlich besser wird durchführen lassen als eine typische Salvage-Prostatektomie nach HIFU des gesamten Organs oder nach Strahlentherapie.

Fazit für die Praxis

Die fokale Therapie des Prostatakarzinoms mittels HIFU (oder anderem Therapieverfahren) stellt eine neue Option in der Behandlung des Prostatakarzinoms dar. Viele Fragen bezüglich der Patientenselektion, den Therapieerfolgen und der richtigen Therapieüberwachung sind ungeklärt und bedürfen einer weiteren Untersuchung. Zu erwarten ist jedoch, dass der Stellenwert fokaler Therapiemaßnahmen in den nächsten Jahren zunehmen wird. Eine weitere Verbesserung der Bildgebung und der Tumorkonlokalisationsdiagnostik wird hierzu beitragen und die fokale Therapie wird voraussichtlich einen festen Stellenwert in einer Sequenztherapie des Prostatakarzinoms einnehmen. Die HIFU mit ihrer sicheren Gewebedestruktion und der Möglichkeit der exakten Gewebebehandlung ist derzeit der erfolgversprechendste Therapieansatz für eine fokale Therapie des Prostatakarzinoms. Das Zeitalter der Ganzorganbehandlung und somit auch der radikalen Prostatektomie ist jedoch zweifellos noch lange nicht vorüber. ◀

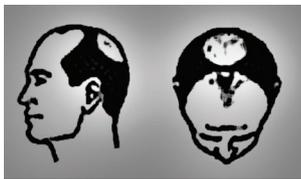


Verfasser:
Dr. med. Jörn H. Witt,
Chefarzt der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, 48599 Gronau.

Beziehung zwischen androgenetischer Alopezie und dem Risiko für aggressiven Prostatakrebs

Studien mit dem Ziel, einen Zusammenhang zwischen androgenetischer Alopezie und Prostatakrebs zu ergründen, haben zu uneinheitlichen Ergebnissen geführt. Die Existenz einer diesbezüglichen Assoziation geht insbesondere aus einer Metaanalyse mehrerer Fall-Kontroll-Studien hervor. Andererseits wurde bislang keine solche Analyse nach gesonderter Prostatakrebs-Aggressivität publiziert. Aktuell stand die Verbindung von androgenetischer Alopezie bei Männern im Alter von 45 Jahren mit dem Risiko für Prostatakrebs insgesamt und dem Risiko für Prostatakrebs-Subtypen auf dem Prüfstand.

Die Kohorte entstammte der Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Trial. Für die Analyse wurden Daten von 39 070 Männern herangezogen, von denen 53,4 % angaben, mit 45 bei sich Glatzenbildung bemerkt zu haben. Von diesen hatten 46,4 % Stirnglatze, 25,5 % Stirnglatze plus leichte Scheitelglatze, 18,1 % Stirnglatze plus moderate



Scheitelglatze (Abb.) und 12 % Stirnglatze plus stark ausgeprägte Scheitelglatze.

Während des Follow-up von median 2,78 Jahren wurde bei 1 138 Männern im mittleren Alter von 72,2 Jahren Prostatakrebs diagnostiziert. In 571 Fällen handelte es sich um aggressiven Krebs (Gleason-Grad ≥ 7 und/oder klinisches Stadium $\geq III$ und/oder fatal). Im Vergleich mit Männern ohne Prostatakrebs waren diejenigen mit aggressivem Prostatakrebs häufiger verheiratet, hatten eine vergrößerte Prostata und waren vielfach lebenslang Nichtraucher

Glatzenbildung mit 45 Jahren war mit dem Prostatakrebsrisiko insgesamt nicht signifikant assoziiert. In einer unbereinig-

Nach der Analyse besteht bei Männern mit Stirnglatze plus moderat kahlem Scheitel im Alter von 45 Jahren das erhöhte Risiko, einen aggressiven Prostatakrebs zu entwickeln. Das weist auf die Möglichkeit gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismen hin.

ten Analyse ergab sich für Stirnglatze plus moderate Scheitelglatze gegenüber vollem Haar jedoch ein nicht signifikant erhöhtes Risiko von ca. 19 %. Dieses Muster der Glatzenbildung stand aber mit aggressivem Prostatakrebses signifikant im Zusammenhang. Andere Muster des Haarverlusts waren weder mit Prostatakrebs allgemein noch mit Prostatakrebs-Subtypen assoziiert. Auch nach Korrekturen für Kovariable änderte sich nichts Wesentliches an den Ergebnissen. *Red. ◀*

Zhou CK, Pfeiffer RM, Cleary SD, et al. 2015. Relationship between male pattern baldness and the risk of aggressive prostate cancer: an analysis of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Clin Oncol* 33:419-425.

Urethrakarzinom

Kombinierte Chemo-/Strahlentherapie bei Männern mit invasivem Harnröhrenkrebs

Bei Harnröhrenkrebs besteht die Therapie am häufigsten darin, den Tumor durch eine Operation zu entfernen. Im fortgeschrittenen Stadium wird allerdings eine multimodale Behandlungsmethode erforderlich, da die Überlebensraten in den bisherigen Studien bei alleiniger Operation in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation zwischen 0 % und 38 % lagen. Die Wirksamkeit und das mittelfristige Ergebnis einer kombinierten Chemo-/Strahlentherapie in der Behandlung des primären Harnröhrenkarzinoms beim Mann wurden retrospektiv ausgewertet.

Die Krankenakten von 26 Patienten, bei denen zwischen 1991 und 2014 ein Karzinom der Harnröhre diagnostiziert worden war, wurde ausgewertet. Alle Patienten erhielten am selben Schwerpunkt Krankenhaus eine kombinierte Chemo-/Strahlentherapie mit zwei Zyklen 5-Fluorouracil und Mitomycin-C sowie gleichzeitig eine perkutane Bestrahlung der Genitalien, des Perineums sowie der inguinalen und externen iliakalen Lymphknoten.

Bei 24 Patienten wurde das Therapieprogramm wie vorgesehen ausgeführt. Das

median Follow-up betrug 35,5 Monate (4–264 Monate). In 19 Fällen sprachen die Patienten komplett auf die Behandlung an. Von diesen Männern mit Komplettansprechen erlitten acht (42 %) nach median 12,5 Monaten ein Rezidiv.

Die 5-Jahre-Gesamtüberlebensrate betrug 52 %. Nicht durch Harnröhrenkrebsbedingte Ursachen waren Lungenkrebs, Pankreaskrebs, Übergangszellkarzinom der Harnblase und septischer Schock infolge Pneumonie. Die Rate des krankheitsspezifischen Überlebens nach 1, 3 und 5 Jahren betrug 82,8 %, 68,4 % bzw. 68,4 %.

Bei Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der männlichen Harnröhre mit Chemo-/Strahlentherapie besteht zumindest die Möglichkeit zur Erhaltung des Penis.

Zahlreiche ungelöste Fragen zur optimalen Behandlung von Harnröhrenkrebs lassen sich nur durch prospektive multi-institutionelle Studien beantworten.

Die Rate des krankheitsfreien Überlebens nach 1, 3 und 5 Jahren betrug 61,1 %, 48 % bzw. 43,2 %. Sie wurde aus der Zeit von der Diagnose bis zum Zeitpunkt des Rezidivs berechnet (Bereich 5 bis 46 Monate). Bei den fünf Patienten ohne Therapieansprechen bestand kein Intervall des krankheitsfreien Überlebens. *Red. ◀*

Kent M, Zinman L, Girshovich L, et al. 2015. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. *J Urol* 193:532-537.

Anzeige

Karzinom des oberen Harntrakts Bedingtes Überleben nach radikaler Nephroureterektomie

Für Patienten mit einem Karzinom des oberen Harntrakts ist die radikale Nephroureterektomie (RNU) mit Exzision der Blasenmanschette der Behandlungsstandard. Die krebspezifische 5-Jahresmortalitätsrate ist in verschiedenen Studien mit 20 % bis 30 % dennoch beträchtlich. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder des Todes keine zeitunabhängige statistische Größe, sondern sie verringert sich mit zunehmender Überlebenszeit. Dem wird durch das Konzept des bedingten Überlebens Rechnung getragen, indem berücksichtigt wird, inwieweit sich die Wahrscheinlichkeit ändert, zusätzliche Jahre zu überleben, nachdem bereits eine bestimmte Anzahl Jahre überlebt worden ist. In einer großen multizentrischen Kohorte Patienten mit RNU wurde die bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt, und der sich im Laufe der Zeit wandelnde Einfluss bekannter prognostischer Faktoren bestimmt.

An der Studie beteiligten sich international 15 akademische Zentren mit insgesamt 3 544 Patienten, die sich zwischen 1989 und 2012 aufgrund eines nicht metastasierten Karzinoms des oberen Harntrakts einer RNU mit Exzision der Blasenmanschette unterzogen hatten. Eine Lymphadenektomie war in 2 061 Fällen erfolgt. Dabei wurden median vier Lymphknoten entfernt. Nach Ermessen des Arztes war eine adjuvante systemische Chemotherapie verabreicht worden (n=375). Histologisch bestätigtes Auftreten von Krebs innerhalb

der Blase wurde als intravesikales Rezidiv kodiert.

Bedingtes Gesamtüberleben

Nach einer Nachverfolgungszeit von median 33 Monaten (interquartiler Bereich 13,6–67,4 Monate) waren 1 252 der Patienten verstorben. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 62,6 %. Für Patienten, die bereits 1, 2, 3, 4 oder 5 Jahre überlebt hatten, ergaben sich erhöhte bedingte Wahrscheinlichkeiten, die folgenden fünf Jahre zu überleben, von 65,2 %, 69,3 %, 71,5 %, 73,0 % bzw. 71,6 % (Abb.).

Insbesondere für krankheitsfrei überlebende Patienten mit negativen pathologischen Faktoren verbesserte sich die bedingte 5-Jahres-Gesamtüberlebensprognose. So betrug z. B. die 5-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einem Tumor im Stadium pT3-4 bei der RNU 39 %. Wurden die fünf Jahre überlebt, bestand für das Überleben weiterer fünf Jahre die bedingte Wahrscheinlichkeit von 65 % (+67 %). Bei pT2-Tumoren waren es lediglich +17 %.

Bedingtes krebspezifisches Überleben

Zum Zeitpunkt der RNU bestand eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 72,2 %. Die bedingten krebspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten erhöhten sich in Abhängigkeit von der Überlebenszeit

Je größer der Zeitraum ist, den Patienten seit der Diagnosestellung überlebt haben, desto günstiger fällt die aktuelle Prognose aus.

Analysen des bedingten Überlebens bei Patienten mit einem Karzinom des oberen Harntrakts während der Betreuung nach radikaler Nephroureterektomie zeigen für die Patienten ein sich mit der Zeit günstig entwickelndes Risikoprofil. Damit verbunden schmälert sich der Einfluss prognostischer, pathologischer Merkmale und kann im Rahmen für langfristiges bedingtes Überleben wegfallen.

seit der RNU von 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren auf 75,5 %, 81,1 %, 84,0 %, 87,6 % bzw. 88,8 %. Die prädiktiven Merkmale sowie Alter und chirurgisches Vorgehen, die anfangs alle für das krebspezifische Überleben bestimmend waren, verloren mit der Zeit an Einfluss auf die bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit. Ausnahmen waren der Nodalstatus und adjuvante Chemotherapie.

Bedingtes Überleben frei von intravesikalem Rezidiv

Die Rate des fünfjährigen bedingten intravesikal rezidivfreien Überlebens betrug 54,9 %. Dieses erhöhte sich nach bereits 1-, 2-, 3-, 4- und 5-jährigem Überleben auf 65,9 %, 72,7 %, 79,2 %, 85,3 % bzw. 89,9 %. Zu Baseline korrelierte die Rate an Auftreten von Blasenkrebs unabhängig mit dem Alter der Patienten, männlichem Geschlecht, Harnleitertumor, multifokalem Tumor, endoskopischer oder extravesikaler Exzision der Blasenmanschette, hohem pT-Stadium und zugleich bestehendem Carcinoma in situ (CIS). Von diesen Risikofaktoren blieben bei bedingten Wahrscheinlichkeitsanalysen nur die Tumorklassifikation, das Vorliegen eines CIS und der Typ der Blasenmanschettensexzision prädiktiv.

Red. ◀

Ploussard G, Xylinas E, Yair Lotan Y, et al. 2015. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. Eur Urol 67:803-812.

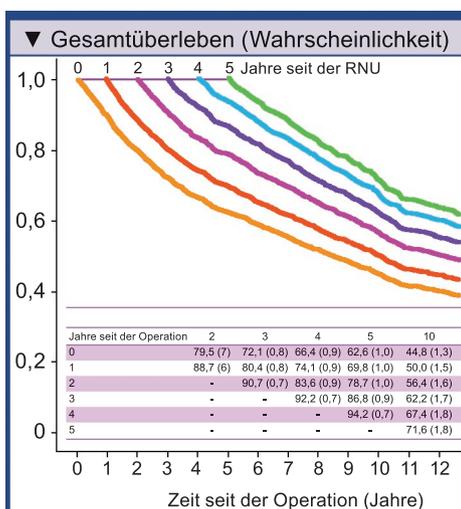


Abb.: Kurven für bedingtes Gesamtüberleben entsprechend der Anzahl Jahre seit der radikalen Nephroureterektomie (RNU).

Tabelle: Bedingte Wahrscheinlichkeit des Überlebens einer bestimmten Anzahl von Jahren seit der RNU gesondert nach den seit der Operation bereits vergangenen Jahren.

Anzeige

Anzeige

Venöser Thromboembolismus nach radikaler Zystektomie

Venöser Thromboembolismus (VTE) als Zusammenfassung tiefer Venenthrombose und Lungenembolie wird seit langem als schwerwiegende und bedauerlicherweise häufige Komplikation nach Operationen wahrgenommen. In der aktuellen Studie sollten zur besseren Charakterisierung von VTE nach offener radikaler Zystektomie signifikante Prädiktoren, der Einfluss verschiedener Antikoagulanzen sowie die Rate und das zeitliche Auftreten analysiert werden.

Für die Analyse wurden die Krankenakten von 2 316 Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase, die sich einer offenen radikalen Zystektomie und ausgedehnter pelviner Lymphknotendissektion unterzogen hatten, herangezogen. Die Eingriffe wurden am Institut für Urologie der University of Southern California zwischen 1971 und 2012 durchgeführt.

Insgesamt traten 109 Fälle von VTE auf. Die Gesamtrate von 4,7 % gliederte sich in 2,1 % Fälle tiefer Venenthrombose (TVT) und 2,6 % Fälle von Lungenembolie (LE). Die meisten Fälle von VTE

(57,8 %) traten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auf.

In der Zeit von 1971 bis 2007 wurde die sequenzielle Kompressionsvorrichtung nicht beständig angewandt und Warfarin prophylaktisch verabreicht. Die VTE-Rate betrug 4,3 % (LE 2,3 % und TVT 2,0 %). In der Zeit von 2009 bis 2012 wurde durchgehend die sequenzielle Kompressionsvorrichtung angewandt und unfractioniertes Heparin als Prophylaxe gegeben. Für VTE wurden 6,4 % registriert (LE 3,2 % und TVT 3,2 %). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den analysierten Zeitabschnitten (VTE: $p=0,089$).

Venöser Thromboembolismus (VTE) bleibt nach wie vor eine signifikante Komplikation der offenen radikalen Zystektomie.

Erhöhter BMI, verlängerter Krankenhausaufenthalt, positive Schnittränder und orthotope Harnableitung waren signifikante Prädiktoren für VTE.

In der multivariaten Analyse wurden BMI, Schnittränder, Harnableitungstyp und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus als signifikante VTE-Prädiktoren identifiziert. Nicht signifikant waren Chemotherapie und organbegrenzte vs. nodalpositive Krankheit. Kein Unterschied bestand zwischen Warfarin- und Heparin-Prophylaxe ($p=0,31$). Red. ◀

Sun AJ, Djaladat H, Schuckman A, et al. 2015. Venous thromboembolism following radical cystectomy: significant predictors, comparison of different anticoagulants and timing of events. J Urol 193:565-569.

Urothelkarzinom der Harnblase Ergebnisse radikaler Zystektomie bei potenziellen Kandidaten für trimodale Therapie

Die radikale Zystektomie (RZ) gilt bei lokal begrenztem muskelinvasivem Blasenkarzinom (LBMB) als „Goldstandard“. Daneben ist die trimodale Therapie (TMT) mit Aussicht auf den Erhalt der Harnblase für dafür in Frage kommende Patienten eine attraktive alternative Therapieoption. Aktuell wurden die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit LBMB und optimalen Kriterien für den Blasenerhalt, die sich aber einer RZ unterzogen hatten, analysiert.

Die Analyse umfasste Patienten mit einem LBMB im klinischen Stadium cT2N0M0, die sich einer RZ zum Zweck der Heilung unterzogen hatten. Als TMT tauglich wurden Patienten ohne CIS, Hydronephrose, Multifokalität oder gemischte Histologie klassifi-

ziert. Von 275 Patienten kamen 157 für die TMT nicht in Frage.

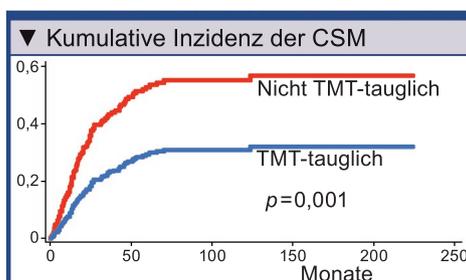
Beide Patientengruppen unterschieden sich bezüglich Alter, Geschlecht und neoadjuvanter Chemotherapie nicht signifikant. Nur nicht TMT-geeignete Patienten hatten häufig irritative Miktions-symptome (16,7 %). Bei 43/118 (36,4 %) TMT-geeigneten Patienten und bei 63/157 (40,1 %) der nicht TMT-geeigneten wurden im reseziertem Gewebe CIS entdeckt ($p=0,53$). Bei der radikalen Zystektomie hatten TMT-geeignete Patienten signifikant seltener positive Lymphknoten (24,1 % vs. 38,4 %), und sie wurden seltener pathologisch hochgestuft (36,4 % vs. 55,4 %) als nicht TMT-geeignete Patienten.

Begrenztheiten beim klinischen Staging und der Detektion okkulterer CIS führen zu Fehleinschätzungen bei der Auswahl von Kandidaten für die trimodale Therapie bei lokal begrenztem muskelinvasivem Harnblasenkarzinom.

Andererseits wird die Heterogenität von T2-Tumoren anhand deutlich unterschiedlicher Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit und ohne Eignung für die trimodale Therapie deutlich.

Die krebspezifische Mortalität (CSM) betrug bei den TMT-tauglichen Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren 36,4 % und bei den nicht TMT-tauglichen 55,2 % (Abb.). Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensraten für TMT-taugliche Patienten betrug 76,7 % und nur 57,1 % für die nicht TMT-tauglichen. Red. ◀

Pietzak EJ, Sterling ME, Smith ZL, et al. 2015. Outcomes of radical cystectomy in potential candidates for bladder preservation therapy. Urology [Epub ahead of print].



Testosterontherapie und das Risiko, an Krebs zu erkranken

Dass auch hohe Spiegel an endogenem wie auch exogen zugeführtes Testosteron im physiologischen Bereich kein erhöhtes Prostatakrebsrisiko bewirken, hat sich bereits in zahlreichen Studien mit Nachbeobachtungszeiten bis zu 20 Jahren herausgestellt. Doch wie sieht es mit anderen Krebsentitäten aus, die zum Teil durch Hormone beeinflusst werden könnten? In dieser Studie sollte analysiert werden, ob sich durch eine Testosterontherapie bei Männern das Risiko für Prostatakrebs und andere Krebserkrankungen verändert.

Zur Untersuchung des möglichen Zusammenhangs zwischen Testosterontherapie und Krebsrisiken (Prostata und andere Krebsarten) wurden Daten von Patienten einer texanischen urologischen Universitätsklinik mit dem Krebsregister von Texas abgeglichen.

Von insgesamt 458 identifizierten Patienten waren 247 mit Testosteron behandelt worden und 211 nicht. Bei 47 Männern der Kohorte entwickelte sich eine Krebserkrankung – 20 Fälle (8,1 %) bei Männern mit und 27 Fälle (12,8 %) bei Männern ohne Testosterontherapie. 28 der

Krebskrankheiten betrafen die Prostata, vier die Blase und zwei die Schilddrüse. Je ein Fall waren Tumoren des Kolons, der Gallenblase, der Niere, des Kehlkopfs, der weißen Blutzellen, des Lymphgewebes, der Mundhöhle und des Pankreas.

Der Anteil an Krebserkrankungen in der Kohorte lag insgesamt über der nach texanischen Statistiken zu erwartenden Fallzahl von nur 32. Die Wahrscheinlichkeit, eine beliebige Krebserkrankung zu entwickeln, unterschied sich zwischen der Gruppe mit Testosterontherapie nicht von der in der Gruppe ohne Testosterontherapie.

Bei Männern 40+, die sich einer Testosterontherapie unterzogen hatten, wurde langfristig keine Veränderung des Prostata- und des Gesamtkrebsrisikos ermittelt.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Reihe früherer Berichte und sind geeignet, bei Therapeuten und Patienten das Gefühl der Sicherheit bei indizierten Testosterontherapien zu bestärken.

Die erhöhte Krebsrate in der Gesamtkohorte lässt sich durch den Anteil an Prostatakarzinomen erklären, der die zu erwartende Rate dreifach übersteigt. Der Überschuss verteilte sich prozentual gleichmäßig auf die Männer mit und ohne Testosterontherapie, so dass von keiner Beeinflussung des Prostatakrebsrisikos durch Testosterontherapie die Rede sein kann. *Red.* ◀

Eisenberg ML, Li S, Betts P, et al. 2015. Testosterone therapy and cancer risk. *BJU Int* 115:317-321.



Ist Hypogonadismus vererbbar?

Zur Diskussion gestellt von
Dr. med. Ronaldus H. Dharmawan, Facharzt für Urologie,
Andrologie, Am Museumsturm 4, 48529 Nordhorn

Zum Zeitpunkt der Diagnose eines Testosterondefizits sind bei älteren Patienten vielfach bereits mehrere Symptome vorhanden, die als Warnhinweise für eine Reihe mit Hypogonadismus im Zusammenhang stehenden Gesundheitsproblemen gedeutet werden können. Hierzu zählen unter anderem Libidoverlust, Gewichtszunahme/Fettleibigkeit und Depressionen. Bei den betroffenen Männern entwickelt sich mittelfristig nicht selten eine therapieresistente Hypertonie, ein Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämien (metabolisches Syndrom). Die Assoziation von Testosterondefizit und metabolischem Syndrom hat sich im vergangenen Jahrzehnt als „Lehrbuchweisheit“ etabliert. Damit steht Hypogonadismus im Zusammenhang mit Stoffwechselstörungen, die als Vorreiter atherosklerotischer Gefäßveränderungen anzusehen sind. Höhere Testosteronspiegel stehen in Verbindung mit

einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [1]. Niedrige Testosteronspiegel bei Männern sind für Hypertonie prädiktiv und bieten sich als Biomarker für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko an [2]. Diesbezüglich sind hypogonadale Männer im mittleren Alter (40. bis 50. Lebensjahr) besonders gefährdet. Deren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Vorliegen von Testosterondefizit/metabol. Syndrom sehr stark erhöht.

Beobachtungen aus der eigenen Praxis

Aus dem Patientenkollektiv der eigenen Praxis hatten von 65 Männern im Alter zwischen 46 und 76 Jahren insgesamt 15 Myokardinfarkte erlitten (zwölf einfache (18,5 %), zwei zweifache (3,1 %) Herzinfarkte und ein dreifacher (1,5 %) Herzinfarkt). Zudem sind vier

Schlaganfälle (6,7 %) aufgetreten. Im Gesamtkollektiv weisen bis nahezu 30 % der Patienten kardiovaskuläre Krankheiten auf. In diesem Zusammenhang sind die Angaben der Patienten zu deren nahen männlichen Verwandten von Belang. Bei 20 dieser Personen (in erster Linie Vater oder Bruder) waren ebenfalls Herzinfarkte wie auch in zwei Fällen Schlaganfälle aufgetreten.

Diese eigenen Befunde decken sich mit Beobachtungen aus Zwillingstudien, die auf eine Vererbbarkeit des Serum-Testosterons schließen lassen. Zudem wurden Gen-Varianten im SHBG-Lokus und auf dem X-Chromosom identifiziert, die mit erheblicher Variabilität der Serum-Testosteronkonzentration und dem Risiko für Testosterondefizit assoziiert sind [3]. ◀

[1] Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. 2011. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 58:1674–1681.

[2] Torkler S, Wallaschofski H, Baumeister SE, et al. 2011. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *Aging Male* 14:176-182.

[3] Ohlsson C, Wallaschofski H, Lunetta KL, et al. 2011. Genetic determinants of serum testosterone concentrations in men. *PLoS* 10:e1002313.

Anzeige

Vigilanzdefizite und erektile Dysfunktion bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe

Erektile Dysfunktion (ED) tritt bei Männern mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) besonders häufig auf. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass OSA und die damit verbundene intermittierende Hypoxämie ein unabhängiger Risikofaktor für ED sind. Sowohl ED als auch OSA stehen in Verbindung mit Defiziten neuronaler Strukturen wie auch des erektilen Gewebes. Hierzu wurde untersucht, ob zwischen ED und eingeschränkter Fähigkeit zu anhaltender Aufmerksamkeit bei Patienten mit OSA ein Zusammenhang besteht.

Patienten mit Verdacht auf OSA unterzogen sich stationär einer diagnostischen Polysomnographie und machten einen 25-minütigen Test zur Vigilanz (Aufrechterhaltung des Aufmerksamkeitsniveaus unter monotonen Bedingungen). Ferner wurde anhand des 15-Punkte International Index of Erectile Function (IIEF-15) auf ED und der Epworth Sleepiness Scale (EES) auf erhöhte Tagesschläfrigkeit getestet.

Patienten mit und ohne einer ED unterschieden sich im Alter ($60,7 \pm 11,2$ vs. $49,0 \pm 9,4$ Jahre), im BMI ($33,4 \pm 6,2$ vs. $31,9 \pm 5,4$ kg/m²) und im IIEF-15 Score

($12,1 \pm 8,2$ vs. $28,9 \pm 1,3$). Kein Unterschied bestand bei Tagesschläfrigkeit.

Bei 246 von insgesamt 381 in die Analyse eingegangenen Patienten mit vollständigen Daten zu OSA, Tagesschläfrigkeit, Vigilanz und erektiler Funktion wurde eine ED diagnostiziert – in 137 Fällen moderat und in 109 Fällen schwer. Je eingeschränkter die erektile Funktion war, desto schlechter fiel die Bewertung bei allen Parametern des Vigilanz-Tests aus.

Die multivariaten Regressionsanalysen mit etablierten Risikofaktoren für ED, OSA und Schläfrigkeit ergaben einen signifikanten, unabhängigen Zusammenhang

Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe war der Ausprägungsgrad erektiler Dysfunktion mit nicht durch Schläfrigkeit bedingten aufmerksamkeitsbezogenen Einschränkungen verbunden.

Dieser Befund impliziert, dass Patienten mit ED auch auf Defizite bei anhaltender Aufmerksamkeit in Verbindung mit Schlafapnoe angesprochen werden sollten und umgekehrt.

zwischen geringem IIEF-15 Score und folgenden Variablen des Vigilanz-Tests: Schwankung fehlerloser Reaktionen, Reaktionszeit und Schwankungen der Reaktionszeit. Der EES-Score war unabhängig mit beiden Messgrößen für Leistungsschwankungen assoziiert. *Red. ◀*

Popp R, Kleemann Y, Burger M, et al. 2015. Impaired vigilance is associated with erectile dysfunction in patients with sleep apnea. *J Sex Med* 12:405-415.

Testosteronausgleich und Knochenmineraldichte Eignet sich alkalische Phosphatase als Marker für Therapieansprechen?

Testosteronmangel ist bei Männern häufige Ursache für Osteopenie bzw. Osteoporose. Bei Testosteronausgleich wurden mehrfach auch die Anhebung der Knochenmineraldichte (KMD) nachgewiesen. Um die Effektivität des Testosteronausgleichs hinsichtlich verbesserter Knochengesundheit nach der Einstellung und gegebenenfalls Dosisanpassung kontrollieren zu können, bedarf es leicht zu messender diagnostischer Marker. Diesbezüglich wurde bei hypogonadalen Männern der Zusammenhang zwischen Anhebung des Serum-Testosteronspiegels und alkalischer Phosphatase (AP) hinsichtlich der KMD untersucht.

Die retrospektive Durchsicht der Patientenakten eines andrologischen Schwerpunktzentrums umfasste 140 aufeinander folgende Patienten. Die Anhebung des Testosteronspiegels erfolgte in 95 Fällen mit Testosteronbehandlung und bei 45 Männern mit Clomiphencitrat. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen Hypogonadismus und AP bei Therapiebeginn wurde mittels Spline-Interpolation vorgenommen.

Der Baseline-Testosteronspiegel (Standardabweichung) betrug im Mittel $2,23$

($0,59$) ng/ml und der mittlere AP-Spiegel 84 (53) U/l. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen Testosteron und AP mittels linearen Splines weist auf einen signifikanten Knochenumsatz bei Testosteronspiegeln $<2,5$ ng/ml hin. In diesem Bereich – nicht aber zwischen $2,5$ und $3,5$ ng/ml – sind Serum-Testosteronspiegel negativ mit dem Serum-AP-Spiegel korreliert.

Eine Subanalyse mit 36 Patienten, von denen zumindest ein DEXA-Scan (dual energy X-ray absorptiometry) vor und zwei Jahre nach Beginn der Testosteronsubsti-

Wird bei hypogonadalen Männern der Serum-Testosteronspiegel angehoben, ist die Abnahme der alkalischen Phosphatase im Serum mit einer Zunahme an Knochenmineraldichte im DEXA-Scan verbunden.

Alkalische Phosphatase empfiehlt sich daher als klinischer Knochenumsatzmarker für das Knochenansprechen bei Testosteronausgleich.

tution vorlag, ergab eine deutliche negative Korrelation zwischen dem Baseline-Testosteron und der AP. Letztere nahm mit dem Testosteronanstieg von mittleren 87 (38) U/l auf 57 (12) U/l nach sechs Monaten, auf 60 (17) U/l nach zwölf Monaten und auf 55 (10) U/l nach 24 Monaten ab. Die KMD stieg bei diesen Männern im Mittel um 20 (39) % an. *Red. ◀*

Dabaja AA, Bryson CF, Schlegel PN, Paduch DA, 2015. The effect of hypogonadism and testosterone-enhancing therapy on alkaline phosphatase and bone mineral density. *BJU Int* 115:480-485.

Inwieweit schützen höhere Androgenspiegel ältere Männer vor kardiovaskulären Ereignissen?

Mit zunehmendem Alter erhöht sich in der männlichen Bevölkerung der Anteil derjenigen mit niedrigen bis hypogonadalen Testosteronspiegeln. In diesem Personenkreis wurde eine erhöhte Mortalitätsrate ermittelt. Allerdings konnte noch nicht geklärt werden, ob niedriges Testosteron zur Verschlechterung der Gesundheit beiträgt, oder ob es ein Biomarker für bestehende Krankheiten ist. Entgegen den Ergebnissen aus Tierversuchen, die anti-atherogene Effekte des Estradiols (E2) nachgewiesen haben, wurde bei Männern mit Schaufensterkrankheit ermittelt, dass erniedrigte Spiegel an Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) – nicht aber an Estradiol (E2) – für die Manifestation peripherer Arterienkrankheit prädestinieren. Es fehlen aber vergleichbare Berichte zu kapitalen kardiovaskulären Ereignissen bei älteren Männern, deren Testosteron-, DHT- und E2-Spiegel mit Massenspektrometrie exakt bestimmt worden sind. Die Hypothese, wonach Testosteron, DHT und E2 bei älteren Männern auf unterschiedliche Weise mit der Myokardinfarkt- und Schlaganfall-Inzidenz im Zusammenhang stehen, wurde in dieser Studie überprüft.

Bei 3 690 Männern der australischen Health in Men Study (Alter: 70-89 Jahre) wurde im Plasma von am frühen Morgen abgenommenen Blutproben mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung das Gesamttestosteron, DHT und E2 bestimmt. Daten zu Krankenhauseinweisun-

gen aufgrund von Myokardinfarkt und Apoplex sowie Todesfälle im Zusammenhang mit diesen Ereignissen wurden von dem Western Australia Data Linkage System (WADLS) erhalten.

Die teilnehmenden Männer wurden im Mittel $6,6 \pm 2,3$ Jahre nachverfolgt. Während des Follow-up erlitten 344 Männer einen fatalen oder nicht-fatalen Myokardinfarkt und 300 einen Schlaganfall. Unter den Betroffenen waren ältere Männer, mehr gegenwärtige und ehemalige Raucher, mehr Diabetiker und früher kardiovaskulär Erkrankte sowie Patienten mit höheren Kreatinin-Konzentrationen als unter den Studienteilnehmern ohne Myokardinfarkt oder Apoplex. Ferner hatten Männer mit einem Myokardinfarkt während des Follow-up niedrigere Spiegel an freiem Testosteron zu Baseline, während bei Männern mit einem Schlaganfall die Baseline-Spiegel des freien Testosterons, des DHT und des E2 im Vergleich mit anderen Männern erniedrigt waren.

Weder das Gesamttestosteron noch dessen Metabolite DHT oder E2 waren

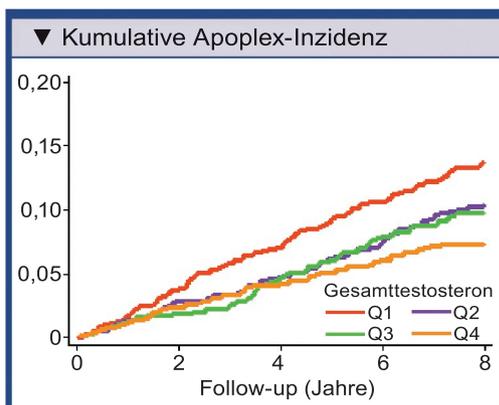
Höhere Spiegel an Gesamt- und freiem Testosteron wie auch an Dihydrotestosteron sind Biomarker für verringertes Apoplex-Risiko nicht aber für verringertes Myokardinfarkt-Risiko.

Estradiol in der Zirkulation konnte nicht mit der Inzidenz von Myokardinfarkt oder Apoplex in Verbindung gebracht werden, so dass bei Männern der Exposition mit Androgenen die prädiktive Rolle beizumessen ist. Die Beziehung zwischen freiem Testosteron und Myokardinfarkt erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

mit der Inzidenz fataler und nicht-fataler Myokardinfarkte assoziiert. Nur das freie Testosteron stand in der univariaten Analyse mit einer verringerten Inzidenz der Myokardinfarkte in Verbindung (Hazard Ratio [HR]: 0,70, 95% CI, 0,52-0,95). Nach Korrekturen für Alter und andere Risikofaktoren verlor sich die Signifikanz. Keine Assoziation bestand zwischen E2 und Myokardinfarkten..

Die Männer mit höheren Spiegel an Gesamttestosteron, freiem Testosteron oder DHT hatten sowohl in der univariaten als auch in der komplett adjustierten Analyse eine deutlich erniedrigte Schlaganfall-Inzidenz (Gesamttestosteron: **Abb.**: Q3 vs. Q1, HR, 0,72, $p=0,046$; Q4 vs. Q1, HR, 0,56, $p=0,002$). Für das freie Testosteron und DHT ergaben sich ähnliche Resultate. Die Schlaganfall-Inzidenz war hingegen nicht mit dem E2-Spiegel assoziiert. Red. ◀

Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, et al. 2014. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. J Clin Endocrinol Metab 99:4565-4573.



Männer mit höheren Spiegel an Gesamttestosteron hatten sowohl in der univariaten als auch in der komplett adjustierten Analyse eine deutlich erniedrigte Schlaganfall-Inzidenz

Anzeige

BK-Polyomavirus im Urin bei Patienten mit Blasenschmerzsyndrom/Interstitieller Zystitis

Das Blasenschmerzsyndrom (PBS) ist der Überbegriff für mehrere mit der Harnblase im Zusammenhang stehende Schmerzsyndrome unbekannter Ätiologie. Auch Interstitielle Zystitis (IC), die durch chronische Entzündung mit Glomerulationen oder Hunner-Ulzera bei Hydrodistension gekennzeichnet ist, wird als Subtyp des PBS betrachtet (PBS/IC). Das BK-Polyomavirus (kurz BK-Virus) wurde erstmals 1971 im Urin bei dem Empfänger eines Nierentransplantats mit den Initialen B.K. nachgewiesen. Untersuchungen der Seroprävalenz haben erkennen lassen, dass bis zu 90 % der Gesamtbevölkerung dauerhaft mit dem BK-Virus infiziert ist. Die am häufigsten berichtete klinische Manifestation der Infektion mit BK-Virus ist hämorrhagische Zystitis. Hierdurch sind insbesondere immunsupprimierte Patienten gefährdet. Aktuell sollte die Hypothese überprüft werden, wonach das BK-Virus in der Pathophysiologie des PBS/IC und der Prognose für Betroffene möglicherweise eine Rolle spielen könnte.

Von 15 Patienten mit PBS/IC und acht Kontrollen (Patienten mit Urolithiasis, überaktiver Blase und benigner Prostatahyperplasie) wurden Urinproben gesammelt. Darin wurden die BK-Virus-Titer mittels Realzeit-Polymerase-Kettenreaktion bestimmt.

In die Pilotstudie wurden 15 Patienten (acht Männer) mit unterschiedlichen Schweregraden einer PBS/IC aufgenommen. Die Blasenschmerzen in der Füllungsphase und Schmerzlinderung nach der Blasenentleerung bestanden in den meisten Fällen bereits länger als fünf Jahre.

Bei elf der 15 Patienten ließen sich positive Titer des BK-Virus nachweisen. Im Mittel wurden 5,95 log Kopien/ml (Bereich: 4,15–7,37 log Kopien/ml) im Urin

bestimmt. Die von acht Kontrollen erhaltenen Urinproben waren allesamt BK-Virus-negativ.

Eine Zystoskopie und Hydrodistension konnte nur bei neun BK-Virus-positiven und den vier BK-Virus-negativen PBS/IC-Patienten durchgeführt werden. Ulzerationen und Glomerulationen waren bei allen neun BK-Virus-positiven, aber nur einem BK-Virus-negativen Patienten vorhanden.

Bei allen Patienten, die sich einer Hydrodistension unterzogen, wurden Biopsien entnommen. Alle Proben enthielten entzündliche Infiltrate ohne spezifische virale Einschlüsse. Nach der European society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC)-Klassifikation wurden zehn Fälle

Die Ergebnisse der Pilotstudie bekräftigen die Hypothese, dass das BK-Virus mit der Pathophysiologie des Blasenschmerzsyndroms/Interstitielle Zystitis im Zusammenhang steht.

Bei erhöhten viralen Titern im Urin ließen sich neue Therapieansätze wie längere Chinolon-Behandlung und/oder intravesikale Cidofovir-Instillationen ins Auge fassen. Allerdings hat sich beides bislang erst in vitro gegen das BK-Virus als wirksam erwiesen.

als ESSIC 2C oder 3C, drei Fälle als ESSIC 1C und zwei als ESSIC XX eingestuft. BK-Virus-positive Titer hatten 9/10 ESSIC 2C- und 3C-Patienten sowie beide ESSIC XX-Patienten. Die ESSIC 1C-Patienten und ein ESSIC 2C-Patient waren BK-Virus-negativ. Es wurde eine Reihe von Behandlungsstrategien mit wechselnden Erfolgen angewandt. Unter anderem erhielten zwei Patienten intravenös Cidofovir – allerdings ohne Linderung der Symptome. Drei Patienten, bei denen die höchsten viralen Titer gemessen wurden, unterzogen sich letztlich der Zystektomie. *Red. ◀*

Van der Aa F, Beckley I, de Ridder D, 2014. Polyomavirus BK - a potential new therapeutic target for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Med Hypothes 83:317-320.

»Schenken Sie Hoffnung!«

Malteser Stiftung



Helfen sie Menschen in Not mit einer eigenen Stiftung oder Zustiftung.

Wir beraten Sie gerne!

Michael Görner: (02 21) 98 22-123 | stiftung.malteser@malteser.org | www.malteser-stiftung.de

 **Malteser**
Stiftung

Chlamydia trachomatis-verursachte chronische Prostatitis und Ejaculatio praecox

Bei Männern mit erworbener Ejaculatio praecox (PE) liegt häufig eine chronische bakterielle Prostatitis (CBP) vor. Allerdings ist nicht bekannt, welchen Einfluss verschiedene Pathogene auf die Entstehung von PE bei Patienten mit CBP haben. Bei Männern steht *C. trachomatis* eng mit einer Harnwegsinfektion der im Zusammenhang. Eine CBP ist jedoch relativ selten durch *C. trachomatis* verursacht. Dennoch gehört das Bakterium zu deren ätiologischen Agentien, auf das immer mit getestet werden sollte. Aktuell wurde nach einer möglichen Verbindung zwischen einer durch *C. trachomatis* verursachten CBP und PE gefahndet.

Es wurden insgesamt 956 Patienten (mittleres Alter: 34,5 Jahre) eines italienischen Zentrums für sexuell übertragbare Krankheiten in die Studie aufgenommen. Verglichen wurden 317 aufeinander folgende Patienten mit der klinischen und instrumentellen Diagnose einer *C. trachomatis*-verursachten CBP (Gruppe A) und 639 Kontrollen (Gruppe B), deren CBP durch gewöhnliche Urobakterien verursacht war. Alle Patienten wurden gebeten, die Fragebögen für den NIH-CPSI (National Institute of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index), den IIEF-15-EF Score, den IPSS, das PEDT (Premature Ejaculation Diagnostic Tool)

und zum Gesundheitszustand den SF-36 (Kurzform) auszufüllen.

Die Kulturen von 317 Patienten mit *C. trachomatis*-verursachter CBP waren positiv auf anti-*C. trachomatis*-IgA und/oder *C. trachomatis*-DNA, aber negativ auf Marker anderer uropathogener Bakterien oder Hefen. Bei den Kontrollen war es umgekehrt.

Die Scores von NIH-CPSI, IPSS und IIEF-15-EFD unterschieden sich zwischen den Gruppen A und B nicht signifikant. Bei 118 Patienten (37,2 %) der Gruppe A und 73 Patienten (11,5 %) der Gruppe B wurde PE ermittelt. Der Unterschied in der PE-Prävalenz war hoch signifikant ($p < 0,0002$). Im

Patienten mit einer *C. trachomatis*-verursachten CBP berichteten vermehrt auch von PE betroffen zu sein.

Bei diesen Patienten treten häufig besonders schwere PE-Symptome auf. Zudem haben sie eine schlechtere Lebensqualität als Männer, die unter einer durch gewöhnliche Uropathogene verursachte CBP leiden.

Vergleich zur Gruppe B wurden in Gruppe A insbesondere beim PEDT ($p < 0,0001$) und beim SF-36 deutlich höhere bzw. niedrigere Scores ermittelt.

In der multivariaten Analyse erwies sich ein für *C. trachomatis* positiver Markerstatus als unabhängig mit dem PEDT-Score assoziiert. Für die Korrektur wurden Alter, Raucherstatus, Body Mass Index und Ausbildungsniveau berücksichtigt (Odds Ratio: 3,21, $p < 0,003$). *Red.* ◀

Cai T, Pisano F, Magri V, et al. 2014. Chlamydia trachomatis infection is related to premature ejaculation in chronic prostatitis patients: results from a cross-sectional study. *J Sex Med* 11:3085-3092.

Risikofaktoren für Infektion nach TRUS-geleiteter Prostatabiopsie

Bakterielle Resistenzen stellen bei der durch transrektalen Ultraschall (TRUS)-geleiteten Prostatabiopsie ein Infektions/Sepsis-Risiko dar. Resistente Keime sind in verschiedenen Ländern unterschiedlich verbreitet. Für ihre Entstehung wird die zu häufige oder Fehlanwendung von Antibiotika mitverantwortlich gemacht. In einer britischen Untersuchung wurde die Infektionsrate bei biopsierten Patienten bestimmt, die in den vier der Biopsie vorausgegangenen Wochen eine Auslandsreise unternommen oder Antibiotika eingenommen hatten.

Das Infektions/Sepsis-Risiko nach einer TRUS-geleiteten Prostatabiopsie ist trotz anti-mikrobieller Prophylaxe eine nicht selten auftretende Komplikation.

Bei 316 Männern im mittleren Alter von 61 Jahren war nach standardmäßiger antimikrobieller Prophylaxe eine transrektale Ultraschall (TRUS)-geleitete Prostatabiopsie vorgenommen worden. Die Patienten wurden nach einer vorausgegangenen Auslandsreise und der Einnahme von Antibiotika befragt. Von den 316 biopsierten Patienten wurden anschließend 16 mit einer

schweren Infektion/Sepsis hospitalisiert. Symptome traten nach median zwei Tagen (1 bis 4 Tagen) nach dem Eingriff auf. Vor der Biopsie waren sämtliche Kulturen von Mittelstrahlurin bis auf eine mit gemischter Flora negativ.

Sowohl eine kurz zurückliegende Auslandsreise als auch Antibiotika-Einnahme waren unabhängige, signifikante Risikofaktoren für eine Infektion. Eine Abhängigkeit vom besuchten Land oder vom Antibiotikum-Typ war nicht erkennbar.

Zehn von 16 Patienten hatten eine positive Kultur. In allen Fällen fanden sich

Eine vorausgegangene internationale Reise und Antibiotika-Anwendung erwiesen sich als unabhängige Risikofaktoren für Infektion nach TRUS-geleiteter Prostatabiopsie.

Da multiresistente *E. coli* als vorherrschender Verursacher von infektionsbedingten Komplikationen nach einer Prostatabiopsie identifiziert wurden, sollte bei Anzeichen einer Infektion unverzüglich aggressiv behandelt werden.

multiresistente *Escherichia coli*. Die Stämme waren durchweg resistent gegenüber Ciprofloxacin und Amoxicillin – einige Stämme auch gegenüber Gentamicin.

Red. ◀

Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, et al. 2012. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int.* 109:1781-1785.

Harnwegsinfektion bei Männern

Über Art und antibiotische Suszeptibilität der Uropathogene, die bei Männern unterschiedlicher Altersstufen Harnwegsinfekte hervorrufen, ist weniger bekannt als vergleichsweise bei Frauen. Eine diesbezügliche Untersuchung wurde bei Patienten durchgeführt, die sich aufgrund einer unkomplizierten Harnwegsinfektion in eine Arztpraxis begeben hatten.

Die bevölkerungsbasierte Untersuchung wurde mit 422 Männern im Alter von 18 bis 104 Jahren (im Mittel 58 Jahre) durchgeführt. Die Patienten hatten sich aufgrund von Beschwerden einer unkomplizierten Harnwegsinfektion in eine Allgemeinarztpraxis begeben. Als Harnwegsinfektion wurde eine Besiedlung

mit mehr als tausend kolonieformenden Einheiten pro ml definiert. Es wurden die Ätiologie der Infektion, die antibiotische Suszeptibilität der Keime und die Behandlungsstrategien des Allgemeinarztes registriert.

Positive Urinkulturen hatten 236 Patienten. Hierbei wurde eine Zunahme mit steigendem Alter registriert. Am häufigsten wurde *Escherichia coli* (48 %), gefolgt von anderen Enterobakterien (24 %) und Enterokokken (9 %) isoliert. *Pseudomonas aeruginosa* wurde häufiger bei älteren Patienten isoliert. Die Suszeptibilität von *E. coli* gegenüber Amoxicillin betrug 75 % und gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure 100 %. Für Nitrofurantoin und Fluorchinolone wurde bei *E. coli* eine Suszeptibilität von jeweils 97 % ermittelt.

Antibiotika-Therapie erhielten 253 Patienten (60 %). Hierbei nahmen Fluorchinolone (33 %) die Spitzenposition ein. Jeder vierte Patient erhielt Trimethoprim-

In Allgemeinarztpraxen wurden bei Männern mit Harntraktinfektion am häufigsten *E. coli* gefolgt von anderen gram-negativen Keimen isoliert.

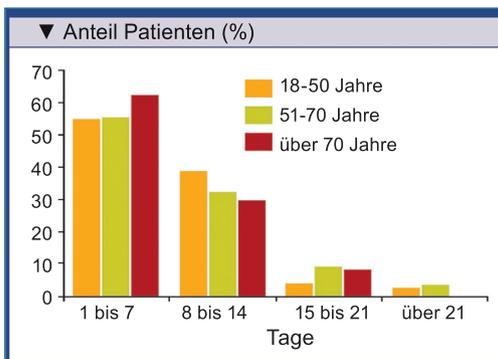
Die Suszeptibilitätsraten gegenüber Antibiotika scheinen bei Harnwegsinfektionen beim Mann ähnlich zu sein wie die bei Frauen.

Sulfamethoxazol, Nitrofurantoin und Amoxicillin-Clavulansäure wurde in 16 % bzw. 11 % der Fälle verordnet. Bei 71 % der mit Antibiotika behandelten Männer lag eine positive Urinkultur vor. Von den Patienten mit positivem Nitrit-Test erhielten 102 eine Antibiotika-Therapie und bei den Patienten mit negativem Nitrit-Test waren es 113.

Die Antibiotika-Behandlung dauerte in 44 % der Fälle sechs bis sieben Tage. Die Spannweite betrug allerdings drei bis über 21 Tage. Es wurde keine Korrelation zwischen der Dauer der Antibiotika-Therapie und dem Alter der Patienten ermittelt (Abb.).

Red. ◀

Koeijers JJ, Verbon A, Kessels AGH, et al. 2010. Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. *Urology* 76:336-340.



Unterschiedliche Dauer einer Antibiotika-Therapie bei Patienten verschiedener Altersstufen mit Harnwegsinfekt (Koeijers JJ, et al. 2010).

Akute *Escherichia-coli*-Prostatitis bei jungen Männern

Junge Männer mit einer Infektion des unteren Harntrakts weisen zumeist keine anatomischen und funktionellen Anomalitäten des Harntrakts auf. Vielfach kommt es zur Diagnose „akute bakterielle Prostatitis“ (National Institutes of Health [NIH] Kategorie I). Bei solchen Patienten wurden Faktoren bakterieller Virulenz, antimikrobieller Resistenz und das klinische Ergebnis analysiert.

Nach NIH-Klassifikation weisen Patienten mit akuter bakterieller Prostatitis akute Symptome einer Infektion des Harntrakts einschließlich häufiges Harnlassen und Dysurie auf. Bei einigen Patienten kommt es zu Anzeichen einer systemischen Infektion.

E.-coli-Isolate von ansonsten gesunden jungen Männern (n=18) ohne funktioneller oder anatomischer Beeinträchtigung des Harntrakts wurden hinsichtlich Virulenz-assoziiierter Gene, der phyloge-

netischen Gruppierung und der antibiotischen Resistenz getestet.

Die isolierten *E. coli* wurden den phylogenetischen Gruppen B2 (13 Stämme) und D (5 Stämme) zugeordnet. Diese Linien enthalten typischerweise uropathogene *E. coli* (UPEC) und extraintestinale pathogene *E. coli* (ExPEC).

Es wurde eine bedeutsame Anhäufung von Virulenz-Genen analysiert (hly, cdt, clb, pap, sfa/foc, fyuA, iron, kpsMT(II) und traT). Alle 18 Patienten sprachen auf

Die analysierten Stämme von *Escherichia coli* gehörten zu einer Untergruppe hochvirulenter Varianten.

Trotz der erstaunlichen Anhäufung bakterieller Virulenzfaktoren zeigten die aus ansonsten gesunden jungen Männern isolierten Prostatitis-Stämme von *E. coli* nur minimale antimikrobielle Resistenz gegenüber Standardantibiotika.

die antimikrobielle Therapie (Levofloxacin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol) an. In zwei Fällen war eine Langzeitbehandlung erforderlich.

Red. ◀

Krieger JN, Dobrindt U, Riley DE, Oswald E, 2011. Acute *Escherichia coli* prostatitis in previously healthy young men: bacterial virulence factors, antimicrobial resistance, and clinical outcomes. *Urology* 77:1420-1425.

Adipositas: Risiko für Harnwegsinfektion?

Adipositas prädestiniert Männer wie auch Frauen für eine Reihe urologischer Krankheiten wie Sexualstörungen, Infertilität, Inkontinenz und Nephrolithiasis. Zudem wird ein Zusammenhang von Adipositas und Harntraktinfektion vermutet. Ein solcher konnte aber bislang aufgrund zum Teil widersprüchlicher Ergebnisse nicht hinreichend belegt werden. Aktuell wurde die Verbindung von Adipositas nach BMI-Kategorien stratifiziert mit Harnwegsinfektion und mit Pyelonephritis analysiert.

Nach Daten aus den USA haben die ambulante Versorgung von Männern mit Harnwegsinfektion und die damit verbundenen Gesundheitskosten im letzten Jahrzehnt erheblich zugenommen.

Aus der Datenbank eines privaten Versicherers entstammten die Angaben zum BMI von 95 598 Personen. Darunter waren die von 41 026 Männern. Männer und Frauen mit den Diagnosen Harnwegsinfektion oder Pyelonephritis wurden über den ICD-9-Schlüssel identifiziert.

Im gesamten Studienkollektiv fanden sich bei 13 % der Männer und Frauen eine Harnwegsinfektion und bei 0,84 % eine Pyelonephritis. Die Wahrscheinlichkeit einer

Harnwegsinfektion war bei Frauen 4,2 Mal und bei Pyelonephritis 3,6 Mal höher als bei Männern.

Bei adipösen Männern ($\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) war das Risiko einer Harnwegsinfektion bei Stratifizierung des BMI in Fünferschritten in allen Kategorien gegenüber Männern mit einem $\text{BMI} < 30,0 \text{ kg/m}^2$ signifikant erhöht. Für Frauen ergab sich hingegen bei morbidem Adipositas mit einem $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ keine Signifikanz. Bei adipösen Männern war das Risiko für Harnwegsinfektion deutlicher ausgeprägt als bei adipösen Frauen.

Für Pyelonephritis bestand insgesamt eine Assoziation mit Adipositas. Dieser Zusammenhang war sowohl bei Männern als auch bei Frauen nicht durchge-

Ein erhöhter BMI stand im Zusammenhang mit erhöhten Risiken für Harnwegsinfektion und für Pyelonephritis.

Die Ergebnisse können insbesondere für Ärzte hilfreich sein, die sich mit der Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten „abmühen“. Anhand der Querschnittsstudie lässt sich allerdings nur die statistische Assoziation von Adipositas und Harnwegsinfektion herstellen, nicht aber ein kausaler Zusammenhang. Es bleibt zu untersuchen, inwieweit das Risiko für Harnwegsinfektion durch Gewichtsreduktion verringert werden kann.

hend in allen BMI-Kategorien signifikant. Red. ◀

Semins MJ, Shore AD, Makary MA, et al. 2012. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology* 79:266-269.

Anzeige

Helicobacter pylori IgA in der Samenflüssigkeit infertiler Männer mit Asthenozoospermie

Helicobacter pylori kolonisiert den Magen und steht im Zusammenhang mit einer Reihe von Krankheiten wie akuter oder chronischer Gastritis, Magengeschwür und Magenkrebs. Andererseits wurden *H. pylori*-Infektionen auch im Zusammengang mit nicht-gastrointestinalen Krankheiten berichtet. Unter anderem wurde darauf hingewiesen, dass eine Infektion mit *H. pylori* sowohl bei Männern als auch bei Frauen im Zusammenhang mit Fertilitätsproblemen gehäuft auftritt. Insbesondere die Infektion mit Stämmen, die das cytotoxin-associated gene A protein (CagA) exprimieren, wurden mit eingeschränkter Fertilität beim Mann immotilen und nicht lebensfähigen Spermien in Verbindung gebracht. Aktuell wurden bei infertilen Männern mit Asthenozoospermie und erhöhtem *H. pylori* IgA-Gehalt in der Samenflüssigkeit Effekte einer antibiotischen Behandlung auf die Spermienqualität untersucht.

Bei 223 infertilen Patienten mit Asthenozoospermie wurde neben den üblichen Untersuchungen und der Samenanalyse der Gehalt an *H. pylori* IgA-Antikörpern in der Samenflüssigkeit bestimmt. Männer mit hohem *H. pylori* IgA-Gehalt unterzogen sich einer Dreifachtherapie mit Omeprazol 20 mg, Trindazol 500 mg und Clarithromycin 250 mg zweimal täglich für zwei Wochen.

Ein erhöhter Gehalt an *H. pylori* IgA-Antikörpern in der Samenflüssigkeit wurde bei 22 Männern (9,9 %) festgestellt. Bei ihnen verringerten sich die IgA-Antikörper unter der antimikrobiellen Behandlung um zwei Drittel. Zugleich verbesserte sich die progressive wie auch nicht progressive Spermienmotilität deutlich, und der Anteil normaler Spermienformen nahm signifikant zu. *Red.* ◀

Bei infertilen Männern mit erhöhtem IgA-Gehalt gegen *H. pylori* in der Samenflüssigkeit war die Motilität der Spermien nach antimikrobieller Behandlung signifikant verbessert.

Auch wenn der Vergleich zwischen *H. pylori* IgA in der Samenflüssigkeit mit der im Serum, sowie Parallelbestimmungen bei Patienten mit normal motilen Spermien ausgelassen wurden, liefert die Studie dennoch gute Anhaltspunkte für einen Faktor, der bei der Ursachenabklärung von Asthenozoospermie nicht außer Acht gelassen werden sollte. Ferner ist aber auch zu bedenken, dass die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion in entwickelten Ländern geringer sein dürfte als im Studienland Ägypten.

El-Garem Y, El-Sawy M, Mostafa T, 2014. Seminal Helicobacter pylori treatment improves sperm motility in infertile asthenozoospermic men. *Urology* 84:1347-1350.

Nykturie – ein Hinweis auf eine nicht diagnostizierte schlafbezogene Atemstörung?

Nykturie wird mit der Schlafmedizin zugehörigen Ursachen in Verbindung gebracht. Schlafbezogene Atemstörungen umfassen eine Gruppe chronischer Erkrankungen, bei denen es im Schlaf zu Atempausen oder zu einer relevanten Verschlechterung der Atmung kommt. Ob diese Schlafkrankheiten mit Nykturie und/oder Blasenentleerungssymptomen assoziiert sind, wurde untersucht.

In der Querschnittsstudie wurden bei Patienten einer urologischen Veteranklinik (Boston) Blasenentleerungssymptome und Schlafqualität bewertet. Zur Erfassung dienten der 8-Punkte-Fragebogen des International Prostate Symptom Score (IPSS), der eng mit Nykturie korreliert, und der 10-Punkte-Schlaffragebogen (Berlin-Fragebogen).

Die Auswertung von 618 in die Analyse einbezogenen Fragebögen ergaben in 403 Fällen (65 %) einen Nykturie-Score ≥ 2 und bei 302 Patienten ein positives Ergebnis im Berlin-Fragebogen. Von den Patienten mit einem Nykturie-Score ≥ 2 hatten 221 (55 %) auch eine zugrunde liegende Schlafstörung (positiver Berlin-Score).

Patienten, deren Ergebnis des Berlin-Fragebogens positiv auf obstruktive Schlafapnoe hinwies, waren gegenüber denen mit negativem Ergebnis signifikant jünger (66,2 vs. 69,7 Jahre), hatten einen höheren Body Mass Index (BMI, 31,5 vs. 27,0 kg/m²) und hatten mit größerer Wahrscheinlichkeit Hypertonie, Diabetes mellitus oder einen höheren Gesamt-IPSS-Score (14,4 vs. 10,7). Letzteres beruhte auf allen IPSS-Komponenten: Restharngefühl (1,87 vs. 1,54), häufiger Harndrang 2,84 vs. 2,03, Harnstottern (1,87 vs. 1,54), Drangsymptomatik (2,26 vs. 1,42), Häufigkeit nächtlicher Miktionen (2,38 vs. 2,04), schwacher Strahl (1,91 vs. 1,47), Pressen (1,08 vs. 0,75) und Leidensdruck (3,36 vs. 2,38).

Nykturie und andere Blasenentleerungssymptome wie erhöhte Miktionsfrequenz sind Prädiktoren eines positiven Berlin-Fragebogenergebnisses und vice versa.

Die Anwendung des Berlin-Fragebogens in der urologischen Praxis insbesondere bei Patienten mit therapieresistenten Blasenentleerungssymptomen wird befürwortet.

Der BMI, Hypertonie, häufige Miktions- und Nykturie waren in der multivariablen Analyse unabhängige Prädiktoren eines positiven Berlin-Score. Die diesbezüglichen Cutoff-Scores für Miktionshäufigkeit und Nykturie waren ≥ 3 bzw. ≥ 2 . Umgekehrt war ein positiver Berlin-Score ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für Nykturie. *Red.* ◀

Rai A, Nimeh T, Sood A, et al. 2015. Could nocturia be an indicator of an undiagnosed sleep disorder in male veterans? *Urology* 85:641-647.

Nephrolithiasis

Was zeichnet Bildner reiner Harnsäuresteine aus?

Bei nicht obstruierenden Harnsäure-Konkrementen kann die Chemolyse in mehr als 70 % der Fälle erfolgreich sein. Allerdings basiert der Entschluss, versuchsweise mittels Chemolitholyse anstatt mit endoskopischer Steinentfernung vorzugehen, häufig auf einer indirekten Vorhersage der Steinzusammensetzung. Das ist insofern von Belang, als das metabolische Syndrom gemeinsamer Risikofaktor eines erhöhten Anästhesie-Risikos und der Harnsäure-Steinbildung ist. Es sollten anhand der 24-h-Urinalyse Risikofaktoren analysiert werden (sofern vorhanden) die Steinpatienten dazu prädestinieren, Steine mit einer großen Harnsäurekomponente bzw. reine Harnsäuresteine zu bilden.

Für die Analyse wurden aus der Nephrolithiasis-Datenbank der Cleveland Clinic in Cleveland, Patienten mit Harnsäure-Anteilen in ihren Steinen identifiziert, bei denen zugleich aus dreimonatiger Nähe zur Steinanalyse ein 24-h-Risikoprofil vorlag.

Die Analyse wurde anhand der Daten von 308 Steinpatienten (65 % männlich, mittleres Alter: 57 ± 12 Jahre) durchgeführt. In 91 Fällen lagen reine Harnsäuresteine vor. Harnsäurekomponenten von 60–90 %, 30–50 % und 10–20 % waren

bei 55, 12 bzw. 150 Patienten analysiert worden. Bei den nicht reinen Harnsäuresteinen war Kalziumoxalat die häufigste sekundäre Komponente.

Der mittlere pH-Wert des Urins betrug bei Patienten mit reinen Harnsäuresteinen $5,62 \pm 0,62$ und bei 60 bis 90 % Harnsäureanteil $5,63 \pm 0,72$. Er war damit jeweils signifikant niedriger als bei Patienten, deren Steine nur zu 10 bis 20 % aus Harnsäure bestanden ($5,89 \pm 0,79$). Lagen reine Harnsäuresteine oder solche mit hohem Harnsäureanteil vor, waren deutlich höhere

Patienten mit reinen Harnsäuresteinen waren älter, schwergewichtiger und hatten einen höheren Serum-Harnsäurespiegel sowie einen niedrigeren Harn-pH-Wert als die Patienten mit einer gemischten Steinzusammensetzung.

Ob allerdings allein anhand metabolischer und demographischer Daten die prozentuale Zusammensetzung von Harnsäuresteinen vorhergesagt werden kann, bleibt unklar.

Serum-Harnsäurespiegel bestimmt worden als bei Steinem mit geringer Harnsäurekomponente. Keine signifikanten Unterschiede bestanden hingegen bezüglich der mittleren Harnsäurespiegel im Urin, des Harnvolumens, sowie der Na^+ -, Ca^{2+} -, Oxalat- und Zitratspiegel. Red ◀

Reichard C, Gill BC, Sarkissian C, et al. 2015. 100% uric acid stone formers: what makes them different? Urology 85:296-298.

Antimikrobielle Resistenzmuster in Fällen steinbedingter obstruktiver Pyelonephritis

Steinbedingte obstruktive Pyelonephritis stellt aufgrund des Risikos für Urosepsis und damit verbundener Folgen einen urologischen Notfall dar. Die obligatorisch unverzügliche Gabe empirischer Breitspektrum-Antibiotika soll verbreitete Uropathogene abdecken, die jedoch durch vermehrte Resistenzbildung zunehmend Sorge bereiten. Anhand einer retrospektiven Auswertung der Krankenberichte von Patienten mit obstruierenden Harnleitersteinen und Fieber wurden lokale antimikrobielle Resistenzmuster charakterisiert.

Die Patienten ($n=65$) waren an einer der New York University of Medicine angegliederten öffentlichen oder Privatklinik – zwischen 2004 und 2011 aufgrund obstruierender Harnleitersteine von demselben Ärzteteam ureterskopisch behandelt worden. Die Resistenzraten gegenüber verschiedenen Antibiotika in zwei sich sozioökonomisch unterscheidenden Bevölkerungsschichten wurden verglichen.

In 35 Fällen (54 %) war die Urinkultur positiv ausgefallen. Bei vier der Patienten lag eine Infektion mit zwei Uropathogenen vor, und zwei Patienten hatten fungale Keime. Die Ergebnisse der Kulturen mit Spontanurin und dem bei der Dekom-

pression erhaltenen Urin unterschieden sich in 25 % der Fälle. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Kulturergebnisses war bei Patienten mit schwerer Pyurie, bei weiblichem Geschlecht und bei Vorliegen distaler obstruierender Steine am größten.

Die bakteriellen Uropathogene waren in 30 Fällen gram-negative Stäbchen – am häufigsten *Escherichia coli*. Von acht gram-positiven Kokken waren fünf *Enterococcus* spp. Die Resistenzraten für *E. coli* lagen im öffentlichen Krankenhaus durchweg über denen, die im Antibiotogramm des Hauses angegeben sind (Ausnahme Amikacin), während das in der Privatklinik umgekehrt war.

Antimikrobielle Resistenzen machen die Auswahl einer empirischen antibiotischen Behandlung bei Patienten mit steinbedingter obstruktiver Pyelonephritis zur Herausforderung.

Es wird empfohlen, die empirische Antibiotikatherapie an örtlichen Antibiotogrammen zu orientieren – auch wenn diese häufig noch unzulänglich sind. Bei Patienten mit unterprivilegiertem sozioökonomischen Status wird von den Untersuchern Non-Compliance bei der Medikamenteneinnahme mit erhöhtem Risiko für Resistenzbildungen thematisiert.

Die antimikrobiellen Resistenzraten waren bei Patienten mit komplizierter Harnwegsinfektion im öffentlichen Krankenhaus deutlich höher als bei denen in der Privatklinik (z.B. Fluorchinolone 85 % vs. 12 %). Red. ◀

Marien T, Mass AY, Shah O, 2015. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones. Urology 85:64-68.

Perioperative Ergebnisse der robotischen und laparoskopischen einfachen Prostatektomie

Die offene, „einfache“ Prostatektomie gilt nach wie vor als Standard-Behandlung der Blasenauflassobstruktion (BOO) aufgrund benigner Prostatavergrößerung (BPE). Andererseits werden bei BOO/BPE im Hinblick auf eine Verringerung perioperativer Komplikationen und der Verweildauer im Krankenhaus zunehmend alternative minimal-invasive Methoden wie transurethrale, Laser-basierte Enukleation der Prostata und laparoskopische/Roboter-assistierte Operationsverfahren angewandt. Letztere Techniken zur minimal-invasiven einfachen Prostatektomie wurden aktuell in einer multi-zentrischen Analyse hinsichtlich ihrer perioperativen Ergebnisse analysiert.

Die retrospektive Analyse umfasst Daten von insgesamt 1 330 aufeinander folgenden Patienten aus 23 Zentren in Europa, Südamerika und Nordamerika, die sich zwischen 2000 und 2014 einer laparoskopischen einfachen Prostatektomie (LEP, n=843) oder Roboter-assistierte einfachen Prostatektomie (RAEP, n=487) unterzogen haben. Seit in den beteiligten Zentren ab 2008 die ersten RAEP durchgeführt worden sind, hat sich deren Anteil enorm erhöht (Abb.).

Die Patienten wiesen präoperativ eine maximale Harnflussrate (Q_{max}) von median 5 ml/s und einen International Prostate Symptom Score (IPSS) von median 23 auf. Für die Bewertung als günstiges Behandlungsergebnis mussten definitionsgemäß drei wesentliche Anforderungen („Trifecta“) erfüllt sein:

1. keine perioperativen Komplikationen,
2. postoperativer IPSS <8 und
3. postoperative Q_{max} >15 ml/s.

Bei der Roboter-assistierte Operation wurde zumeist ein transperinealer Zugang gewählt, während die laparoskopisch durchgeführten Eingriffe vorwiegend extraperitoneal erfolgten. Die Operationsdauer betrug median 100 Minuten, und der Blutverlust wurde mit 200 ml beurteilt. Bei einer kleinen Subgruppe der Patienten konnten bei dem minimal-invasiven Eingriff zugleich bestehende Blasenbeschwerden wie Harnsteine oder Divertikel mitbehandelt werden.

Während der Nachbeobachtungsphase von zwölf Monaten wurden signifikante Verbesserungen der medianen Q_{max} und des medianen IPSS beobachtet (Q_{max} : LEP, 5 ml/s → 22 ml/s, RAEP, 8 ml/s → 25 ml/s; IPSS: LEP, 24 → 5, RAEP, 23 → 7). Die

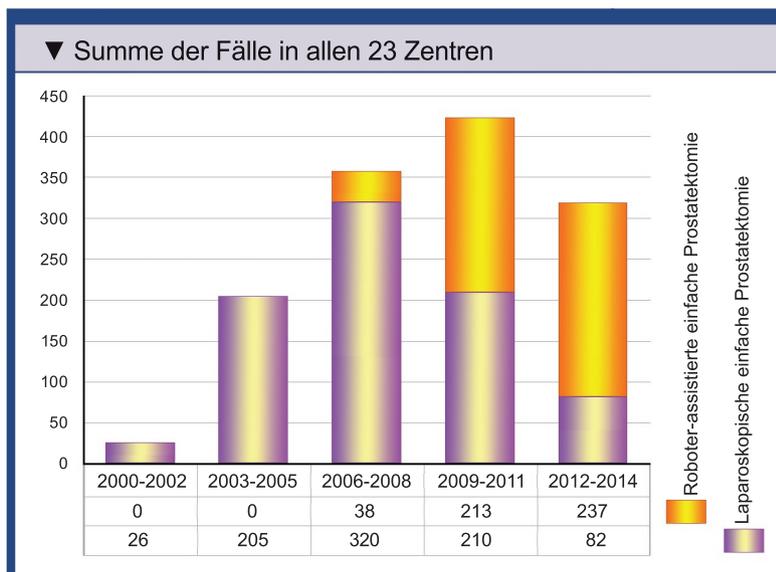
Die Analyse der bislang größten Fallserie minimal-invasiver einfacher Prostatektomien zur Behandlung einer Blasenauflassobstruktion aufgrund benigner Prostatavergrößerung bestätigt, dass die Verfahren an verschiedenen urologischen Einrichtungen effektiv und sicher durchgeführt werden können.

Beantwortung des Sexual Health Inventory for Men (SHIM)-Fragebogens durch die Patienten ergab keine signifikanten Veränderungen, so dass bei der minimal-invasiven einfachen Prostatektomie von Unbedenklichkeit für die Sexualfunktion ausgegangen werden kann.

Ferner sollten Faktoren ermittelt werden, die mit einem günstigen Operationsergebnis im Zusammenhang stehen. Hierbei waren in der multivariablen Analyse Alter, Body Mass Index, Prostatavolumen, Operationen in der Krankengeschichte wie auch die angewandte Technik (LEP oder RAEP) keine signifikanten Prädiktoren für ein günstiges „Trifecta“-Ergebnis. Als einzige signifikante Faktoren, die mit größerer Wahrscheinlichkeit mit einem günstigen Ergebnis assoziiert waren, wurden die Operationsdauer und der Blutverlust identifiziert. Darüber hinaus scheint die Erfahrung aus einer sehr hohen Anzahl ausgeführter minimal-invasiver Operationen, wie sie in einem der beteiligten Zentren vorlag, einen hochsignifikanten prädiktiven Wert zu haben.

Bei 2,2 % der Patienten trat intraoperativ eine Komplikation auf (LEP: 1,7 % vs. RAEP: 3,2 %). In allen Fällen waren die Ereignisse von geringer Schwere (Clavien 1-2). Die Rate an postoperativen Komplikationen belief sich auf 10,6 % (LEP: 7,1 % vs. RAEP: 16,6 %). Auch diese unerwünschten Ereignisse waren überwiegend leichter Natur. In einem Fall kam es bei RAEP zu einer inkarzerierten Hernie, zu Sepsis, Multiorganversagen und Tod.

Red. ◀



Autorino R, Zargar H, Mariano MB, et al. 2014. Perioperative outcomes of robotic and laparoscopic simple prostatectomy: a European-American multi-institutional analysis. J Urol 192:843-849.

Pathophysiologische Mechanismen bei Patienten mit nächtlicher Polyurie

Nächtliche Polyurie (NP) ist bei Erwachsenen eine wesentliche Ursache für Nykturie. Die Diagnose der NP kann anhand eines Blasentagebuchs gestellt werden. Durch Hinzuziehen eines Nierenfunktionsprofils, mit dem die Kapazität zur Konzentration des Urins und die Fähigkeit, gelöste Substanzen (Solute) zurückzuhalten, analysiert wird, lässt sich die Pathophysiologie der NP beim einzelnen Patienten spezifizieren. Das ermöglicht unter Umständen eine individuelle Behandlung. Hierzu wurde der zirkadiane Rhythmus für die Wasserdialyse und die Solutdialyse bei Patienten mit und ohne NP bestimmt.

Die rekrutierten 112 Patienten (mittleres Alter 57 [18–85] Jahre; 59 % Männer) führten ein 72-h-Blasentagebuch, anhand dessen sie einer Gruppe mit NP (n=77) oder einer Referenzgruppe ohne NP (n=35) zugeordnet wurden. Die Kategorisierung erfolgte nach einer modifizierten

NP-Definition der International Continenence Society (ICS). Danach hatten NP-Patienten bis zum Alter von 35 Jahren einen NP-Index (nächtliches/24h-Urinvolumen) >20 %, im Alter von 36 bis 64 Jahren einen NP-Index zwischen 20 % und 33 % und jene ab 65 Jahren einen NP-Index >33 %. Das Nierenfunktionsprofil wurde aus einer 24-h-Harnanalyse mit acht im Drei-Stunden-Abstand gesammelten Urinproben (U1 bis U8) separat für die Diureserate, die Osmolalität sowie die Natrium-, Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen erstellt. Die erste Urinprobe wurde drei Stunden nach dem Aufwachen und dem ersten Morgenurin zwischen 9:00 und 11:00 h morgens erhalten.

Der Vergleich zwischen Referenz- und NP-Gruppe ergab signifikante Unterschiede zur Nachtzeit. Nur in der Referenz-Gruppe sank die Diureserate während der Schlafenszeit signifikant ab. Früh in der Nacht (U6: 12-2 h) wurde bei den NP-Patienten eine gegenüber denen der Referenzgruppe deutlich höhere freie Wasserclearance (FWC) und eine niedrigere Osmolalität ermittelt. Die Natrium-Clearance blieb bei den NP-Patienten in der Nacht anhaltend hoch (Abb. 1). Keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigte die Harnstoff-Clearance.

Zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne NP anhand pathophysiologischer Charakteristika wurden Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen durchgeführt. Als Cutoff-Werte für FWC und Natrium-Clearance dienten die charakteristischen Proben zur Nachtzeit (FWC

Nächtlicher Polyurie liegt entweder eine Wasserdialyse, eine Solutdialyse oder vielfach auch eine Mischform beider Mechanismen zugrunde. Die Wasserdialyse wird durch die freie Wasserclearance und die niedrige Osmolalität bei Nacht charakterisiert, während die erhöhte Natrium-Clearance als treibende Kraft der Solutdialyse fungiert.

Anhand von acht über 24 Stunden verteilten Urinproben kann ein Nierenfunktionsprofil erstellt werden, anhand dessen sich die mit nächtlicher Polyurie assoziierten pathophysiologischen Mechanismen differenzieren und zeitlich eingrenzen lassen. In Ergänzung zum Blasentagebuch ist der Test geeignet, die jeweilige Fehlregulation bei nächtlicher Polyurie zu diagnostizieren.

[U6]: -0,85 ml/min; Na⁺-Clearance [U7]: 0,65 ml/min). Hierbei ergab die AUC (Area under curve) für die FWC von 65 % und für die Natrium-Clearance 72 %. Während in der NP-Gruppe nur auf 12 % der Patienten keine der pathophysiologischen Mechanismen zutrif, waren es in der Referenzgruppe 43 % (Abb. 2A).

Zum Vergleich diente eine Definition für NP, die auf einer nächtlichen Urinproduktion >90 ml basiert. Hierbei ergab die ROC-Analyse bei 76 Patienten keine NP und bei 36 das Vorliegen einer NP. Die AUC betrug für die FWC (U6: 12-2) 64 % bei einem Cut-off-Wert von -0,65 ml/min (Sensitivität 71 %, Spezifität 62 %). Für die nächtliche Natrium-Clearance (U7: 3-5 h) betrug die AUC bei einem Cutoff-Wert von 0,77 ml/min 67 % (Sensitivität und Spezifität je 60 %). Anhand der Cut-off-Werte wurde NP in 34 % der Fälle der FWC allein, in 23 % der Fälle allein der Natrium-Clearance und in 37 % der Kombination beider zugeschrieben (Abb. 2B).

Red. ◀

Goessaert A-S, Krott L, Hoebeke P, et al. 2015. Diagnosing the pathophysiologic mechanisms of nocturnal polyuria. Eur Urol 67:283-288.

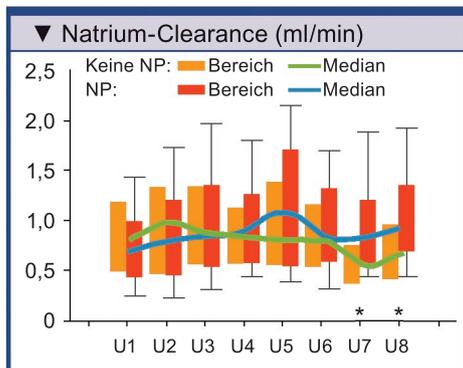


Abb. 1: Urinproben tagsüber (U1) 9:00–11:00, (U2) 12:00–2:00, (U3) 3:00–5:00, (U4) 6:00–8:00, (U5) 9:00–11:00; nächtlich (U6) 12:00–2:00, (U7) 3:00–5:00, (U8) 6:00–8:00.

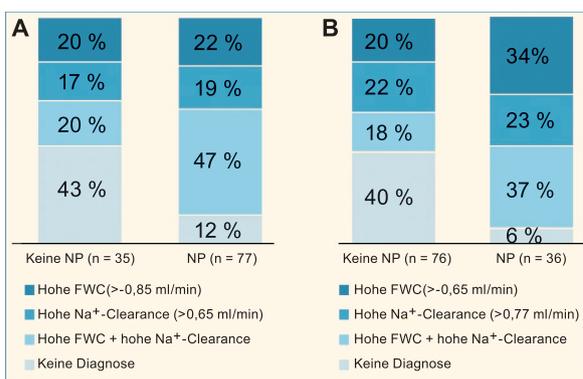


Abb. 2: Verteilung der pathologischen Mechanismen, die der nächtlichen Polyurie (NP) zugrunde liegen: (A) NP-Definition: AP-Index >20 % – 33 %; (B) NP-Definition: nächtliche Urinproduktion >90 ml/h; FWC = freie Wasserclearance.

Sternfrüchte sind eine tödliche Gefahr für Nierenkranke!

Die Sternfrucht – auch Karambole oder Karambola genannt – ist eine tropische Bereicherung unseres Speiseplans. Die Sternfrucht hat ein gurkenähnliches Aussehen und besteht aus fünf Lamellen, die längs des Fruchtkörpers angeordnet sind. Sternfrüchte, die dünn und quer in Scheiben geschnitten werden, ergeben sehr dekorative Obst-Sterne, die beim Garnieren von Eis, Desserts, Salaten und Cocktails immer häufiger Verwendung finden. Sie haben eine feste Hülle und ein gelbliches durchscheinendes Fruchtfleisch.

Obst ist gesund, denkt sich der Mensch, und in gewissem Sinne stimmt dies ja auch: Die süß-säuerlich schmeckenden Fruchtstücke enthalten einen hohen Anteil an Vitamin A und C sowie Calcium und Eisen.

Caramboxin: Das süße Gift

Über die Jahre wurde aber immer wieder von schweren Vergiftungsercheinungen nach dem Genuss der Karambolescheibchen berichtet: Die Beschwerden reichen von hartnäckigem mehr oder weniger starkem Schluckauf bis zu heftigem Erbrechen. Bis-

weilen werden Kraftlosigkeit, Sehstörungen und geistige Verwirrung mit großer Angst und Unruhe bemerkt. Im schlimmsten Falle treten lang andauernde epileptische Krampfanfälle bis hin zum Koma auf. Auch Todesfälle werden immer wieder berichtet. Bisher war allerdings unklar, was zu diesen gefährlichen Nebenwirkungen führte. Auffällig war lediglich, dass gerade Nierenkranke und Dialyse-Patienten von solchen Symptomen betroffen waren.

In der Sternfrucht wurde mittlerweile der Stoff Caramboxin gefunden, der für diese sehr gefährliche Wirkung auf Nierenkranke verantwortlich gemacht wird. Es handelt sich um ein starkes Nervengift, welches bei gesunden Menschen über die Niere unschädlich gemacht wird. Verfügt der Mensch nicht mehr über eine ausreichende Entgiftungsfunktion der Niere, können sogar Todesfälle bereits im Zusammenhang mit in geringen Mengen verzehrten Sternfruchtstücken auftreten. Retten kann den Betroffenen nur eine sehr schnell durchgeführte Blutwäsche, wenn ein Zusammenhang der Beschwerden mit dem Genuss von Sternfrüchten er-

kannt und berücksichtigt worden ist. Das Fatale an der Situation ist eben, dass gesunde Menschen dieses Nervengift problemlos über ihre Nieren entgiften können und überhaupt keine Probleme bekommen. Deswegen fehlt den behandelnden Ärzten oft ein entscheidender Hinweis.

Für die meisten Menschen sind Sternfrüchte eine willkommene Obstbeilage und werden mangels Aufklärung nicht als gefährliches Lebensmittel eingestuft.

Eine Gefahr nicht nur für Nierenkranke

Sternfrüchte können durch eine erhebliche Hemmung mehrerer Enzyme in der Leber die Wirkung etlicher Medikamente verlängern und deren Entgiftung verzögern. Im Tierversuch wurde sogar eine bis zum heutigen Zeitpunkt nicht weiter erforschte Beeinträchtigung der Herzfunktion beobachtet. Herzranke und Patienten, die zum Beispiel blutdruck- oder fett-senkende Medikamente einnehmen, sollten deswegen sehr vorsichtig mit dieser Frucht umgehen. Da aber sehr viele Menschen von diesem Problem betroffen sind, sollte jeder, der Medikamente einnimmt, sehr vorsichtig mit dieser leckeren Frucht umgehen. In einigen Feinkostläden wird mittlerweile auch der Saft der Karambolefrucht als Leckerei angeboten. Dieser ist wegen der „größeren Einmaldosis“ natürlich noch viel gefährlicher als die meist kleinere Portion an frischen Fruchtscheiben im Obstsalat oder als Dekoration. ◀

Verfasser: Dr. med. Heribert Schorn, Urologische Praxis Kornmarkt 9, 37073 Göttingen.



Die Sternfrucht (*Averrhoa carambola*), auch Karambole oder Karambola genannt, stammt aus Südostasien, wird jedoch in den Tropen und Subtropen weltweit kultiviert. Die Sternfrüchte wachsen an Bäumen, die bis zu 10 Meter hoch werden können. Die Früchte sind 8 bis 13 cm lange Beeren mit einem Durchmesser von 5 bis 6 cm. Sie sind eiförmig und deutlich der Länge nach in fünf Rippen und Rinnen unterteilt. Das Fruchtfleisch ist gelblich durchscheinend und schwach säuerlich bis süß. Die Früchte bestehen zu 89–90 % aus Wasser und haben einen hohen Anteil an Vitamin A und C sowie Calcium und Eisen. In der chinesischen Medizin wird die zerstoßene Frucht als Wundheilmittel verwendet, der Saft soll fiebersenkend und vor allem durstlöschend sein.



Dr. med.
Heribert Schorn
(Göttingen)

Praktisches Arbeitsrecht für Urologen – Teil I

Redaktion: Niedergelassene Urologen müssen sich neben ihrer ärztlichen Tätigkeit zwangsläufig auch als Unternehmer und Arbeitgeber verstehen. Letzteres birgt so manche arbeitsrechtlichen Probleme, die wir heute im Gespräch mit Dr. jur. Frank A. Stebner erhellen und ihn nach Lösungen fragen wollen. Als Erstes fällt mir dazu das Bewerbungsgespräch ein. Was gibt es dabei zu beachten?

Dr. Stebner: Vor dem Bewerbungsgespräch steht noch das Stellenangebot, das so aufgesetzt werden muss, dass niemand wegen seines Geschlechtes, seines Alters, seiner Rasse, seiner Religion oder seiner Behinderung benachteiligt wird. Also sind neutrale Formulierungen erforderlich, ansonsten könnten durch den Anzeigentext ausgeschlossene potentielle Bewerber Schadensersatzansprüche nach dem Allgemeinen Gleichstellungsgesetz geltend machen.

Nun aber zum Bewerbungsgespräch selbst: Unzulässige Fragen sind zu vermeiden, da diese sowieso nicht wahrheitsgemäß beantwortet werden müssen, so z.B. nach Schwangerschaft und Familienplanung. Hat sich der Urologe nach dem persönlichen Gespräch für eine Absage des Bewerbers/der Bewerberin entschieden, sollte er darauf achten, keine Gründe für die Absage zu äußern, um Schwierigkeiten wie bei dem vorhergehenden Beispiel gar nicht erst entstehen zu lassen. Wie kann ein aus juristischer Sicht guter Text für die Ablehnung aussehen? Etwa folgendermaßen: „Vielen Dank für Ihre Bewerbung und Ihr Interesse an einer Mitarbeit in meiner Praxis. Auf mein Stellenangebot habe ich sehr viele Bewerbungen erhalten, sodass leider auch qualifizierte Bewerbungen ausscheiden müssen, wovon auch Ihre Bewerbung betroffen ist. Zu meiner Entlastung sende ich Ihnen Ihre Bewerbungsunterlagen wieder zurück (Anlage). Für Ihre Bewerbungen und Ihren weiteren Werdegang wünsche ich Ihnen alles Gute.“

Redaktion: Also reicht hier ein einfach gehaltener Text. Das sieht beim Arbeits-

vertrag sicherlich anders aus. Was empfehlen Sie hier?

Dr. Stebner: Als Erstes empfehle ich, wie gesetzlich vorgeschrieben, einen schriftlichen Arbeitsvertrag abzuschließen. Der Arbeitsvertrag erfüllt verschiedene Funktionen, unter anderem eine Dokumentationsfunktion, er soll aber auch durch gute faire Regelungen Streit verhindern. Gesetzlich ist übrigens festgelegt, dass Arbeitnehmer spätestens einen Monat nach Beginn des Arbeitsverhältnisses einen Arbeitsvertrag erhalten.

Redaktion: Was halten Sie von Musterarbeitsverträgen?

Dr. Stebner: Das klingt praktisch und einfach zu handhaben. Ich rate aber davon ab, solche Musterarbeitsverträge ungeprüft zu übernehmen. Jeder Urologe hat seine individuelle Praxis mit ihren Besonderheiten und Anforderungen, denen er gerecht werden möchte und auch sollte. Das beginnt schon mit der Vergütung. Gibt es neben dem vereinbarten monatlichen Gehalt weitere Vergünstigungen des Arbeitgebers wie z.B. Urlaubs- oder Weihnachtsgeld, oder möchte der Arzt Zuwendungen nach überdurchschnittlichen Leistungen des Arbeitnehmers vergeben? Dies sind Punkte, über die sich der Urologe vor Vertragsabschluss klar werden muss. Einmal vertraglich zugesicherte Vergünstigungen lassen sich nicht nachträglich einseitig zurücknehmen. Noch zu Musterverträgen: Weder die Ärztekammer noch diejenigen, die ins Internet Verträge einstellen, haften für deren juristische Korrektheit. Wenn es zum arbeitsrechtlichen Streit kommt, erweisen sich so vermeintlich billige Verträge manchmal als sehr teuer für den Verwender.

Redaktion: Welche Bereiche des Arbeitsvertrages sind noch wichtig zu überdenken, bevor der Vertrag geschlossen wird?

Dr. Stebner: Die Beschreibung des Arbeitsplatzes liegt mir noch am Herzen. Es sollte

keine genaue Festschreibung der Tätigkeiten erfolgen, sondern eher das Abstellen auf den erlernten Beruf der Medizinischen Fachangestellten. Sucht der Urologe beispielsweise eine Helferin für das Labor und führt nur diese Tätigkeit im Arbeitsvertrag auf, kann er sie später nicht einfach für andere

Arbeitsbereiche einteilen. Auch bei der Festlegung der Arbeitszeit sollte lediglich die wöchentliche Stundenzahl in den Vertrag aufgenommen werden, einfach um später flexibel zu sein, wenn z.B. Notdienste besetzt werden müssen oder nach Personalumstrukturierung ein anderer Dienstplan notwendig wird. Wichtig ist auch aufzunehmen, dass bereits am ersten Tag der Arbeitsunfähigkeit eine ärztliche (oder wenn gewünscht: vertragsärztliche) Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung vorzulegen ist. Der Hintergrund ist kein Misstrauen gegenüber der Angestellten, sondern eine Notwendigkeit aufgrund der Umlageversicherung nach dem Aufwendungsausgleichsgesetz. Der Arbeitgeber erhält dann ab dem ersten Krankheitstag einen finanziellen Ausgleich, wenn eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung vorgelegt werden kann.

Redaktion: Können Sie einige Stichworte nennen, die noch relevant sind, heute aber nicht mehr besprochen werden können?

Dr. Stebner: Gerne! Tarifverträge, Mindestlohn, Teilzeit, Elternzeit und die Beendigung des Arbeitsverhältnisses. Damit wären die wichtigsten Punkte rund um den Arbeitsvertrag zwischen Arzt und Mitarbeiter/in angesprochen und erläutert.

Redaktion: Mit diesen Themen möchten wir das Interview in der nächsten Ausgabe fortsetzen. Wir danken Ihnen heute für dieses Interview und freuen uns schon auf Ihren Teil II des praktischen Arbeitsrechtes für den Urologen. ◀



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

Osteoprotektion bei Prostatakrebs

Denosumab verzögert das Auftreten skelettbezogener Komplikationen

Patienten mit Prostatakrebs entwickeln häufig Knochenmetastasen, die mit Schmerzen und einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen. Durch häufigere wie auch verlängerte Krankenhausaufenthalte, die eingeschränkte Mobilität und Knochenschmerzen erleiden die Männer eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Bei der Vermeidung pathologischer Frakturen und weiterer skelettbezogener Komplikationen (SRE, Skeletal Related Events) wie der Notwendigkeit einer Radiatio aufgrund der Schmerzen, Operationen sowie vertebrealen Kompressionsyndromen hat sich der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab (XGEVA®) seit längerem bewährt und wird aufgrund seiner überlegenen Wirkung gegenüber Bisphosphonaten in den ESMO-Guidelines bevorzugt empfohlen. Im Vordergrund der Behandlung bei Knochenmetastasen steht eine effektive Osteoprotektion, über die renommierte Experten auf dem Satellitensymposium „Knochen brauchen Schutz – innovative Knochenprotektion für postmenopausale Frauen und Männer“ anlässlich des Osteologiekongresses am 13. März 2015 in Berlin sprachen.

Aktive Osteoprotektion ab der ersten Knochenmetastase

Bösartige sekundäre Knochentumoren treten bei fortgeschrittenem Prostatakrebs wie auch bei Mamma- und Lungenkarzinomen besonders häufig auf. Aufgrund der assoziierten hohen Morbidität können Skelettmetastasen auch das Überleben der Patienten negativ beeinflussen. Vorrangiges Ziel in der Behandlung bei Knochenmetastasen sollte die Verlängerung der symptomfreien Zeit und die Reduktion von Knochenschmerzen sein, plädierte Prof. Dr. Ingo J. Diel (Mannheim) in seinem Vortrag in Berlin.

Leitsymptom bei Knochenmetastasen sind die Knochenschmerzen. Durch einen frühzeitigen Einsatz von Denosumab lässt sich das Auftreten von Knochenschmerzen

und damit auch die Notwendigkeit einer Schmerztherapie hinauszögern. Diel plädierte für eine aktive Osteoprotektion mit dem Ziel, nicht nur das Überleben zu verlängern, sondern auch, dass Patienten möglichst wenig Zeit mit skelettalen Komplikationen leben müssen. Eine effektive Osteoprotektion bedeute die Morbidität zu senken, die symptomfreie Zeit und auch das Gesamtüberleben der Patienten deutlich zu verlängern, betonte Diel.

Wichtig für eine erfolgreiche Behandlung ist der frühzeitige Beginn der Therapie – schon ab der ersten Knochenmetastase, auch wenn der Patient zu diesem Zeitpunkt noch nicht symptomatisch ist – sowie die Kontinuität der Therapie, erklärte Diel. Die osteoprotektive Behandlung muss dabei über den gesamten Krankheitsverlauf anhaltend durchgeführt werden.

Unter der Denosumab-Therapie kann es unter anderem zu einer Verringerung des Kalzium-Blutspiegels kommen. Um einer möglichen Hypokalzämie vorzubeugen, wird in den Leitlinien eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D empfohlen.

Überlegenheit von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten

In der Prävention von SRE bei soliden Tumoren hat sich der humane monoklonale Antikörper Denosumab aufgrund hoher Affinität zum RANK-Liganden gegenüber dem Bisphosphonat Zoledronsäure als überlegen wirksam erwiesen. Der Vergleich zwischen Denosumab und Zoledronsäure ist in drei Head-to-Head-Studien, in die insgesamt mehr als 5 700 Patienten mit Knochenmetastasen eingeschlossen waren, vorgenommen worden. Die Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE wurde im Denosumab-Arm um 8,2 Monate signifikant hinausgezögert und eine verbesserte Prävention von SRE bei Patienten mit soliden Tumoren und Knochenmetastasen bewirkt. Das Risiko eines ersten oder nachfolgenden SRE war unter Denosumab im Vergleich zu Zoledronat um 18 % verringert. Das verschafft den Patien-

ten eine deutlich verlängerte beschwerdefreie Überlebensdauer. Ferner wurde dokumentiert, dass Denosumab die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von moderaten bis schweren Schmerzen verlängert. Folglich benötigen die Patienten insgesamt weniger Analgetika und insbesondere auch weniger stark wirksame Schmerzmittel. Der RANK-Ligand-Inhibitor hemmt außerdem bei verschiedenen Tumortypen die Schmerzprogression im Vergleich zum Bisphosphonat Zoledronsäure um 22 % und damit signifikant. „Das entspricht einem relevanten Erhalt der Lebensqualität“, betonte Diel.

Denosumab hat sich als klinisch wirksamer erwiesen, verursacht weniger Nebenwirkungen und ist zudem in der Anwendung deutlich unkomplizierter als Zoledronsäure. Der RANK-Ligand-Inhibitor ist daher als Basistherapeutikum bei der Osteoprotektion anzusehen.

Prostatakarzinom und Knochen-dichteverlust unter Hormonablation: Denosumab ist eine wirksame Behandlungsoption

Bei Prostatakrebs-Patienten kann der Arzt Denosumab auch zum Schutz vor Osteoporose verordnen, die als Folge einer Androgendeprivationsbehandlung auftreten kann. In diesem Zusammenhang ist durch Studien belegt, dass bei Patienten mit fortdauernder Hormonablation das Frakturrisiko signifikant ansteigt. Auch im Management eines durch Krebstherapien induzierten Knochenschwunds spielt Denosumab (in der 60-mg-Dosierung, Handelsname Prolia®) eine wichtige Rolle. Studiendaten belegen, dass sich mit dem RANK-Ligand-Inhibitor der Verlust an mineralisierter Knochenmasse unter Hormontherapien zumindest verhindern oder deutlich abschwächen lässt. Bei Prostatakarzinom-Patienten, die sich einer Androgen-Deprivationstherapie unterziehen mussten und ein erhöhtes Frakturrisiko hatten, kam es unter Denosumab auch zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte.

Red ◀

Quelle: Satellitensymposium „Knochen brauchen Schutz - innovative Knochenprotektion für postmenopausale Frauen und Männer“ im Rahmen des Osteologie-Kongresses am 13.03.2015 in Berlin. Veranstalter: Amgen GmbH.

EAU 2015

PREVAIL: Robuster Überlebensvorteil unter Enzalutamid in der OS-Update-Analyse

Im Rahmen der Late-Breaking-News-Session am letzten Tag der EAU-Jahrestagung in Madrid präsentierte Prof. Dr. Bertrand Tombal (Brüssel) die jüngsten Ergebnisse der PREVAIL-Studie – ein Update der Überlebensanalyse nach 784 Todesfällen. Diese zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil von vier Monaten für Enzalutamid im Vergleich zu Placebo – und das, obwohl viele Patienten zum Zeitpunkt der Update-Analyse bereits zusätzliche Therapien erhielten [1]. Das bestätigt Tombal zufolge die Robustheit der Ergebnisse der ersten Auswertung. Basis der von Beer et al. 2014 publizierten Ergebnisse der PREVAIL-Studie war eine Interimsanalyse nach 540 Todesfällen (Daten-Cut-off im September 2013) [2].

Weil der Vorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo bereits damals so deutlich war, wurde die Studie entblindet und die Ergebnisse als endgültig definiert. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten in den Enzalutamid-Arm wechseln. Nach 784 Todesfällen wurde jetzt ein Update der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) vorgenommen. Daten-Cut-off war im Juni 2014 [1].

Vorteil Enzalutamid: Plus vier Monate beim Gesamtüberleben

In der Interimsanalyse lag das mediane Überleben unter Placebo bei 30,2 Monaten (95%-

KI: 28,0 – noch nicht erreicht) und unter Enzalutamid bei 32,4 Monaten (95%-KI: 30,1 – noch nicht erreicht). In dem Update der OS-Analyse ist der Überlebensvorteil unter Enzalutamid auf vier Monate angewachsen: Die mediane Überlebenszeit unter Placebo betrug 31,3 Monate (95%-KI: 28,8 - 34,2) und 35,3 Monate (95%-KI: 32,2 – noch nicht erreicht) unter Enzalutamid. Die Hazard-Ratio (HR) lag bei 0,77 (95%-KI: 0,67-0,88). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0002$) [1].

Tombal, der europäische Leiter der PREVAIL-Studie, hob hervor, dass dieser signifikante Überlebensvorteil unter Enzalutamid erreicht werden konnte, obwohl zahlreiche Patienten zum Zeitpunkt der Update-Analyse bereits zusätzliche Therapien wie Docetaxel oder Abirateron bzw. seit der Entblindung auch im Placebo-Arm Enzalutamid erhielten.

Wie in der Interimsanalyse war auch in diesem Update der Überlebensvorteil unabhängig von ECOG-Status, Alter (über oder unter 75 Jahre), der geographischen Region oder der Tatsache, ob eine viszerale Erkrankung vorlag oder nicht. 26 % der Patienten, die seit Beginn der PREVAIL-Studie Enzalutamid erhalten hatten, waren im Juni 2014 immer noch unter der Therapie mit dem Androgenrezeptor-Signalweginhibitor.

Die positiven Ergebnisse beim OS-Update fügen sich nahtlos die anderen positiven Ergebnisse der PREVAIL-Studie ein [1, 2]:

- Zeit bis zur Chemotherapie: 28,0 (Enzalutamid) vs. 10,8 Monate (Placebo).
- Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS): noch nicht erreicht vs. 3,9 Monate
- Objektive Ansprechrates: 59 % vs. 5 %
- Ansprechen der Lebensqualität: 40 % vs. 23 %.

Häufigste Nebenwirkung unter Enzalutamid war Fatigue, die bei etwa einem Drittel der Patienten auftrat (35,6 % vs. 26 % unter Placebo) [1, 2].

In die globale Phase-3-Studie PREVAIL wurden 1 717 Männer mit progressivem mCRPC eingeschlossen. Die Patienten waren asymptomatisch oder zeigten einen mild symptomatischen Verlauf und hatten bisher noch keine zytotoxische Chemotherapie erhalten. Sie wurden randomisiert entweder mit 160 mg/d Enzalutamid (n=872) oder Placebo (n=845) behandelt. Co-primäre Endpunkte der Studie waren OS und rPFS [2].

Red. ◀

Quellen:

[1] Tombal B, et al. 2015. Late Breaking News Plenary Session im Rahmen der EAU-Jahrestagung, 24. März 2015, Madrid, Spanien.

[2] Beer TM, et al. 2014. N Engl J Med 371:424-433.

Astellas Pharma GmbH

Innovative Bildgebungstechnologien von Hitachi

Neben der Entwicklung von MRT- und CT-Geräten ist Hitachi stets Vorreiter bei der Entwicklung hochwertiger Lösungen für eine breite Palette an MRT- und Ultraschallanwendungen.

Im Bereich der offenen MRT ist der OASIS™ 1,2T besonders hervorzuheben: Das offene Hochfeld-MRT mit einer Magnetfeldstärke von 1,2 Tesla verfügt über das weltweit stärkste vertikale Magnetfeld und bietet dank seiner offenen Architektur einen Rundum-Ausblick für den Patienten. Das ist insbesondere für Patienten mit klaustrophobischer Störung von Bedeutung. Auch Kinder oder übergewichtige Personen profitieren

von der offenen Bauweise des MRT-Gerätes. Die Patienten liegen während der Untersuchung ruhiger, was die Qualität der Bilder verbessert.

Bei neuen Ultraschallgeräten der Serie ARIETTA kommen innovative Technologien wie die Hitachi Echtzeit-Gewebe-Elastographie (HI-RTE) oder die Bildfusion von CT/MRT (HIRVS) und transkutanes sowie endokavitäres Ultraschall zum Einsatz. Die Ultraschallanwendung stellt so eine gute Ergänzung zu MRT-Untersuchungen dar.

„Medizin 2015 bedeutet, multimodal zu arbeiten“, sagte Prof. Dr. Alexandre Pelzer (Ingolstadt) auf der Pressekonferenz. Dafür muss

sichergestellt sein, dass Diagnostik und Therapie, Technik und Medizin Hand in Hand gehen, immer mit dem Anspruch, Patienten die bestmögliche medizinische Versorgung zu bieten. Aktuell kann sich die RVS-MRT Ultraschallfusion als multimodaler Ansatz der Prostata-diagnostik beweisen. Hochqualitative MRT-Bilder werden direkt mit dem Ultraschall fusioniert und gleichzeitig werden weitere wichtige Modalitäten wie die Kontrastmittelsonographie und RTE-Echtzeit-Elastographie integriert. „Diese Technologie ermöglicht eine genauere und zeitgerechtere Diagnostik des Prostatakarzinoms und eine individualisierte Therapie abseits der Prostata-Resektion“, betonte Pelzer. Red. ◀

Quelle: Pressekonferenz „Offenheit und Dynamik made by Hitachi“ am 26.02.2015 in Düsseldorf.

Wenn die Waffen unscharf werden – Alternativen zum Antibiotikum sind gefragt

Meldungen zur Unwirksamkeit von Antibiotika bei den immer häufigeren Infektionen mit multiresistenten Bakterien mahnen Angehörige aller Heilberufe zum verantwortungsvollen Umgang mit der antimikrobiellen Therapie im eigenen Berufsalltag.

Weniger Infektionen – weniger Antibiotika

Würden zum Beispiel simple Hygienemaßnahmen in allen Bereichen des Lebens, ob in der Küche, im persönlichen Verhalten, in der Arztpraxis oder in der Nutztierhaltung, tatsächlich konsequent eingehalten, könnten dadurch viele Infektionen vermieden werden. Eine weitere wichtige Säule zur Vermeidung von Infektionen sind Impfungen. Die Logik liegt auf der Hand: Je weniger Infektionen – desto weniger Antibiotika sind notwendig. Der gesamte Antibiotikaverbrauch in der Bevölkerung bestimmt das Antibiotikaresistenzniveau wesentlich mit. Demzufolge kann das ärztliche Ordnungsverhalten signifikante Auswirkungen auf die Resistenzraten haben. Harnwegsinfektionen ver-

ursachen den größten Teil der ambulanten Antibiotikaverschreibungen, so dass gerade in diesem Anwendungsgebiet alternative Behandlungsmöglichkeiten sinnvoll sind.

Impfung – eine mögliche Alternative

Eine mögliche Alternative ist, Patienten mit rezidivierenden bakteriellen Harnwegsinfektionen zu impfen. Werden in der Urinkultur bereits multiresistente Bakterien nachgewiesen oder bestehen Unverträglichkeiten gegen Antibiotika, bekommt diese Alternative einen besonderen Stellenwert für den einzelnen Patienten. Der Impfstoff (StroVac®) besteht aus inaktivierten uropathogenen *Escherichia coli* (6 verschiedene Stämme), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterokokkus faecalis* und *Morganella morganii* und richtet sich somit gegen die häufigsten Erreger ambulant erworbener Harnwegsinfektionen. Nach der Grundimmunisierung mit drei intramuskulären Injektionen im Abstand von zwei Wochen blieben in einer klinischen Studie 95 % der Patienten innerhalb eines Jahres frei von den zuvor bestehenden rezidivierenden

Harnwegsinfektionen. Nach ca. zwölf Monaten wird eine Booster-Injektion empfohlen. Die Impfung bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen nutzt dem einzelnen Patienten, spart Kosten und reduziert den Antibiotikaverbrauch. Da eine Empfehlung der STIKO für die Impfung bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen nicht vorliegt, müssen gesetzliche Krankenkassen diese nicht erstatten und die Patienten kommen regelhaft selbst für die Kosten auf. Nur einige Krankenkassen haben bereits die Sinnhaftigkeit und auch das ökonomische Potenzial einer Impfung zur Vermeidung rezidivierender Harnwegsinfektionen erkannt und ermöglichen für Ihre Versicherten zumindest Ausnahmeregelungen bei der Kostenerstattung. ◀

Quellen:

[1] Velasco E, Noll I, Espelage W, Ziegelmann A, Krause G, Eckmanns T. 2012. A survey of outpatient antibiotic prescribing for cystitis. Dtsch Arztebl Int 109:878-884.

[2] Guideline on Urological Infections. European Association of Urology 2009

[3] Wagenlehner FME, Naber KG. 2012. Prescribing behaviour in urinary tract infection-inadequate implementation of guidelines in clinical practice. Dtsch Arztebl Int 109:876-877.

[4] Lenk VS, Dorsch B. 2009. Vaccinations in recurrent urinary tract infections- an observation study relating to health economy. Aktuelle Urol 40:360-365.

Strathmann GmbH & Co.KG

Hypogonadismus Testosteron-Ausgleich kann Therapie erleichtern und Mortalität senken

Testosteron ist ein wichtiger Indikator für die Gesundheit des Mannes. Eine indizierte Testosterongabe bessert hypogonadale Symptome zuverlässig. Bei den häufigen Komorbiditäten wie metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 wird die Stoffwechsellage positiv beeinflusst und die Mortalität verringert. Gut austarierte, physiologische Tagesspiegel sind am besten mit einem Gel wie Testogel® zu realisieren, das sich im Fall der Fälle zudem schnell absetzen lässt.

Dass niedrige Testosteronwerte mit symptomatischem Hypogonadismus in Zukunft deutlich häufiger auftreten, erwartet Prof.

Michael Zitzmann (Münster) angesichts der erheblich steigenden Inzidenz von Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2), Hypertonie und Hyperlipidämie. Anlässlich eines Symposiums von BESINS Healthcare während des europäischen Urologenkongresses (EAU) in Madrid erläuterte der Endokrinologe die vorteilhafte Wirkung der Testosterontherapie auf alle Komponenten des metabolischen Syndroms:

Ein Testosteronausgleich hilft adipösen, oft antriebschwachen Patienten, körperlich aktiver zu werden – und langfristig kontinuierlich abzunehmen. In einer kontrollierten Studie mit 40 hypogonadalen Patienten mit

metabolischem Syndrom verringerte sich nach 60 Monaten Testosterontherapie der Bauchumfang um 10 cm und das Körpergewicht um 15 kg [1].

Am schnellsten erholt sich die Libido

Schon nach einem Monat Testosteronbehandlung normalisiert sich die Libido und bessert sich die Stimmung. Ab einer Behandlungsdauer von drei Monaten wird die Muskelmasse gesteigert und die Kraft nimmt zu. Doppelt so lange dauert es, bis Insulinsensitivität und erektile Funktion deutlich gebessert sind. Bei ungenügendem Ansprechen auf PDF5-Hemmer aufgrund eines Hypogonadismus ist deshalb auch unter Testosterongabe Geduld notwendig, so Prof. Geoffrey Hackett (Sutton, GB).

Testosteronmangel verkürzt Lebenszeit

Unbehandelter Testosteronmangel ist mit erhöhter Mortalität assoziiert: In der Seattle-Veterans-Studie [2] wurde bei hypogonadalen Männern ohne Therapie eine fast doppelt so hohe Mortalität registriert wie bei einem Ausgleich des Defizits (20,7 versus 10,3 %), so Prof. Juan Martinez-Salamanca (Madrid). Auch für hypogonadale Diabetiker ist unter der Behandlung meist mit Testosteron eine verminderte Sterblichkeit dokumentiert, nach Hormongabe über im Mittel 3,5 Jahre war die Mortalitätsrate mehr als halbiert [3].

Sicherheit an der Prostata

„Keine einzige Studie weist für die Testosterongabe bei Hypogonadalen mit normaler Prostata auf ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome hin“, erklärte Prof. E. David Crawford (Denver/USA). Unter der Behandlung nehme das verminderte Prostatavolumen auf die altersgemäße eugonadale Grö-

ße zu, die erniedrigten PSA-Werte steigen ganz überwiegend in den Normbereich an. Für ein 1%iges Testosteron wurde in einer randomisierten klinischen Studie nur bei wenigen Patienten (3,6 %) ein PSA-Wert über 4 ng/ml dokumentiert [4].

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse nicht häufiger

Zur kardiovaskulären Sicherheit liegt eine aktuelle Metaanalyse vor [5]. Danach resultiert bei einer indizierten Testosterontherapie keine signifikant gesteigerte Wahrscheinlichkeit (OR 1,01, 95% CI 0,57-1,77) für schwerwiegende Ereignisse wie kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Herzinfarkt, Hirninsult, akutes Koronarsyndrom oder Herzversagen, berichtete Prof. Juan Martinez-Salamanca (Madrid).

Testosteron-Gel mit einer Reihe von Vorteilen

Bei der Testosterontherapie sind hohe Spitzenwerte der Anflutung zu vermeiden. Die-

ser Anforderung entspricht die transdermale Applikation. Die Gelform (Testogel®) eignet sich speziell für eine vorsichtige Behandlungsführung, wie sie bei Patienten mit Komorbiditäten oder auch älteren Patienten angezeigt ist. Es resultieren stabile Spiegel im physiologischen Bereich, angepasst an die zirkadiane Rhythmik. Vorteilhaft ist die gute individuelle Titrierbarkeit und die Möglichkeit, die Therapie im Notfall schnell abzusetzen. ◀

Quellen:

- [1] Francomano D, et al. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/527470>
 [2] Shores MM, et al. 2012. JCEM 97(6):2050-2058.
 [3] Muraleedharan V et al. 2013. Eur J Endocrinol 169:725-733.
 [4] McNicholas TA, et al. 2003. BJU 91:69.
 [5] Corona G, et al. 2014. Expert Opin Drug Saf, published online August 19, 2014.

Veranstaltung: Symposium „The truth about TRT for the treatment of hypogonadism,“ anlässlich der 30. Tagung der European Association of Urology (EAU) in Madrid am 21.03.2015. Veranstalter: BESINS Healthcare.

urologen.info

13. Jahrgang 2015

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

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

Lektorat:

Maria Weber

Druckauflage: 4 600



Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2015

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige

Anzeige