

# urologen.info

Ausgabe 6 • Dezember 2015 • 13. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

## Uro-Onkologie

Das metastasierte  
Prostatakarzinom: Ende  
der Sequenztherapie?

Mistelextrakt bei ober-  
flächlichem Harnblasenkrebs

## Urologie

Therapie des Benigen  
Prostatasyndroms - neue  
Leitlinien

## Andrologie

Einfluss von Testosteron auf  
die kognitive Funktion bei  
älteren Männern

## Mit Recht an Ihrer Seite:

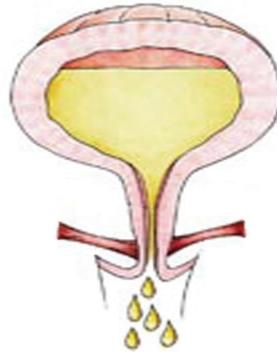
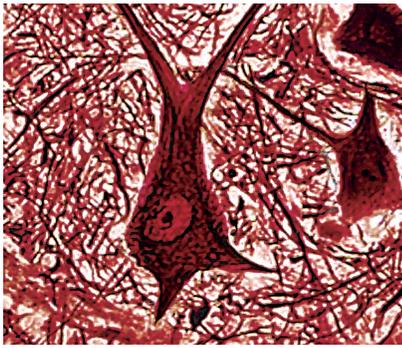
Mit Erbrecht hat irgendwann  
jeder zu tun – Rechtzeitige  
Gestaltung ist für Erblasser  
und Erben wichtig



[www.andrologen.info](http://www.andrologen.info) • [www.urologen-infoportal.de](http://www.urologen-infoportal.de)

NEBIDO® –  
MACHT DEN  
MANN

# Anzeige



## URO-ONKOLOGIE

- 178-186** Dynamisches Modell der Beziehung zwischen Testosteron und Prostatakrebsentwicklung  
 „PSA-Pyramide“ als Screening-Strategie für Männer mit initialem PSA-Wert  $\leq 3$  ng/ml  
 Bestätigung der Exaktheit des 4Kscore bei der Identifizierung von Gleason  $\geq 7$ -Prostatakrebs  
 Komplikationsraten bei PCa-Patienten nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie  
 mCRPC: Krankheitsergebnisse bei „jüngeren“ Männern  
 Das metastasierte Prostatakarzinom: Ende der Sequenztherapie?  
 MALE Studie – weltweit erste Studie für Männer mit Brustkrebs  
 Mistelextrakt als intravesikale Instillation bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkrebs  
 Hochrisiko-nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs  
 Bacillus-Calmette-Guérin-Induktionstherapie mit versus ohne Erhaltungstherapie über 3 Jahre  
 Urothelkarzinom des oberen Harntrakts  
 Nierenfunktion nach radikaler Nephroureterektomie und partieller Ureterektomie  
 Optimale Therapieplanung bei Darmkrebs  
 Prostatakarzinom  
 Ein Drittel weniger Biopsien mit neuem Screening-Algorithmus  
 Metastasiertes Nierenzellkarzinom  
 Einfluss von Lymphknotenmetastasen bei Behandlung mit targeted Therapien  
 Kleine Nierentumoren  
 Vergleich des Erhalts der Nierenfunktion unter Überwachung und nach Intervention

## Mit Recht an Ihrer Seite

- 200-201** Mit Erbrecht hat irgendwann jeder zu tun – Rechtzeitige Gestaltung ist für Erblasser und Erben wichtig

## Kongressberichte

- 206-207** 27. Kongress der Deutschen Kontinenz Gesellschaft  
 Inkontinenz: Neue Standards für eine bessere Versorgung  
 Harninkontinenz nach Prostataoperation  
 OAB – wirksame Therapien

## UROLOGIE

- 188-193** BPS-Therapie – Neue Leitlinien  
 Ganzheitliche Therapie hilft Frauen mit Inkontinenz  
 Detrusor-Überaktivität nach Laser-Enukleation der Prostata  
 Erhöhte Risiken für Paraplegie-/Tetraplegie-Patienten bei perkutaner Nephrolithotomie  
 Adhärenz-Defizite beeinflussen den Verlauf der BPH-Erkrankung  
 Peniler Manschetten-Test vs. Druck-Fluss-Studie bei Patienten mit Blasenauflastungsobstruktion  
 Embolisation der Prostata-Arterie vs. offene Prostatektomie bei benigner Prostataobstruktion

## ANDROLOGIE

- 194-199** Kinderwunsch bei Hypogonadismus: Isomer von Clomid in der Prüfung  
 Zusammenhang zwischen Testosteronausgleich und thrombotischen Ereignissen  
 Longitudinale Beziehungen zwischen reproduktiven Hormonen und kognitivem Abbau  
 Einfluss von Testosteron auf die kognitive Funktion bei älteren Männern  
 Kognitive Einbußen bei PCa-Patienten unter ADT  
 Testosteronausgleich bei Schmerzpatienten mit Opioid-induziertem Hypogonadismus  
 Gesundheitszustand HIV-infizierter Männer mit niedrigem Serum-Testosteronspiegel

## Pharmaforum / Meldungen

- 203-205** Transdermales Testosteron wohl sicherer für Herz und Gefäße  
 Osteoprotektion beim Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen  
 Neue S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom: Höchste Evidenz für Sunitinib, Temozolomid und Axitinib  
 Metastasiertes Prostatakarzinom  
 Taxan-Chemotherapie gewinnt immer stärker an Bedeutung

## Impressum

207

## Hypothese

# Dynamisches Modell der Beziehung zwischen Testosteron und Prostatakrebsentwicklung

Epidemiologische Studien sind allenfalls bedingt geeignet, den Zusammenhang zwischen endogenem Testosteron und der Entwicklung von Prostatakrebs (PCa) zufrieden stellend aufzuklären. Das Studiendesign folgte zumeist einem statischen Muster, wobei die Beziehung von Testosteron und PCa bei Fällen und Kontrollen zu einem Zeitpunkt analysiert und verglichen wurde. Immerhin konnte aber in einer gepoolten Analyse von 18 prospektiven Studien eine Assoziation von höherem endogenem Testosteron und erhöhtem PCa-Risiko ausgeschlossen werden [1]. Das von einer texanischen Arbeitsgruppe vorgestellte dynamische Modell bringt dagegen die sich bei zahlreichen Männern mit dem Alterwerden einstellende Veränderung des Testosteronspiegels ins Spiel [2].

Das dynamische Modell enthält zwei Schlüsselkomponenten: Der Umfang des mit dem Altern im Zusammenhang stehenden Testosteronabfalls und der individuelle Schwellenwert zur Aufrechterhaltung der normalen Prostatafunktion. Das PCa-Risiko steigt an, wenn der Testosteronspiegel unter einen Schwellenwert absinkt, und die Prostatazellen die Grenze ihrer kompensatorischen Fähigkeit erreichen. Deren Anpassung an niedrigere Testosteronspiegel ist beeinträchtigt, so dass in der Prostata letztlich die Karzinogenese ausgelöst wird (Abb).

Nach dem dynamischen Modell ist davon auszugehen, dass jeder den Testosteronspiegel beeinflussende Faktor auch eine Rolle in der PCa-Ätiologie spielt. Bekanntermaßen haben körperliche Aktivität und Adipositas entgegengesetzte Effekte auf den Testosteron-Status. Andererseits gibt es hinreichend Indizien für die Verringerung des PCa-Risikos bei angemessener körperlicher Aktivität, sowie für erhöhtes PCa-Risiko bei Adipositas [3]. Auf analoge Weise erklärten sich Befunde, dass

UV-Strahlung invers mit der PCa-Inzidenz im Zusammenhang steht und Vitamin D vor PCa schützt. Vitamin D kann bei Männern die Testosteronproduktion erhöhen [4].

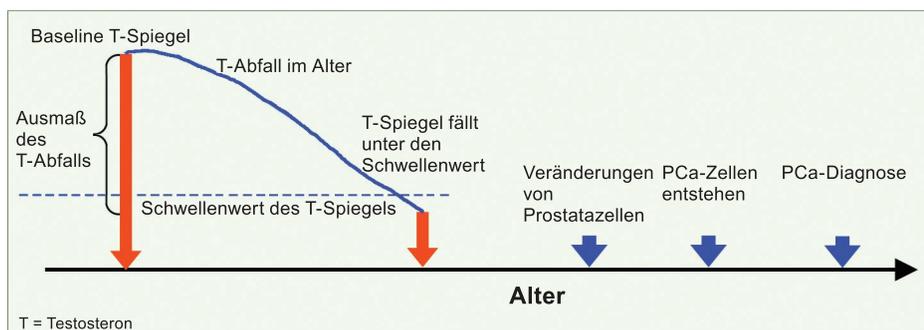
Mit dem dynamischen Modell lassen sich auch Rassenunterschiede der PCa-Inzidenz erklären, deren Ursache bislang im Dunkeln liegt. Bekannt ist insbesondere, dass Amerikaner mit schwarzer Hautfarbe häufiger als Weiße mit einer PCa-Diagnose konfrontiert sind. Andererseits weisen zahlreiche Indizien darauf hin, dass bei Schwarzen die Testosteronspiegel höher sind als bei Weißen, dann aber rascher abnehmen und ab etwa 60 Jahren gleich hoch sind. Somit wäre der stärker ausgeprägte Testosteronabfall bei schwarzen Amerikanern nach dem dynamischen Modell eine einleuchtende Erklärung für die höhere PCa-Inzidenz.

Der Androgenrezeptor steht mit zahlreichen Prozessen, die an der Entwicklung von PCa beteiligt sein können wie Zellzyklusregulierung, Adhäsion, Apoptose, und Remodellierung der extrazellulären Matrix, in direktem Zusammenhang. Nach dem

Die Autoren sind überzeugt, mit ihrem dynamischen Modell die beobachtete Altersstruktur der Prostatakrebs-Inzidenz und die scheinbaren Widersprüche der epidemiologischen Ergebnisse zu Testosteron und Prostatakrebs-Risiko befriedigend erklären zu können. Zudem sind Rassenunterschiede in der Prostatakrebs-Inzidenz, die mit Prostatakrebs im Zusammenhang stehende Risikofaktoren und die Rolle des Testosterons bei der Prostatakrebs-Progression mit ihrem Konstrukt vereinbar.

dynamischen Modell kommt es in diesen Prozessen bei Unterschreitung eines Testosteron-Schwellenwerts zu Veränderungen. Dass sich das Ansprechen von Prostatazellen bzw. Androgenrezeptoren auf hormonelle Einflüsse verändern kann, zeigt z.B. die Entwicklung von hormonsensitivem zu hormonrefraktärem PCa unter Testosterondeprivation.

Die Verifizierung der dynamischen Theorie bedingte die aufwendige Ausrichtung epidemiologischer Studien zur Beziehung zwischen endogenen Testosteronspiegeln und PCa-Risiko, bei der das Ausmaß des altersassoziierten Testosteronabfalls und nicht deren Höhe zu einem bestimmten Zeitpunkt die zentrale Rolle spielt. Im Prinzip wäre die Verifizierung der dynamischen Theorie auch eine weitere Bestätigung der Sicherheit der Testosteronausgleichstherapie bei hypogonadalen Männern. Inwieweit dann der Zufuhr exogenen Testosterons auch ein protektiver Effekt beigemessen werden kann, ist momentan nicht bekannt. Red. ◀



[1] Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ 2008. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst 100:170-183.

[2] Xu X, Chen X, Hu H, et al. 2015. Current opinion on the role of testosterone in the development of prostate cancer: a dynamic model. BMC Cancer doi:10.1186/s12885-015-1833-5

[3] Allott EH, Masko EM, Freedland SJ, 2013. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. Eur Urol 63:800-809.

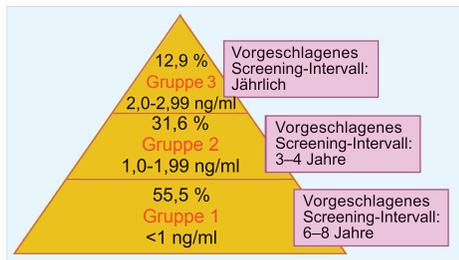
[4] Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E, 2012. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. Clin Endocrinol (Oxf) 77:106-112.

# Anzeige

## „PSA-Pyramide“ als Screening-Strategie für Männer mit initialem PSA-Wert $\leq 3$ ng/ml

Obwohl sich für den PSA-Test eine neue Rolle als Indikator für das zukünftige Prostatakrebs (PCa)-Risiko abzeichnet, steht in Klinik und Praxis zumeist dessen diagnostischer und weniger dessen prognostischer Wert im Vordergrund. Anhand von Daten der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) wurde ein Schema für optimale und sichere Screening-Intervalle abgeleitet, die sich an den Baseline-PSA-Werten orientieren.

Von 4 350 Männern der ERSPC mit einem Baseline-PSA  $< 3$  ng/ml betrug der PSA-Wert in 2 412 (55 %) Fällen  $< 1$  ng/ml, in 1 371 (31,6 %) Fällen 1-1,99 ng/ml und in 563 (12,9 %) Fällen 2-2,99 ng/ml. Sie wurden den PSA-Gruppen 1-3 zugeordnet und median 11,6 Jahre nachverfolgt. Als primärer



Endpunkt galt die Entdeckung von aggressivem PCa.

Insgesamt wurden 382 (8,1 %) PCa diagnostiziert. Bei den 2 412 Männern der PSA-Gruppe 1 waren es 54 (2,2 %) – davon 25 (1,0 %) aggressiv. Die entsprechenden Anteile in der PSA-Gruppe 2 waren 195 (14,2 %) bzw. 80 (5,8 %) und in PSA-Gruppe 3 waren es 133 (23,6 %) bzw. 34 (6,0 %). Während des Follow-up kamen auch 101 PCa zum Vorschein, die bei den Screening-Runden übersehen worden waren. Sie wurden als Intervall-PCa bezeichnet und traten bei der PSA-Gruppe 1 selten vor acht Jahren und in PSA-Gruppe 2 vor vier Jahren mit Gleason  $\geq 7$  auf.

Die Rate an entdeckten PCa mit Gleason  $\geq 7$  in der PSA-Gruppe 1 war ein

Bei Männern mit einem Baseline-PSA  $\leq 3$  ng/ml kann von einer äußerst geringen Rate an potenziell entgangenen Prostatakarzinomen ausgegangen werden.

Die Rescreening-Intervalle können nach dem Baseline-PSA-Wert entsprechend einer „PSA-Pyramide“: PSA  $< 1$  ng/ml 6-8 Jahre, PSA 1-1,99 ng/ml 3-4 Jahre und PSA 2-2,99 ng/ml jährlich sicher angepasst werden.

Jahr, 4-8 und 8-12 Jahre nach dem initialen Screening äußerst gering (0 %, 0,21 % bzw. 0,8 %). Auch in den PSA-Gruppen 2 und 3 war der Anteil der Männer mit einem Gleason  $\geq 7$  PCa nach vier Jahren mit 0,29 % bzw. 1,8 % gering. Die Anzahl an Männern, die gescreent werden muss, um ein PCa neu zu entdecken, reduzierte sich mit fortschreitender Nachbeobachtungsdauer.

Red. ◀

**Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. 2015.** A “PSA pyramid” for men with initial prostate-specific antigen  $\leq 3$  ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. Eur Urol 68:591-597.

## Bestätigung der Exaktheit des 4Kscore bei der Identifizierung von Gleason $\geq 7$ Prostatakrebs

Indizien aus randomisierten klinischen Prüfungen bestätigen die Überdiagnose und Übertherapie von Prostatakrebs (PCa) aufgrund des PSA-Screenings. Um dies einzuschränken, wird nach Biomarkern gefahndet, die signifikanten PCa akkurat vorhersagen. In mehreren europäischen Studien gelang es, mit dem 4Kscore zwischen indolenten und aggressiven Formen von PCa zu unterscheiden. Der Test integriert die Bestimmungen von vier Kallikreinen im Blut: Gesamt-PSA; freies PSA, intaktes PSA und humanes Kallikrein 2 (hK2). Aktuell wurde erstmals in den USA prospektiv evaluiert, inwieweit der 4Kscore in der Lage ist, PCa mit einem Gleason-Score  $\geq 7$  vorherzusagen.

Die prospektive Rekrutierung von 1 312 zur Prostatabiopsie vorgesehenen Männern erfolgte in 26 amerikanischen Urologie-Zentren zwischen Oktober 2013 und April 2014. Die Höhe des PSA-Spiegels oder klinische Befunde waren keine Ein- oder Ausschlusskriterien. In die Kalibrierungskohorte wurden 300 und in die Validierungskohorte 1 012 Männer aufgenommen.

Zwischen der Kalibrierungs- und der Validierungskohorte bestanden bezüglich der demographischen und klinischen Merk-

male keine signifikanten Unterschiede. In der Validierungskohorte wurde bei 470 Männern (46 %) PCa diagnostiziert. Davon waren 231 (23 %) PCa mit dem Gleason Score  $\geq 7$ . Der 4Kscore zeigte eine nahezu perfekte Kalibrierung. Die vorausgesagten Wahrscheinlichkeiten von Gleason  $\geq 7$  PCa beschrieben exakt das in der Kohorte beobachtete reale Risiko. Verglichen mit dem modifizierten Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator (PCPTRC) 2,0 war die Exaktheit des 4Kscore, Gleason  $\geq 7$  PCa zu entdecken, signifi-

In der ersten prospektiven Evaluierung des 4Kscore in den USA zeigte der Test hervorragende Fähigkeiten, zwischen Männern mit wahrscheinlich signifikantem Prostatakrebs (Gleason Score  $\geq 7$ ) und Männern mit indolentem Tumor zu unterscheiden.

kant überlegen (AUC 0,74 versus 0,82,  $p < 0,0001$ ).

Bei Anwendung einer Strategie, bei der eine Biopsie dann durchgeführt wird, wenn der 4Kscore die  $\geq 9$  %ige Wahrscheinlichkeit eines Gleason  $\geq 7$  PCa anzeigt, wären 434 (43 %) der Biopsien vermieden worden. Dadurch wäre die Diagnose von 24 PCa mit Gleason  $\geq 7$  – mehrheitlich Gleason 3 + 4 (n=15) – und von nur zwei PCa mit Gleason 4 + 4 später erfolgt.

Red. ◀

**Parekh D, Punnen S, Sjoberg DD, et al. 2015.** A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. Eur Urol 68:464-470.

## Komplikationsraten bei PCa-Patienten nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie

Nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie erleiden Prostatakrebs-Patienten häufig auch andere schwere Komplikationen als Harninkontinenz oder erektile Dysfunktion. Kliniker der Universität in Toronto hatten in einer retrospektiven Kohortenstudie höhere Raten an Krankenhauseinweisungen, anorektalen Eingriffen, offenen Operationen und Sekundärerkrankungen, aber weniger urologische Eingriffe bei Prostatakrebs-Patienten nach Strahlentherapie gegenüber denen mit radikaler Prostatektomie ermittelt. Die Raten dieser fünf therapiebedingten Komplikationen nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie wurden aktuell in derselben Kohorte unter Anwendung von Propensity-Score-Matching der Patienten analysiert.

**M**it Männern (n=32 465), die sich zwischen 2002 und 2009 in Ontario einer Prostatakrebs-Behandlung mittels Operation oder Strahlentherapie unterzogen hatten, wurde zur Ausbalancierung unterschiedlicher Baseline Charakteristika ein Propensity-Score-Matching unter Berücksichtigung von Alter, Komorbidität und Jahr der Therapie durchgeführt. Fand sich für einen Patienten nicht der geeignete Partner, fiel er aus der Analyse heraus.

Durch Propensity-Score-Matching wurden mit 17 594 Patienten 8 797 Paare gebildet.

Bei denen, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurden nach einem Jahr signifikant niedrigere Raten an Krankenhauseinweisungen wie auch an urologischen Eingriffen registriert als bei den radikal prostatektomierten. Allerdings hatten sich beide Verhältnisse nach drei und verstärkt nach fünf Jahren drastisch umgekehrt (Hazard Ratio [HR] nach 5 Jahren: 37,6 bzw. 6,93).

Nach einem Jahr ergab sich für Strahlentherapie und radikale Prostatektomie kein signifikanter Unterschied bezüglich offener chirurgischer Eingriffe. Drei Jahre später war jedoch das Risiko für die Pati-

Die Propensity-Score-Matching-Analyse ergab, dass Patienten, die sich aufgrund von Prostatakrebs einer Strahlentherapie unterzogen hatten, unter einer höheren Rate an langfristigen Komplikationen zu leiden hatten als Patienten nach radikaler Prostatektomie.

enten der Strahlentherapie-Gruppe bereits deutlich höher als nach radikaler Prostatektomie (HR nach 5 Jahren: 3,56).

Bei den zwei weiteren Endpunkten, den anorektalen Eingriffen und den Sekundärerkrankungen, traten bei den Patienten mit Strahlentherapie deutlich höhere Raten auf als bei denen mit radikaler Prostatektomie (HR: 2,64 bzw. 2,44).

Bei direktem Matching wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. *Red. ◀*

**Wallis CJD, Herschorn S, Saskin R, et al. 2015.** Complications after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results of a population-based, propensity score-matched analysis. *Urology* 85:621-628.

## Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs Krankheitsergebnisse bei „jüngeren“ Männern

Die Prognose der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), bei denen die Prostatakrebs-Diagnose in relativ jungem Alter erfolgt war, wurde bislang nur unzureichend untersucht. Die spärliche Datenlage basiert zudem weitgehend auf Studien der Prä-Docetaxel-Ära. Daher wurden aktuell die klinischen Krankheitsergebnisse einer neuzeitlichen Fallserie mit Docetaxel-behandelten mCRPC-Patienten ≤60 Jahre retrospektiv analysiert.

**P**atienten mit mCRPC (n=134) aus 25 italienischen Kliniken der Jahre 2002 bis 2013, die zur Zeit ihrer Docetaxel-basierten Erstlinientherapie ≤60 Jahre alt waren, wurden in der Analyse berücksichtigt.

Eine ≥50 %ige Reduzierung des PSA-Spiegels im Vergleich zu Baseline wurde in 61 Fällen (45 %) registriert. Bei 105 Patienten mit radiographischer Reevaluation nach der Behandlung mit Docetaxel betrug die objektive Ansprechrate 19 % (4 komplett und 15 partiell). Das progressionsfreie Überleben betrug median sieben Monate. Bei 90 Patienten wurde nach der Progression weiter behandelt. Mindestens eine Reexpositi-

on mit Docetaxel erfolgte in 25 Fällen. Ferner wurden andere Chemotherapien (insbesondere Mitoxantron, Cabazitaxel) und neue Hormontherapien (Abirateron, Enzalutamid) verabreicht.

Nach einem medianen Follow-up von 19 Monaten waren 98 der Patienten verstorben. Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) nach Beginn der Behandlung mit Docetaxel betrug 21 Monate. Sie wurde durch fortgesetzte Therapie maßgeblich beeinflusst (27 Monate bei weiteren Therapien vs. 12 Monate ohne Weiterbehandlung). Mit den neueren Präparaten Cabazitaxel, Abirateron-Acetat oder Enzalutamid wurde eine OS von 27 Monaten gegenüber 17 Monaten mit wieder-

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Männer mit mCRPC im Alter von 60 Jahren oder darunter, die mit Docetaxel behandelt worden waren, entsprach etwa der, die in einem nicht selektionierten Patientenkollektiv mit Männern aller Altersklassen zu erwarten ist.

holtem Docetaxel, Mitoxantron oder anderen Medikamenten erreicht.

Risikofaktoren für signifikant verkürztes Gesamtüberleben waren: Erhöhte klinische Aggressivität des Tumors (kurzes Intervall zwischen Diagnose und Beginn der Docetaxel-Therapie, kurze Hormontherapie, kurze PSA-Verdopplungszeit), niedriges Hämoglobin, schlechter Performance-Status und ein hoher Laktatdehydrogenase-Spiegel. *Red. ◀*

**Caffo O, Ortega C, Di Lorenzo G, et al. 2015.** Clinical outcomes in a contemporary series of "young" patients with castration-resistant prostate cancer who were 60 years and younger. *Urol Oncol* 33: 265.e15-265.e21

## Das metastasierte Prostatakarzinom: Ende der Sequenztherapie?

**B**islang erfolgt die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms in einem Stufenschema. Im ersten Schritt wird die Androgendeprivation durchgeführt. Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom folgen dann weitere Therapieoptionen. Aktuelle Daten legen jedoch nah, dass eine frühzeitige Kombinationstherapie aus Androgendeprivation mit einer docetaxelhaltigen Chemotherapie für viele Patienten sinnvoll ist.

### Aktuelle Leitlinienempfehlung

Nach dem Stufenschema der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms kommt in der ersten Stufe die Androgendeprivation zum Einsatz. Bei symptomatischen Patienten wird die Androgendeprivation empfohlen, bei asymptomatisch metastasierten Patienten wird diese angeboten. Die Patienten sollen über den palliativen Charakter der Therapie mit dem Einfluss auf die Lebensqualität und die unerwünschten Nebenwirkungen durch die Androgendeprivation aufgeklärt werden. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist belegt, die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist auch nach den vielen Jahrzehnten des Einsatzes dieses Therapiekonzeptes fraglich. In der zweiten Stufe (kastrationsresistentes, metastasiertes Prostatakarzinom) können dann eine docetaxelhaltige Chemotherapie, eine Cyproteronacetat-17-Hemmer-Therapie mit Abirateron oder eine Behandlung mit dem in Europa nicht zur Verfügung stehenden Sipuleucel-T

zur Anwendung kommen (**Abb. 1**).

Bei Versagen aus dieser Therapieformen sind dann Zweitlinientherapien mit Enzalutamid oder Cabazitaxel sowie bei ossärer Metastasierung Radium-223 oder eine Kombination aus Bisphosphonaten und Denosumab möglich.

### Frühzeitige Kombinationstherapie

In den letzten Jahren wurden mehrere Arbeiten publiziert, die eine frühzeitige Kombination aus Androgendeprivation und docetaxelhaltiger Chemotherapie untersucht haben (GETUG-AFU 15, CHAARTED-E3805, STAMPEDE). Die Randomisierung erfolgte jeweils zwischen der Androgendeprivation alleine und einer Kombination aus Androgendeprivation und Docetaxel mit 6-9 Zyklen. Die STAMPEDE-Studie inkludierte zusätzlich als 3. Arm eine Kombination aus Androgendeprivation, Docetaxel und Zoledronsäure.

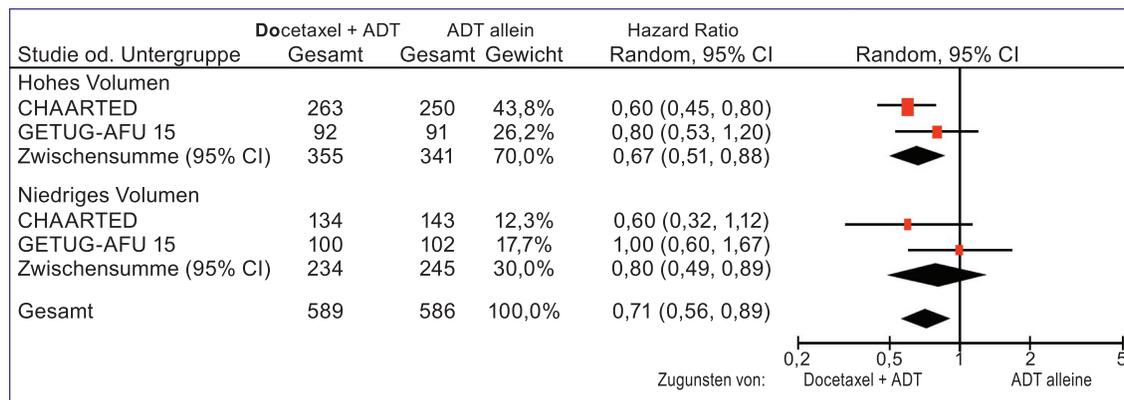
Alle drei Studien zeigten einen signifikanten Vorteil für die Kombinationstherapie, sowohl im progressionsfreien als auch im Gesamtüberleben (**Abb. 2**). Aus diesem Grunde sollte insbesondere

jüngeren und Patienten mit gutem Allgemeinzustand bereits frühzeitig eine solche Therapieform angeboten werden.

Die vorgestellten Daten zeigen einen Vorteil für die Kombination aus Androgendeprivation und docetaxelhaltiger Chemotherapie. Die Datenlage für andere Kombinationen zur Schemata ist noch deutlich schwächer, in der Zukunft werden aber möglicherweise auch andere Formen der Kombinationstherapie frühzeitig zum Einsatz kommen. Vielversprechend erscheint auch eine frühe Therapie mit einem PSMA-Nuklid. PSMA bindet sehr spezifisch an Tumorzellen, die Bindung mit dem Strahler erzielt in ersten Erfahrungen gezielte und nebenwirkungsarme Therapieeffekte. Diese können möglicherweise durch

6.33	Empfehlung neu 2014
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll einer der folgenden Optionen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Sipuleucel-1</li> </ul> Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.31-6.36
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [756, 759]

**Abb. 1:** S3-Leitlinienempfehlung zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.



**Abb. 2:** Hazard Ratios für High Volume und Low Volume sowie die Gesamtgruppe mit deutlichem Vorteil für die Kombination aus Androgendeprivation und Docetaxel (aus [3]).

eine Kombination mit Docetaxel noch gesteigert werden.

**Fazit für die Praxis**

Die Kombinationsbehandlung aus Androgendeprivation und Docetaxel ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für das progressionsfreie und Gesamtüberleben beim metastasierten Prostatakarzinom. Patienten mit gutem Performancestatus sollten hierüber informiert werden und diese Therapieform angeboten werden. Die Zeit der typischen sequenziellen Therapie neigt sich dem Ende zu. Die urologische Fachkompetenz in der Betreuung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom kann erheblich zu einer optimierten Patientenbetreuung beitragen. ◀

**Literatur:**

[1] Sweeney C, Chen Y, Carducci M, et al. 2015. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 373:737-46  
 [2] S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 3.1, Oktober 2014  
 [3] Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. 2015. Addition of Docetaxel to Androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2015; 6431: 11 pages. http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.09.013

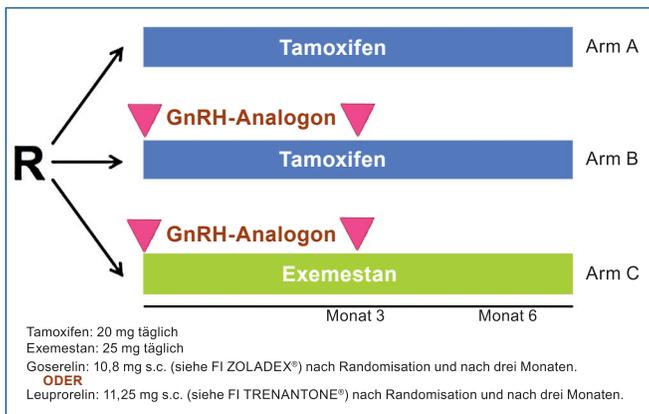


**Verfasser:**  
 Dr. med. Jörn H. Witt,  
 Chefarzt der Klinik für  
 Urologie, Kinderurologie  
 und Urologische Onkologie,  
 Prostatazentrum  
 Nordwest, St. Antonius-  
 Hospital, Akademisches  
 Lehrkrankenhaus der WWU  
 Münster, Möllenweg 22,  
 48599 Gronau.

# Anzeige

## MALE Studie – weltweit erste Studie für Männer mit Brustkrebs

In Deutschland werden rund 500 Brustkrebs-Neuerkrankungen pro Jahr bei Männern diagnostiziert. Über 90 % der Karzinome werden durch weibliche Hormone (Östrogene) im Wachstum angeregt, sodass die antihormonelle Therapie ein sehr wichtiger Bestandteil der gesamten Therapie darstellt. Da es keine wissenschaftlich fundierten Daten zur Therapie des männlichen Mammakarzinoms gibt, werden betroffene Männer analog der Frau therapiert. Allerdings sind Männer aus klinischen Studien größtenteils ausgeschlossen, sodass sie neue und innovative Therapiekonzepte erst nach der Zulassung erhalten.



Die MALE Studie ist die weltweit erste Studie nur für Männer mit Brustkrebs. Sie untersucht die Effektivität der Senkung des weiblichen Hormons Östrogen mittels drei verschiedener antihormoneller Therapien über insgesamt sechs Monate. Anschließend erfolgt die antihormonelle Therapie entsprechend der derzeitigen Therapieempfehlungen mit Tamoxifen.

Der Einschluss in die MALE Studie ist möglich:

- Nach Erstdiagnose eines invasiven Mammakarzinoms oder auch nach Diagnose einer Krebsvorstufe (DCIS) sowie bei fortgeschrittener Erkrankung (metastasierte Erkrankungssituation).
- Wenn in den letzten 5 Jahren kein Prostatakrebs diagnostiziert wurde bzw. keine antihormonelle Therapie im Rahmen dieser Erkrankung erfolgte.
- Wenn das Prostata-spezifische Antigen (PSA)-Wert <2,5 ng/ml ist. ◀

Weitere Informationen finden Sie unter: [www.gbg.de/studien/adjuvant/male.html](http://www.gbg.de/studien/adjuvant/male.html)

## Mistelextrakt als intravesikale Instillation bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkrebs

Mistelextrakt ist eine verbreitet angewandte komplementäre Krebstherapie, die sich gegenüber den etablierten Behandlungsmethoden insbesondere durch ihr günstiges Toxizitätsprofil abhebt. In präklinischen In-vitro-Studien konnte ein dosisabhängiger antiproliferativer Effekt der Mistellektine bei Blasenkrebs-Zelllinien nachgewiesen werden. Deren potenzielle antitumoröse Aktivität zeigte sich auch in Tierversuchen an verschiedenen Blasenkrebs-Modellen bei intravesikaler Applikation. In der aktuellen Dosis-Eskalations-Studie wurde ein Pflanzenextrakt aus der europäischen Mistelart *Viscum album* L. (Abnoba viscum Fraxini 2; AVF2), einer injizierbaren Lösung zur Behandlung maligner Tumoren und bestimmter Präkanzerosen, bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkrebs geprüft.

Die Dosis-Eskalations-Studie wurde mit einer Einzelgruppe von Patienten durchgeführt, bei denen nicht muskelinvasiver Blasenkrebs (T<sub>a</sub> G1/G2 oder T<sub>1</sub> G1/G2) histologisch nachgewiesen worden war. Alle Patienten unterzogen sich vier Wochen vor der Instillationstherapie der transurethralen Resektion des Blasentumors. Dabei wurden 0,5 bis 1,0 cm große Markertumoren in der Blase belassen. Dieses Vorgehen nach dem allgemein akzeptierten Markertumor-Konzept dient der Prüfung auf Effektivität bei neuen Blasenkrebs-Therapien. Es gilt als sicher und in Prüfpopulationen mit bis zu intermediärem Risiko als ethisch gerechtfertigt.

Zwischen Januar 2004 und Januar 2011 wurden 37 Patienten in die Studie aufgenommen. Außer einem Patienten, der nicht behandelt worden war, wurden alle anderen Teilnehmer (31 Männer und fünf Frauen) im mittleren Alter von 61,5±10,8

Jahren in die Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertung integriert.

Zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Konzentration des AVF2-Extrakts bei intravesikaler Instillation diente ein (3+3)-Schema: Danach wird einer ersten Kohorte mit drei Patienten über sechs Wochen wöchentlich Mistelextrakt in niedrigster Dosierung instilliert. Tritt keine WHO-Grad-3-Toxizität auf, kann die nächst höhere Dosis wiederum an drei Patienten getestet werden. Die Dosis-Eskalation wird gestoppt, wenn auf einer Stufe zwei Grad-3-Toxizitäten auftreten. Die darunter liegende Dosierung wird dann als maximal tolerierbar definiert. Aktuell wurde die Dosiserhöhung bei 45 Ampullen entsprechend 675 mg AVF2-Extrakt (517 500 ng Mistellektin) beendet, ohne dass eine lokale oder systemische Toxizität Grad 3 erreicht worden wäre.

Die in der aktuellen Studie beobachteten und als Grad 3 eingestuft Nebenwirkungen

Bei Patienten mit nicht muskelinvasivem Blasenkrebs erwies sich die intravesikale Instillation des Mistelextrakts nach transurethraler Blasenresektion als sichere und gut verträgliche Behandlungsmethode. In der Dosis-Eskalations-Studie wurde keine dosislimitierende Toxizität festgestellt. Von 19 Studienteilnehmern, die über zwölf Monate nachverfolgt werden konnten, hatten 14 nach einem Jahr kein Tumorrezidiv.

gen waren anormale Hämoglobinspiegel, Hämaturie, Pyelonephritis, Fatigue, Pyrexie und Hämorrhagie; letzteres zwei Fälle, alle anderen jeweils ein Fall. Keines dieser Ereignisse wurde jedoch mit der Mistelextrakt-Behandlung in Verbindung gebracht. Bei 76 Ereignissen, die 35,5 % aller negativen Ereignisse ausmachten, war eine Verbindung mit der Instillationsbehandlung wahrscheinlich, davon waren lokale Reaktionen, gefolgt von Harnwegsinfektion, am häufigsten. Bei fünf Patienten kam es zu einer einzelnen Episode oder wiederholt zu Pyrexie. Bis auf einen Fall waren sie der Behandlung zuzuordnen. Alle Patienten gesundeten vollständig.

Bei 30 Patienten, die bis zur zwölfwöchigen Follow-up-Zystoskopie nachbeobachtet wurden, konnte die Remissionsrate des Markertumors bestimmt werden. Zu dem Zeitpunkt hatten 20 Patienten (66,7 %, 95% CI, 47,2–82,7) keinen weiterhin sichtbaren Markertumor und eine negative Biopsie.

Während der Zystoskopie nach zwölf Wochen wurden alle verbliebenen Tumoren reseziert, so dass nur tumorfreie Patienten in die relevante Zeitspanne zur Beurteilung von Rezidiven eingingen. Diese konnte bei 19 Studienteilnehmern vorgenommen werden. Von ihnen hatten 14 (73,7 %, 95% CI, 48,8–90,9) nach einem Jahr kein Tumorrezidiv. Es wurde davon ausgegangen, dass durch die ausgefallenen Patienten kein Bias verursacht wird. Red. ◀



Rose A, El-Leithy T, vom Dorp F, et al. 2015. Mistletoe plant extract in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a phase Ib/IIa single group dose escalation study. J Urol 194:939-943.

## Hochrisiko-nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs Bacillus-Calmette-Guérin-Induktionstherapie mit versus ohne Erhaltungstherapie über 3 Jahre

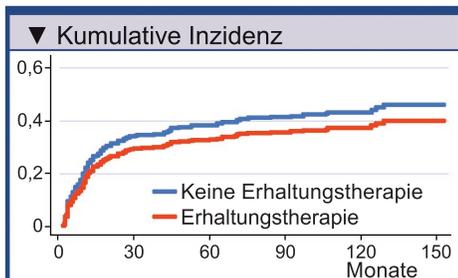
Bei einer Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Erhaltungstherapie über drei Jahre nach der BCG-Induktionstherapie kann die Progression von Urothelkarzinomen der Harnblase verringert sein. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde geprüft, ob die Instillation einzelner BCG-Volldosen alle drei Monate für drei Jahre nach der BCG-Induktionstherapie die Rezidiv- und Progressionsrate bei niedrigem Toxizitätsprofil effektiver reduziert als die Induktionstherapie allein.

**A**mbutante Patienten der teilnehmenden 19 spanischen Zentren mit Hochrisiko-nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs wurden auf zwei Behandlungsarme randomisiert:

(I) Nach der Induktionstherapie mit wöchentlicher BCG-Instillation über sechs Wochen erfolgte die Erhaltungstherapie drei Jahre lang mit BCG-Instillationen alle drei Monate.

(II) Bei der Nichterhaltungstherapie erhielten die Patienten nur die Standardimmuntherapie mit BCG über sechs Wochen.

Der krankheitsfreie Zeitraum war in beiden Behandlungsarmen ähnlich ( $p=0,2$ ). Die 5-Jahres-Rezidivraten im Arm I und II betragen 33,5 % bzw. 38,5 %. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv wurde in beiden Armen nicht erreicht (Abb.). Die 5-Jahres-Progressionsrate in Arm I und II betrug 16 % bzw.



Bei Patienten mit Hochrisiko-nicht-invasivem Blasenkarzinom, die über drei Jahre alle drei Monate eine BCG-Instillation nach der sechswöchigen Induktionstherapie mit BCG erhalten hatten, wurden keine verminderten Rezidiv- und Progressionsraten gegenüber Patienten mit alleiniger Induktionstherapie registriert.

19,5 %. Bezüglich krebspezifischem und Gesamtüberleben bestand nach fünf Jahren kein signifikanter Unterschied.

In den Armen I und II brachen 20 bzw. fünf Patienten die Therapie aufgrund der Toxizität ab. Häufigste lokale Nebenwirkungen waren Miktionshäufigkeit, Dysurie und Hämaturie. Systemisch waren es Unwohlsein und Fieber. *Red. ◀*

**Martínez-Piñero L, Portillo JA, Fernández JM, et al. 2015.** Maintenance therapy with 3-monthly bacillus Calmette-Guérin for 3 years is not superior to standard induction therapy in high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: final results of randomised CUETO study 98013. *Eur Urol* 68:256-262.

## Urothelkarzinom des oberen Harntrakts Nierenfunktion nach radikaler Nephroureterektomie und partieller Ureterektomie

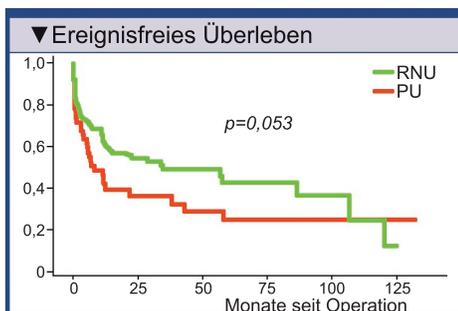
Der Behandlungsstandard bei Karzinomen des oberen Harntrakts ist die radikale Nephroureterektomie (RNU) mit Exzision der Blasenmanschette. Alternativ können aber auch nephronschonende Operationstechniken wie die partielle Ureterektomie (PU) angewandt werden. Aktuell wurden Ergebnisse der RNU und der PU hinsichtlich des Erhalts der Nierenfunktion bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts verglichen.

**D**aten von Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die sich zwischen 1998 und 2012 einer RNU oder PU unterzogen hat-

ten, wurden analysiert. Eine neu entwickelte chronische Nierenkrankheit (CNK) oder die Verschlechterung einer vorbestehenden CNK wurde als Ereignis definiert.

Von insgesamt 193 Patienten hatten sich 143 einer RNU und 50 einer PU unterzogen. Höherer Tumorgrad und lokal fortgeschrittenes Stadium waren in der RNU-Gruppe signifikant häufiger. Bei den RNU-Patienten war die Rate an Grad-III- oder -IV-CNK höher als bei den PU-Patienten (61 % versus 48 %,  $p=0,135$ ).

Die Ereignisrate war in der RNU-Gruppe signifikant niedriger als in der PU-Gruppe (43,4 % vs. 66 %). Dennoch ergaben Kap-



Bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts trat chronische Nierenkrankheit nach radikaler Nephroureterektomie und partieller Ureterektomie ähnlich häufig neu auf oder verschlechterte sich.

lan-Meier-Kurven für ereignisfreies Überleben im gesamten Beobachtungszeitraum einen nicht-signifikanten Unterschied für RNU- und PU-Patienten (Abb.). Während der ersten drei Monate nach der Operation waren die Ereignisraten sehr ähnlich ( $p=0,567$ ). In der uni- und multivariaten Analyse war adjuvante Chemotherapie ein signifikanter Prädiktor für die Entwicklung chronischer Nierenkrankheit. *Red. ◀*

**Singla N, Gayed BA, Bagrodia A, et al. 2015.** Multi-institutional analysis of renal function outcomes following radical nephroureterectomy and partial ureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 33:268.e1-7.

## Blutentnahme genügt: Optimale Therapieplanung bei Darmkrebs

Das Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum setzt ab dem 1. Dezember 2015 als erstes deutsches Kompetenzzentrum einen neu entwickelten blutbasierten Biomarkertest zur Bestimmung des RAS-Mutationsstatus in der Darmkrebstherapie ein. Seine Relevanz für die gezielte Behandlung der Patienten war zuvor in einer Studie der Ruhr-Universität Bochum bestätigt worden und ist nach Ansicht der Ärzte um Prof. Wolff Schmiegel vielversprechend: Das einfache, schnelle Verfahren ermöglicht mehr Patienten eine personalisierte, maßgeschneiderte Therapie.

### Validierung des RAS-Tests

Der OncoBEAM-Test wurde von Sysmex Inostics entwickelt. Die Validierungsstudie erfolgte im Rahmen des Wissenschaftsprogramms der Landesförderung P.U.R.E. (Protein Research Unit Ruhr

within Europe) in Zusammenarbeit mit Sysmex Inostics und Merck Serono. Am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus setzen die Forscher den blutbasierten Test nun bei Patienten ein, die eine Darmkrebserkrankung im fortgeschrittenem Stadium aufweisen. Der Test zeigt den Mutationsstatus des RAS-Gens an. Das RAS-Gen spielt eine zentrale Rolle bei der Kontrolle des Wachstums der Krebszellen und ist für die Auswahl der gezielten Therapie entscheidend.

### „Liquid Biopsy“ als Ergänzung zur Gewebebiopsie

Als derzeitiger Goldstandard zur Bestimmung des RAS-Status gilt die Untersuchung der Gewebeprobe durch einen Pathologen. OncoBEAM ist ein nicht-invasives Verfahren, das als nützliche Ergänzung zu herkömmlichen Gewebebiopsien oder chirurgischen Eingriffen dienen kann.

### Frühe Hinweise bei laufender Therapie

Die Bestimmung des Mutationsstatus aus dem Blut ist ein wichtiges Werkzeug, das derzeit in klinischen Studien beim Patientenmonitoring erprobt wird. Es wird in Zukunft eine nicht-invasive Überwachung des RAS-Mutationsstatus während der laufenden Therapie ermöglichen. Erste Ergebnisse zeigen, dass RAS-Mutationen vor allem unter der Behandlung mit EGFR (Epidermal Growth Factor-Rezeptor)-Antikörpern neu auftreten können. Die neue Mutationsdiagnose könnte somit zusätzlich einen frühen Hinweis darauf liefern, die Therapie dem veränderten Tumorprofil anzupassen bzw. entsprechend umzustellen.

Die neue Mutationsdiagnose ist auch dann sinnvoll einsetzbar, wenn keine Tumorgewebeprobe entnommen werden kann. „Damit können wir die wirkungsvolle Antikörper-Therapie gegen den EGFR auch bei Patienten in Erwägung ziehen, bei denen die Bestimmung des RAS-Mutationsstatus aufgrund von fehlendem oder unzureichendem Gewebematerial bisher nicht möglich war“, erläutert Dr. Alexander Baraniskin vom Knappschaftskrankenhaus. Der Einsatz von Antikörpern gegen EGFR gehört zur modernen gezielten Therapie bei Patienten mit metastasiertem Darmkrebs.

### Auf der Suche nach dem prädiktiven Marker

Die Bochumer Ärzte orientieren sich mehr und mehr in Richtung einer personalisierten Darmkrebstherapie. Um diese langfristig in den klinischen Alltag zu integrieren, müssen die Forscher so genannte prädiktive Marker für einzelne Therapien finden, die den Arzt darüber informieren, ob eine bestimmte Behandlung bei einem Patienten voraussichtlich wirken wird. „Die Bestimmung des RAS-Mutationsstatus ist ein solch prädiktiver Biomarker für den Einsatz von Antikörpern gegen den EGF-Rezeptor“, so Dr. Baraniskin. ◀

© UNICEF/NYHQ2015-00457Y/rtsevier

**SYRIEN** Helfen Sie den Flüchtlingskindern!

IBAN DE57 3702 0500 0000 3000 00  
Stichwort: Flüchtlingskinder  
Online spenden: [www.unicef.de](http://www.unicef.de)

unicef   
Gemeinsam für Kinder

Quelle: Ruhr-Universität Bochum (RUB)

## Prostatakarzinom

# Ein Drittel weniger Biopsien mit neuem Screening-Algorithmus

Bei Männern zwischen 50 und 69 Jahren erspart ein neues prospektiv populationsbasiertes Screening-Modell jedem Dritten eine diagnostische Prostata-Biopsie. Karzinome mit einem Gleason-Score von 7 und mehr werden dabei so gut erfasst wie mit dem PSA-Test. Das STHLM2-Modell wurde in Stockholm kalibriert und validiert.

**D**urch PSA-Bestimmungen als einzigem prospektiv randomisiertem Screening-Test reduzierte sich die Prostatakrebs-Mortalität nach 13 Jahren zwar um 21 % (ERSPC), doch die damit verbundenen Nachteile sind eine relativ hohe Rate falsch-positiver Ergebnisse, Überdiagnostik und Übertherapie.

Mit dem neuen Testmodell wird eine höhere Spezifität angestrebt, was unnötige Biopsien (und damit auch Infektionen und Kosten) vermindern soll. Im risikobasierten STHLM-Algorithmus werden Plasmaprotein-Biomarker, genetische Polymorphismen und klinische Kennzeichen (Familienanamnese, vorherige Biopsie, digitale rektale Untersuchung, Prostata-volumen, PSA) kombiniert.

Der Algorithmus wurde in einer vorausgegangenen Studie bei 11 130 Männern kalibriert. Um möglichst ebenso viele high-risk-Prostatakarzinome (Gleason Score  $\geq 7$ ) zu erfassen wie bei der Anwen-

dung eines PSA-Schwellenwerts  $\geq 3$  ng/ml, wurde ein PSA-cut-off bei 1 ng/ml festgesetzt. In der „Trainingsstudie“ erwies sich dieses diagnostische Vorgehen als sensitiver als der PSA-Test.

In der aktuellen Untersuchung wurde die höhere Spezifität populationsbasiert, prospektiv, gepaart bei 47 688 Männern im Alter zwischen 50 und 69 Jahren validiert. Damit handelt es sich um die weitest umfänglichste und einzige Studie, die sowohl prospektiv als auch populationsbasiert ist. Aufgrund der Differentialdiagnose wurden 7 606 Teilnehmer zum Urologen verwiesen. Von ihnen wurden 71 % biopsiert.

Im hochgerechneten Vergleich wurden durch den Algorithmus 32 % der Biopsien eingespart (95% KI 24-39) und 44 % (95% KI 35-54) der benignen Biopsien vermieden. Für die Detektion von Karzinomen mit Gleason Score  $\geq 7$  lag die Spezifität signifikant ( $p < 0,0001$ ) höher

Der Algorithmus erwies sich als spezifischer als der PSA-Wert alleine. Der Einsatz führte zu einer substanzial geringeren Zahl von Biopsien, ohne Einbuße bei der Erkennung von high-risk-Karzinomen.

als alleine mit dem PSA-Wert (AUC 0,74 versus 0,56).

Durch die Anwendung des STHLM-Tests wird sich die Balance zwischen Schaden und Nutzen eines Screenings nicht wesentlich verändern, meinen die Kommentatoren. Sie begründen dies mit dem Faktum der einmaligen Testung, den bisher fehlenden Verlaufsuntersuchungen und die dennoch hohe Überdiagnostik. Es wurden zwar 17 % weniger Gleason-6-Karzinome diagnostiziert, aber das machte die Hälfte der Diagnosen aus. Ein Fünftel der entdeckten Karzinome entfiel auf Männer mit niedrigen PSA-Werten (1-3 ng/ml), und damit auf eine Gruppe, bei der normalerweise keine Biopsie durchgeführt wird. Le ◀

Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, et al. 2015. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol* [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00361-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00361-7)

## Forschungspreis: Androgenrezeptor Research Grant verliehen

**A**m 01. November 2015 wurde von Astellas Pharma erstmalig der Androgenrezeptor Research Grant verliehen. Die Preisträger sind PD Dr. Marcus V. Cronauer von der Urologischen Universitätsklinik Lübeck und Prof. Dr. Stefan Duensing von der Urologischen Universitätsklinik Heidelberg. Mit dem Research Grant würdigt Astellas Pharma hervorragende wissenschaftliche Projekte, die sich mit Fragen bezüglich des Androgenrezeptors beim Prostatakarzinom beschäftigen.

Aus allen eingereichten Arbeiten hat sich die Jury für die Vergabe der mit insgesamt 40 000 Euro dotierten Auszeichnung an zwei

Forscher entschieden. PD Dr. Marcus V. Cronauer von der Urologischen Universitätsklinik Lübeck erhält den Preis für sein Projekt zum Thema „Involvement of the Proteasome in the Regulation of AR/AR $\Delta$ LBD-Signaling in Castration-Resistant Prostate Cancer Cells“. In dieser Forschungsarbeit greift er die stark diskutierte aktuelle Fragestellung bezüglich der Entstehung von Androgenrezeptor Splice-Varianten auf. Prof. Dr. Stefan Duensing von der Urologischen Universitätsklinik Heidelberg erhält die Auszeichnung für sein Projekt zum Thema „Reversal of AR-V7-Associated Drug Resistance by Indirubins“. Beide Projekte vermitteln wertvolle Einblicke in aktuel-

le Problemstellungen bei der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

Die Erforschung des Androgenrezeptors spielt für das Prostatakarzinom eine zentrale Rolle, denn er ist nicht nur für das Fortschreiten der Erkrankung, sondern auch für deren Behandlung wichtig. Aufgrund der zunehmenden Zahl von innovativen und zielgerichteten Therapien ist ein detailliertes Verständnis über molekulare Veränderungen des Androgenrezeptors und des Androgenrezeptor-Signalwegs von essentieller Bedeutung. Mit dem Research Grant verfolgt Astellas Pharma das Ziel, dieses Verständnis zu fördern und Forschungslücken zu schließen. ◀

## Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC) Einfluss von Lymphknotenmetastasen bei Behandlung mit targeted Therapien

Inwieweit Lymphknotenmetastasen (LKM) und ihre Lokalisation das klinische Ergebnis bei mRCC-Patienten negativ beeinflussen ist bislang nicht bekannt. Klinisch-pathologische Merkmale, Überlebensparameter und Therapieansprechen wurden bei mRCC-Patienten mit und ohne LKM nach Behandlung mit targeted Therapien verglichen.

**A**us der International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Datenbank wurden 2 823 mRCC-Patienten, die mit targeted Therapien behandelt worden waren, analysiert. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) und sekundärer Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS).

Bei Patienten mit LKM in subdiaphragmatischer Lokalisation war das PFS signifikant kürzer (6,8 Monate) als bei denen ohne LKM oder bei supradiaphragmatischen LKM (8,8 bzw. 8,3 Monate). Am kürzesten war PFS bei Patienten mit LKM in beiden Lokalisationen (5,4 Monate). Beim

klarzelligen RCC ergab der PFS-Vergleich zwischen Patienten ohne LKM, mit supradiaphragmatischen LKM und subdiaphragmatischen LKM keine signifikanten Unterschiede.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 1 960 Patienten gestorben. Das OS in der Gesamtkohorte betrug median 20,0 Monate. Bei Auftreten von LKM war das OS signifikant verkürzt. In der Subgruppenanalyse betrug das OS ohne LKM 25,2 Monate, mit supradiaphragmatischen LKM 20,3 Monate, mit subdiaphragmatischen LKM 16,2 Monate und mit LKM in beiden Lokalisationen 11,5 Monate. Patienten mit klarzelligem RCC hatten mit supra-

Die Ausbreitung von Metastasen des Nierenzellkarzinoms auf subdiaphragmatische Lymphknoten steht für die mit targeted Therapien behandelten Patienten mit einer verschlechterten Prognose im Zusammenhang.

oder subdiaphragmatischen LKM ähnlich lange OS (21,6 bzw. 19,8 Monate) und ohne LKM mit 27,0 Monaten ein signifikant längeres OS. Deutlich verkürzt war das OS mit 12,9 Monaten bei LKM in beiden Lokalisationen. Entsprechende Analysen bei nicht-klarzelligen RCC ergaben keine signifikanten Unterschiede. In der multivariaten Analyse waren LKM bei allen histologischen Subtypen des RCC ein unabhängiger prognostischer Faktor für verkürztes OS. *Red. ◀*

Kroeger N, Pantuck AJ, Wells JC, et al. 2015. Characterizing the impact of lymph node metastases on the survival outcome for metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies. *Eur Urol* 68:506-515.

## Kleine Nierentumoren Vergleich des Erhalts der Nierenfunktion unter Überwachung und nach Intervention

Anhand der Daten des Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM)-Registers wurden Ergebnisse hinsichtlich der Nierenfunktion bei Patienten mit kleinem Nierentumor verglichen, die sich für Active Surveillance (AS), Kryoablation (KA), partielle oder radikale Nephrektomie (PN bzw. RN) entschieden hatten.

**D**ie Patienten wurden zu Baseline nach dem Stadium chronischer Nierenkrankheit (CNK) anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

in die Stadien I,  $\geq 90$ , II,  $60 < GFR < 90$ , IIIa,  $45 < GFR < 60$  und IIIb,  $30 < GFR < 45$  ml/min/173 m<sup>2</sup> eingeteilt. In den Interventionsarmen mussten von den Patienten zumindest eine prä- und vier postoperative Kreatinin-Bestimmungen vorliegen. Im AS-Arm waren es zwei Werte.

Die Einschlusskriterien wurden von 162 Patienten erfüllt, von denen 68 der AS-, 65 der PN-, 15 der RN- und 9 der KA-Gruppe zuzuordnen waren. Die Tumorgröße der Gesamtkohorte betrug median 2,2 cm.

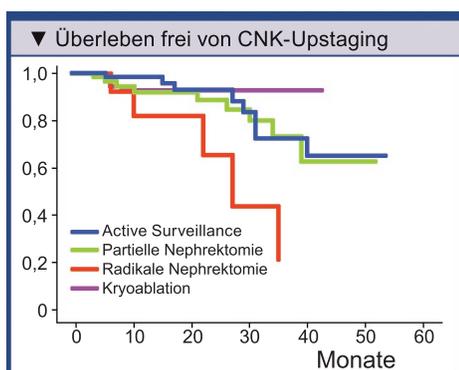
Nach RN erreichten signifikant mehr Patienten ein CNK-Stadium 3a oder 3b (40 %) als in den anderen Gruppen. Im RN-Arm ergab die mittlere abschließende GFR-Bestimmung einen niedrigeren Wert als bei

Der Erhalt der glomerulären Filtrationsrate war bei Active-Surveillance-Patienten sowie nach partieller Nephrektomie und Kryoablation signifikant besser als nach radikaler Nephrektomie.

den restlichen Behandlungsarmen. Bei den AS-Patienten war die GFR niedriger als bei den PN-Patienten ( $p < 0,001$ ). Ein Upstaging war bei den Patienten in der RN-Gruppe deutlich am häufigsten (40 %).

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab für den RN-Arm die deutlich kürzeste Überlebensdauer frei von CNK-Upstaging (Abb.). Im Gegensatz dazu unterschieden sich die AS-, PN- und KA-Arme nicht signifikant. Als unabhängige Prädiktoren eines CNK-Upstaging wurden Alter und Adipositas identifiziert. *Red. ◀*

Danzig MR, Ghandour RA, Chang P, et al. 2015. Active surveillance is superior to radical nephrectomy and equivalent to partial nephrectomy for preserving renal function in patients with small renal masses: results from the DISSRM registry. *J Urol* 194:903-909.



# Anzeige

# Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS) – Neue Leitlinien

**L**eitlinien zur Diagnostik und Therapie des BPS sind erstmalig 1999 veröffentlicht worden. Das neueste Update der Therapie-Leitlinien konnte im September 2014 erfolgreich abgeschlossen werden. Zwischenzeitlich ist das Gesamtprojekt in den Leitlinien der AWMF unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-035.html> verfügbar. Die aktualisierte S2e Leitlinie ist ein evidenzbasiertes Dokument auf der Grundlage relevanter Literatur von 1966 bis August 2012.

## Allgemeine Grundsätze zur Therapie des BPS

Voraussetzung für die Therapie des BPS ist eine differenzierte Basisdiagnostik mit entsprechender Sachkompetenz sowie die Verfügbarkeit und Erfahrungen mit den notwendigen apparativen Untersuchungsverfahren (z.B. Uroflowmetrie, transrektal-sonographische Bestimmung der Pros-

tatagröße, sonographische Messung der Blasenwand-/Detrusordicke, urodynamische Untersuchungsverfahren bei gegebener Indikation). Aus diesem Grunde sollte in die initiale Basisdiagnostik eines Patienten mit LUTS ein Urologe involviert werden.

Für die Entscheidung, ob eine Therapie erforderlich ist bzw. welche initiale Behandlung gewählt werden sollte, ist darüber hinaus eine differenzierte Beurteilung des Progressionsrisikos erforderlich (Alter >70 Jahre, geringe maximale Harnflussrate, Schweregrad der Symptomatik und größeres Prostatavolumen).  
Konservative Therapieoptionen

## 1. Kontrolliertes Zuwarten und Verhaltenstherapie

Die Strategie des kontrollierten Zuwartens sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die einen geringen Leidensdruck haben und / oder zunächst Änderungen im

Lebensstil zur Linderung der Symptomatik umsetzen können.

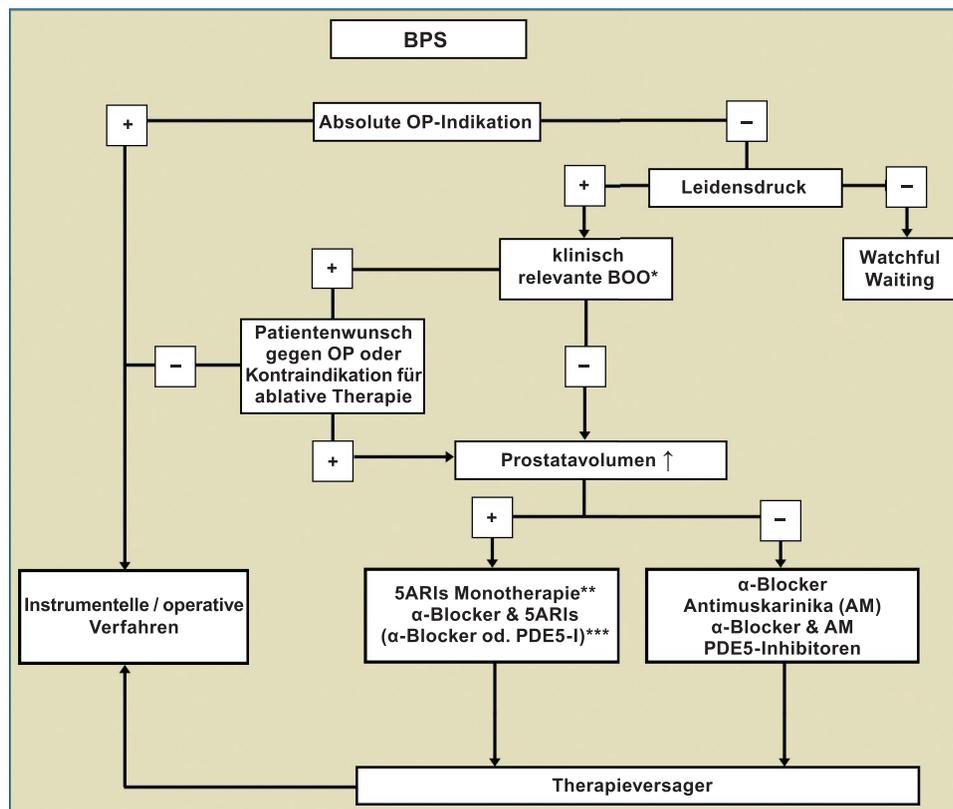
## 2. Medikamentöse Monotherapie

### 2.1. Phytotherapie (PT)

Für oder gegen den Einsatz von Phytotherapeutika beim BPS können derzeit keine abschließenden allgemeinen Empfehlungen gegeben werden. Phytotherapeutika, die in Studien eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt haben, können bei Patienten mit geringen bis moderaten Beschwerden und Leidensdruck in Betracht kommen, wenn chemisch definierte Präparate abgelehnt werden.

### 2.2. $\alpha$ 1-Blocker ( $\alpha$ 1-Adrenozeptor-antagonisten)

Alle in Deutschland zur Verfügung stehenden  $\alpha$ 1-Blocker sind in adäquater Do-



Legende:

- \* Klinisch relevante Obstruktion basierend auf:
  - Druckflussmessung ab Schäfer Klasse 3 oder
  - Detrusordickenmessung ab 2 mm bei 250 ml Blasenfüllung
  - alternativ:
  - Kombination aus  $Q_{max}$ , Restharn und Prostatavolumen im Verlauf

\*\* Voraussetzung: Langzeittherapie

\*\*\* Wenn eine symptomatische Therapie und nicht eine Reduktion der BPS-Progression im Vordergrund steht.

sierung vergleichbar effektiv und reduzieren den IPSS im Vergleich zu Placebo um 1 – 4 Punkte. Es existieren Hinweise, dass  $\alpha$ 1-Blocker bei Patienten mit BPE (>30 ml) langfristig weniger effektiv sind. Signifikante Reduktionen des IPSS treten bereits eine Woche nach Therapiebeginn ein.  $\alpha$ 1-Blocker haben keinen Einfluss auf die Prostatagröße.  $\alpha$ 1-Blocker können langfristig (>1 Jahr) akute Harnverhaltungen oder die Notwendigkeit einer Prostatektomie nicht verhindern.

### 2.3. 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer (5ARIs)

5 $\alpha$ -Reduktasehemmer sind bei Patienten mit BPS und einem Prostatavolumen ab 30-40 ml zur Symptomreduktion und Progressionshemmung bei einer geplanten Langzeittherapie (>1 Jahr) geeignet. Eine relevante Symptomreduktion tritt erst nach mehreren Monaten ein.

### 2.4. Muskarinrezeptorantagonisten (Antimuskarinika, Anticholinergika)

Muskarinrezeptorantagonisten vermindern in 12-wöchigen Untersuchungen signifikant Blasenspeichersymptome (imperativer Harndrang, Pollakisurie, Dranginkontinenz). Es wurde bisher nicht nachgewiesen, dass sich die IPSS-Gesamtsumme, die Anzahl nächtlicher Miktionen (Nykturie) und die Lebensqualität der Patienten mit Muskarinrezeptorantagonisten signifikant ändern.

Es wurde keine erhöhte Frequenz von Harnverhalten während der drei-monatigen Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten bei Patienten mit BPS belegt. Mundtrockenheit tritt im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten signifikant häufiger auf.

### 2.5. Phosphodiesterase Typ 5 Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren)

PDE5-Inhibitoren, die bisher ausschließlich zur Therapie der erektilen Dysfunktion eingesetzt wurden, verbessern auch die Symptomatik bei Männern mit moderaten und schweren Symptomen des unteren Harntraktes mit oder ohne erektile Dysfunktion.

## 3. Medikamentöse Kombinations-therapie

### 3.1. $\alpha$ 1-Blocker & 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer

Die Kombinationstherapie mit  $\alpha$ 1-Blockern und 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern sollte Patienten mit BPS bei moderaten/ausgeprägten Symptomen und erhöhtem Progressionsrisiko (Prostatavolumen >30-40 ml, maximaler Harnstrahl <15 ml/s) angeboten werden. Die Kombinationstherapie mit  $\alpha$ 1-Blockern und 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern ist nur als langfristiger Therapieansatz (>1 Jahr) zu empfehlen.

### 3.2. $\alpha$ 1-Blocker & Muskarinrezeptorantagonisten

Die Medikamentenkombination aus  $\alpha$ 1-Blockern und Muskarinrezeptorantagonisten ist effektiver als die Einzelsubstanzen hinsichtlich der Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität. Die Medikamentenkombination wirkt unabhängig vom Prostatavolumen. Das Risiko für einen (akuten) Harnverhalt und die Notwendigkeit der Blasenkateterisierung ist nicht erhöht. Bei der Kombinationstherapie kommt es signifikant häufiger zur Mundtrockenheit als bei Placebo oder  $\alpha$ 1-Blocker-Monotherapie.

Alle medikamentösen Substanzen haben keinen oder nur geringen Einfluss auf die BOO.

### Instrumentelle Therapie

Die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) ist die am besten untersuchte operative Methode und gilt nach wie vor als Referenzverfahren. Die TURP reduziert sowohl Symptome als auch die BOO nachhaltig. Die Morbidität der Methode ist begrenzt. Die Komplikationshäufigkeit steigt mit zunehmendem Prostatavolumen an. Die Grenze für die Durchführung einer TURP scheint bei einem Prostatavolumen von 80 ml zu liegen. Die bipolare TURP kann als gleichwertige Alternative zur TURP angesehen werden. Die transurethrale Inzision der Prostata wird für kleine Drüsen bei Wunsch zum Er-

halt der antegraden Ejakulation empfohlen. Die offene Adenomenukleation wird nach wie vor Patienten mit großvolumiger Prostata oder Begleitpathologien (Blasensteine, Divertikel) empfohlen.

Zahlreiche Neuerungen sind in die Kapitel zur Lasertherapie eingearbeitet worden: die Vaporisation (Verdampfung) des Gewebes, die Resektion (Entfernen kleiner Gewebeschips, ähnlich der TURP) und die Enukleation (transurethrales Pendant zur offenen Adenomenukleation). Die umfangreichsten Daten sind zum Holmium-Laser verfügbar. Deshalb wird dieser Laser uneingeschränkt vor allem als transurethrale Enukleation (HoLEP) empfohlen. Die HoLEP entspricht in ihrer Effizienz der offenen Adenomenukleation und ist dieser durch die geringere Morbidität überlegen.

Der Thulium-Laser ist mit einer Wellenlänge von 2013 nm ähnlich dem Holmium Laser. Mit der Thulium-Laser-Vapoenukleation (ThuVEP) werden der HoLEP vergleichbare Ergebnisse erreicht. Die Ergebnisse sind im kurz- und mittelfristigen Intervall auch mit denen der TURP vergleichbar. Der Greenlight-Laser ist ein reiner Vaporisations-Laser, der zwischenzeitlich in einer 180-W-Version verfügbar ist. Der Greenlight-Laser führt bei geringerer Morbidität kurz und mittelfristig zu TURP-vergleichbaren Ergebnissen. Der Greenlight-Laser kann nach sorgfältiger Risikoabwägung bei Patienten mit nicht absetzbarer Antikoagulation durchgeführt werden.

Dioden-Laser können bisher nicht empfohlen werden.

Von allen operativen/instrumentellen unmittelbar ablativ wirkenden Verfahren wird eine signifikante Reduktion der BOO erreicht. ◀

Prof. Dr. med. Klaus Höfner, Oberhausen



Kontakt:  
Prof. Dr. med. Klaus Höfner  
Klinik für Urologie  
Ev. Krankenhaus Oberhausen  
Virchowstr. 20  
Tel.: 0208-881-1221  
Fax: 0208-881-1230  
E-Mail: klaus.hoefner@eko.de

## Ganzheitliche Therapie: Hilfe für Frauen mit Inkontinenz

**H**arninkontinenz ist ein unter Frauen weit verbreitetes Leiden. Jede dritte Frau ist betroffen, und unter den 80-Jährigen überwiegen Frauen gegenüber Männern im Verhältnis drei zu eins. „Es gibt heute eine Reihe erfolgsversprechender Behandlungsmöglichkeiten, die den Betroffenen Hilfe oder sogar die vollständige Wiedererlangung der Körperkontrolle ermöglichen. Wichtig ist dabei vor allem die ganzheitliche Behandlung von Betroffenen“, sagt Prof. Dr. Christl Reisenauer, leitende Ärztin der Sektion Urogynäkologie an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen und zweite Vorsitzende der Deutschen Kontinenz Gesellschaft.

### Ganzheitliche Therapie

Insbesondere bei älteren Menschen muss das Auftreten von Harninkontinenz als multifaktorielles Geschehen gesehen werden. Allen voran spielen physiologische Altersveränderungen des Gehirns sowie altersabhängige Krankheitsbilder und damit verbundene Medikamente eine Rolle. Eine Verbesserung der geistigen Funktion bedeutet schon eine Besserung der Inkontinenzproblematik. „Die Therapie der Harninkontinenz darf sich deshalb nicht nur auf die Blasenfunktion konzentrieren, sondern muss die ganze betroffene Person individuell im Blick haben“, betont Reisenauer. Voraussetzung für eine individuelle Therapie ist ein ausführliches Arztgespräch, wobei das Hauptproblem der Patientin erfasst wird. Dem folgt die gynäkologische Untersuchung, bestehend aus Ultraschalluntersuchung und – falls nötig – einer Blasenspiegelung. Eine Blasendruckmessung ermöglicht zudem eine Unterscheidung der beiden Hauptformen der Inkontinenz, Belastungs- und Dranginkontinenz. Anhand der Befunde lässt sich ein individueller Therapieplan erstellen, der der Lebenssituation der Betroffenen angepasst werden sollte.

### Behandlungsmöglichkeiten

Belastungsinkontinenz ist bei Frauen die am weitesten verbreitete Form der Harnin-

kontinenz, die durch einen Anstieg des Druckes im Bauch (etwa durch Husten, Niesen, Lachen), bei dem der Schließmuskel dem erhöhten Blasendruck nicht mehr standhalten kann ausgelöst wird. Zur Behandlung stehen sowohl konservative als auch operative Therapien zur Verfügung. Bei leichteren Formen reichen meist konservative Behandlungsformen aus. Dazu gehören Beckenbodentraining, Anwendung von Östrogenen oder der Einsatz von speziellen und individuell angepassten Pessaren. Sollte mit diesen Methoden nicht der gewünschten Erfolg erzielt werden, kann in der Regel ein operativer Eingriff helfen. Dabei stehen heute mehrere Operationsverfahren zur Verfügung: Die Schlingenoperation, die Kolposuspension, Harnröhrenunterspritzungen (urethral bulking agents) und der künstliche Schließmuskel. Die am häufigsten angewendete Methode ist dabei die Schlingen-OP.

Dranginkontinenz – Urinverlust in Verbindung mit einem häufigem, nicht zu unterdrückendem Harndrang – kann durch Erkrankungen der Harnblase (Harnwegsinfekte, Blasensteine oder Tumoren) hervorgerufen werden. Ursache kann auch eine überaktive Blasenmuskulatur sein. Dieser liegen meist neurologische oder psychosomatische Störungen zugrunde, die gegebenenfalls zunächst therapiert werden müssen. Andere Ursachen werden medikamentös behandelt. Dabei sollen die Medikamente die Blasenmuskulatur entspannen. „Zusätzlich empfiehlt es sich immer die Führung eines Miktionsprotokolls, welches Auskunft über Trinkmenge, Harnmenge und die Zeiten des Wasserlassens gibt. Bedeutsam ist auch ein Toiletentraining, d.h. zu trainieren, erst zur Toilette zu gehen, wenn der Drang zur Blasenentleerung tatsächlich vorhanden ist. Dabei soll das Gefühl für die Blase zurückerlangt und somit der optimale Zeitpunkt für die Blasenentleerung gefunden werden“, rät Reisenauer. Miktionsprotokolle können beispielsweise auf der Website der Deutschen Kontinenz Gesellschaft unter [www.kontinenz-gesellschaft.de](http://www.kontinenz-gesellschaft.de) herunter-



Prof. Dr. med.  
Christl Reisenauer,  
leitende Ärztin der Sektion Urogynäkologie an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen und zweite Vorsitzende der Deutschen Kontinenz Gesellschaft.

tergeladen werden. Sollten diese konservativen Methoden nicht ausreichen oder eine Unverträglichkeit bei medikamentöser Behandlung vorliegen, bleiben die Implantation eines „Blasenschrittmachers“, die sogenannte sakrale Neuromodulation, und die Botulinum-A-Toxin-Injektion in den Blasenmuskel als Therapieoption für eine Dranginkontinenz.

### Unterschätzte Therapiemethode: Gewichtsreduktion

Bei übergewichtigen Frauen besteht in der Gewichtsabnahme eine weitere Möglichkeit, gegen eine bestehende Harninkontinenz vorzugehen. In einer Studie wurde gezeigt, dass die Abnahme von 5 % bis 10 % des Körpergewichts, etwa die gleiche Wirkung hat wie andere nicht-operative Maßnahmen. Mit der Gewichtsreduktion konnten die wöchentlichen Episoden der Harninkontinenz bei allen Teilnehmerinnen um 54 % gesenkt werden.

Frauen, die unter unkontrolliertem Harnverlust leiden, können sich zunächst ihrer betreuenden Frauenärztin oder ihrem Frauenarzt anvertrauen. Ein ausführliches Arztgespräch ist die erste Maßnahme für eine erfolgreiche Behandlung. Zahlreiche Frauenärzte aber auch Ärzte anderer Fachgruppen, die sich intensiv mit der Behandlung der Inkontinenz beschäftigen, sind als Beratungsstelle der Deutschen Kontinenz Gesellschaft zertifiziert. In komplexeren Fällen können Experten in Kontinenz- und Beckenboden Zentren, weiterhelfen. Auf der Website der Deutschen Kontinenz Gesellschaft unter [www.kontinenz-gesellschaft.de](http://www.kontinenz-gesellschaft.de) gibt es eine entsprechende Liste mit geeigneten Ansprechpartnern. ◀

Quelle: Deutsche Kontinenz Gesellschaft

## Detrusor-Überaktivität nach Laser-Enukleation der Prostata

Die minimal invasive Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP) gehört zu den viel versprechenden alternativen Therapieoptionen bei Patienten mit benigner Prostata-Obstruktion (BPO). In der Literatur wurden nach einer HoLEP jedoch mehr persistierende Speichersymptome wie erhöhte Miktionsfrequenz, Nykturie, Drangsymptomatik und Harninkontinenz beschrieben als nach dem Standardeingriff transurethrale Resektion der Prostata (TURP). In diesem Zusammenhang wurde in einer koreanischen, monozentrischen und retrospektiven Studie der Einfluss der präoperativen Detrusor-Überaktivität auf das funktionelle Ergebnis nach einer HoLEP untersucht.

**P**atienten mit BPO (n=110) wurden vor dem Eingriff urodynamisch und drei sowie sechs Monate postoperativ uroflowmetrisch untersucht. Die Gruppe mit Detrusor-Überaktivität umfasste 58 Patienten und die Vergleichsgruppe ohne Detrusor-Überaktivität 52 Patienten.

Das Prostatavolumen und der Grad der Obstruktion unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Bei der präoperativen Nachbeobachtung nach drei und sechs Monaten hatten sich alle Parameter des International Prostate Symptom Score (IPSS) und der Uroflowmetrie

signifikant gebessert. Auch die Speichersymptome verbesserten sich in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Anzahl der Patienten, die Anticholinergika einnahmen, erhöhte sich von präoperativ 17 Patienten auf 49 drei Monate nach der Lasertherapie und lag nach einem halben Jahr bei 39. Am Ende der Nachbeobachtungszeit nahmen mehr Patienten mit präoperativ diagnostizierter Detrusor-Überaktivität Anticholinergika ein als die Vergleichsgruppe (48,3 % vs. 21,2 %).

Bei Patienten mit und ohne Detrusor-Hyperaktivität besserten sich nach der HoLEP die Speichersymptome signifikant. Allerdings benötigten deutlich mehr Patienten mit als ohne Detrusor-Überaktivität nach der HoLEP Anticholinergika.

Urologen sollten die Patienten mit präoperativer Detrusor-Überaktivität darauf hinweisen, dass die Einnahme von Anticholinergika in der frühen postoperativen Phase noch notwendig sein kann.

Zu den Limitationen der Studie gehören insbesondere die retrospektive Datenanalyse, bei der vor allem postoperativ durchgeführte urodynamische Untersuchungen fehlten. *rha* ◀

**Jeong J, Lee HS, Cho WJ, et al. 2015.** Effect of detrusor overactivity on functional outcomes after holmium laser enucleation of the prostate in patients with benign prostatic obstruction. *Urology* 86:133-138.

## Erhöhte Risiken für Paraplegie-/Tetraplegie-Patienten bei perkutaner Nephrolithotomie

Nierensteine kommen bei Paraplegie-/Tetraplegie-Patienten (P/TP) überdurchschnittlich häufig vor. Zudem besteht für diesen Patientenkreis das erhöhte Risiko für Rezidive, Hirschhorn-Steine, bilaterale Steine und Nierenfunktionsstörungen. Die Behandlung von Nierensteinen erfolgt auch bei P/TP verbreitet mit perkutaner Nephrolitholapaxie (PCNL), ohne dass allerdings detaillierte Beschreibungen der assoziierten Komplikationsrate vorliegen. Unter Verwendung des modifizierten Clavien-Systems wurden die perioperativen Komplikationsraten bei P/TP, die sich einer PCNL unterzogen haben, analysiert und mit denen bei Patienten ohne P/T verglichen.

**A**m Yale New Heaven Hospital, New Haven, wurden von einem Chirurgen zwischen Dezember 2004 und Februar 2011 insgesamt 213 PCNL an 31 P/TP und 115 Patienten ohne P/T durchgeführt. Die analysierten Daten umfassen demographische und klinische Faktoren sowie perioperative und verspätet eingetretene Komplikationen.

Es wurden 56 Komplikationen bei 52 Eingriffen an P/TP und 54 Komplikationen bei 161 Eingriffen an Patienten ohne P/T registriert. In der P/TP-Gruppe trat bei 29 Eingriffen zumindest eine Komplikation irgendeines Grades auf. Ohne P/T waren es entsprechend 45 Eingriffe.

Die Komplikationsrate des Gesamteingriffs war für die meisten Clavien-Grade in der P/TP-Gruppe signifikant höher als in der Nicht-P/T-Gruppe: Grad 1 (42,3 % vs. 15,5 %;  $p < 0,001$ ), Grad 2 (25,0 % vs. 6,8 %;  $p < 0,001$ ), Grad 3b (15,4 % vs. 3,1 %;  $p = 0,004$ ), Grad 4a (3,8 % vs. 0 %) und Grad 4b (5,8 % vs. 1,9 %;  $p = 0,16$ ).

Die Analyse der Komplikationsraten entsprechend der Clavien-Grade beim Ersteingriff ergab zumeist ebenfalls deutlich höhere prozentuale Anteile bei den P/TP gegenüber den Steinpatienten ohne P/T: Grad 1 (48,4 % vs. 20,2 %;  $p < 0,002$ ), Grad 2 (22,6 % vs. 5,3 %;  $p < 0,004$ ), Grad 3b (12,9 % vs. 2,6 %;  $p = 0,038$ ),

Bei Paraplegie-/Tetraplegie-Patienten sind die Komplikationsraten bei PCNL signifikant höher als bei Patienten ohne Querschnittslähmung.

Aktuell wurde erstmals ein standardisiertes Berichtssystem für Komplikationen bei einer Hochrisiko-Population zur Abgrenzung gegenüber einer Kontrollgruppe angewandt.

Grad 4a (6,5 % versus 0 %) und Grad 4b (9,7 % vs. 1,8 %;  $p = 0,066$ ).

In der multivariaten Analyse mit Korrekturen für Alter, Zahl der Kelche, Steingröße, primäre Steinzusammensetzung und Komorbiditäten war die Wahrscheinlichkeit, Komplikationen höheren und niederen Grades zu erleiden, für P/TP gegenüber Patienten ohne P/T nahezu verdreifacht. *Red.* ◀

**Danawala ZA, Singh D. 2015.** Paraplegia-quadruplegia independently increases all percutaneous nephrolithotomy complications: a comparative study using the modified Clavien system. *Urology* 85:1007-1014.

## Adhärenz-Defizite beeinflussen den Verlauf der BPH-Erkrankung

Bei zahlreichen chronischen Krankheiten ist die Therapieadhärenz der Patienten nicht optimal. Dazu wurde auf der Basis von Verschreibungen die Adhärenz bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) und der damit assoziierten Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) nach einem Jahr und längerfristig überprüft.

**B**ei Männern 40+ mit BPH/LUTS wurden die Verschreibungen von Alphablockern (AB), 5-alpha-Reduktase-Hemmern (5-ARI) und deren Kombination (CT) sowie die Hospitalisierungsraten analysiert. Von knapp 214 000 Patienten mit der Verordnung eines der Präparate oder der Kombination, erhielten nur 28 273 die Verschreibung über 12 Monate. Die Studienkohorte wurde median vier Jahre nachbeobachtet.

Mit 87,1 % waren AB am häufigsten verschrieben worden, gefolgt von 5-ARI mit 8,1 % und CT mit 4,7 %. Patienten über 75 Jahre erhielten zu 47,6 % die CT. In 97 407 Fällen wurde die Medikation über mehr als sechs Monate verschrieben. Deren Anzahl reduzierte sich nach zehn und zwölf Monaten auf 61 298 bzw. 28 273.

Der Anteil der Männer, die die Therapie bis zu zehn Monate weiterführten, betrug für AB 70 %, für 5-ARI 59 % und für CT 34 %. Die Raten verringerten sich nach 12 Monaten auf 35 %, 18 % und 9 %. Nur 13 % der Männer blieb die gesamte Nachbeobachtungsperiode bei der pharmakologischen Therapie. Patienten mit CT-Verschreibungen hatten gegenüber den Monotherapien eine signifikant höhere Abbruchrate innerhalb der ersten zwei Jahre der Behandlung.

Während des Follow-up kam es zu 989 Krankenhauseinweisungen wegen BPH-Symptomen und zu 1 393 aufgrund einer notwendigen BPH-Operation. Patienten hatten unter der 5-ARI-Medikation ein reduziertes Hospitalisationsrisiko gegenüber denen unter einer AB-Monotherapie.

Die Adhärenz einer medikamentösen BPH-Therapie erwies sich als äußerst niedrig, was den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen kann.

Langfristige Einnahme von 5-ARI und der Kombinationstherapie war mit einem geringeren Risiko für eine Hospitalisation wegen einer BPH-Operation assoziiert.

Die Kombinationstherapie war im Vergleich zur AB-Behandlung mit einer verringerten Rate an Krankenhauseinweisungen wegen einer BPH-Operation assoziiert. Ein Abbrechen der Therapie wurde in allen Behandlungsgruppen als unabhängiger Risikofaktor für eine Krankenhauseinweisung wegen BPH-Symptomen oder einer BPH-Operation identifiziert. *rha* ◀

**Cindolo L, Pirozzi L, Fanizzaet C, et al. 2015.** Drug adherence and clinical outcomes for patients under pharmacological therapy for lower tract urinary symptoms related to benign prostatic hyperplasia: population-based cohort study. *Eur Urol* 68:418-425.

## Embolisation der Prostata-Arterie vs. offene Prostatektomie bei benigner Prostataobstruktion

Bei der benignen Prostataobstruktion (BPO) mit Symptomen des unteren Harntrakts (BPO/LUTS) und einem Prostatavolumen über 80 cm<sup>3</sup> wird in den Leitlinien die offene Prostatektomie (OP) oder die Holmium Laser-Enukleation (HoLEP) als Goldstandard empfohlen. Eine Alternative kann die Embolisation der Prostata-Arterie (EPA) sein, die über eine Drosselung des Blutflusses zur Prostata drüse die LUTS-Symptome lindern soll. Diesbezüglich wurden die 1-Jahres-funktionellen Ergebnisse und Morbiditäten bei Patienten nach EPA und OP mit einer Matched-Pair-Analyse verglichen.

**B**ei je 80 Patienten mit EPA oder OP berücksichtigte der 1:1 Matched-Pair-Vergleich Prostatavolumen (PV), Peak-Flow (PF) Restharn und den International Prostate Symptom Score (IPSS). Einschlusskriterien waren BPO/LUTS, IPSS  $\geq 12$ , PSA <4 ng/ml (oder 4-10 ng/ml und negative Biopsie) PV >80 cm<sup>3</sup> und PF unter 15 ml/s. Als primäre Endpunkte wurden Vergleiche des IPSS, des PF, des Restharns und die Frage zur Lebensqualität des IPSS (IPSS-QoL) und der 5-Punkte-Version des International Index of Erectile Function (IIEF-5)-Score zwölf Monate nach dem Eingriff festgelegt.

Die OP-Patienten verzeichneten nach einem Jahr gegenüber den EPA-Patienten signifikant bessere Ergebnisse beim IPSS (4,3 vs. 10,4), dem Restharn (6,15 vs. 18,38 cm<sup>3</sup>), PF 23,8 vs. 16,9 ml/s und IPSS-QoL (0,7 vs. 2,8). Der IIEF-5-Score war bei den EPA-Patienten mit 15,1 deutlich besser als bei den OP-Patienten mit 10,9. Weitere Vorteile für die EPA-Patienten waren postoperativ höhere Hb-Werte, verkürzte Klinikaufenthalte und Kathetertage. Die EPA-Behandlung war nach einem Jahr mit persistierenden Symptomen (IPSS  $\geq 8$ ; Odds Ratio [OR]: 2,7) und persistierendem PF  $\leq 15$  ml/s (OR: 4,95) assoziiert.

Ein erhöhtes Risikos für persistierende Symptome und niedrige Peak-Flow-Werte ein Jahr nach der EPA machen sie der offenen Prostatektomie eindeutig unterlegen.

Nach Ansicht der Autoren eignet sich die EPA für Patienten mit schweren Komorbiditäten, die für eine offene Prostatektomie nicht geeignet sind, oder die auf besseren Erhalt der sexuellen Funktion bedacht sind.

Das vergleichsweise schlechtere Abschneiden der EPA könnte sich dadurch erklären, dass es nach dem Eingriff möglicherweise zu Anastomosen zwischen Kollateralarterien kommt, die den Blutfluss zur Prostata zumindest teilweise wiederherstellen und somit eine Verbesserung der Symptome langfristig verhindern. *rha* ◀

**Russo GI, Kurbatov D, Sansalone S, et al. 2015.** Prostatic arterial embolization vs open prostatectomy: a 1-year matched-pair analysis of functional outcomes and morbidities. *Urology* 86:343-348.

## Peniler Manschetten-Test vs. Druck-Fluss-Studie bei Patienten mit Blasenaustrassobstruktion

Miktionsstörungen können bei Männern durch zahlreiche ätiologische Faktoren verursacht sein. Hierunter fallen die Blasenaustrassobstruktion (BOO), verminderte Blasenkontraktilität und Detrusorüberaktivität. Bei Nachweis einer BOO infolge Prostatavergrößerung lassen sich durch operative Intervention zumeist gute Behandlungsergebnisse erzielen. Als Goldstandard zur Diagnose einer BOO gilt die Druck-Fluss-Studie. Möglichkeiten der klinischen Anwendung des penilen Manschetten-Tests als nicht-invasive Methode zur Untersuchung des Detrusor-Drucks wurden bislang nicht näher beschrieben. In einer iranischen Studie wurden aktuell die Ergebnisse des penilen Manschetten-Tests mit denen der Druck-Fluss-Studie (Blasendruckmessung während des Uroflow) bei Patienten mit Verdacht auf BOO verglichen.

An der Untersuchung beteiligten sich 51 Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS). Zur Durchführung des penilen Manschetten-Tests diente ein Sphygmomanometer für Kinder.

Mit dem penilen Manschetten-Test wurden 24 der 51 Patienten als obstruiert und 27 als nicht obstruiert eingestuft. Die Überprüfung mit der Druck-Fluss-Messung und dem International Continence Society Nomogramm ergab bei 16 der

24 Männer ebenfalls eine Blasenaustrassobstruktion, während in vier Fällen keine und in vier Fällen eine zweifelhafte Obstruktion diagnostiziert wurde. Im Einzelnen wurden in der Druck-Fluss-Studie 18 Männer als obstruiert und 17 als nicht obstruiert befundet, während das Ergebnis in 17 Fällen nicht eindeutig zuzuordnen war.

Bei der Klassifizierung nach der  $Q_{max}$  hatten 17 der 24 nach dem penilen Manschetten-Test als obstruiert eingestuft

Der penile Manschetten-Test mittels eines Sphygmomanometers für Kinder kann zur Abklärung einer Blasenaustrassobstruktion bei Patienten mit LUTS nützlich sein.

Das Instrument hat nach Auffassung der Untersucher insbesondere die akzeptable Fähigkeit eine Blasenaustrassobstruktion bei BPH-Patienten auszuschließen.

Patienten eine  $Q_{max} < 10$  ml/s. Andererseits lag die  $Q_{max}$  bei 12 der 27 Männer ohne BOO  $< 10$  ml/s.

Sensitivität und Spezifität des penilen Manschetten-Tests errechneten sich zu 88,9 % bzw. 75,7 %. Der positive prädiktive Wert betrug 66,7 % und der negative prädiktive Wert 93,0 %. *Red. ◀*

**Kazemeyni SM, Otraj E, Mehraban D, et al. 2015.** The role of noninvasive penile cuff test in patients with bladder outlet obstruction. Korean J Urol 56: 722-728.

## Anzeige

## Kinderwunsch bei Hypogonadismus: Isomer von Clomid in der Prüfung

Clomifen wird seit langem als individueller Heilversuch bei Männern mit Kinderwunsch und nicht allzu sehr eingeschränkten Spermaparametern eingesetzt. Jetzt steht in den USA mit Enclomifen ein Isomer in den „Startlöchern“ für diese Indikation, wohl mit bevorzugtem Einsatz bei adipösen Männern mit Hypogonadismus. Wenig überraschend schnitt es in den Studien bei der Spermiedichte besser ab als Testosteron (Kim E et al 2015).

**Ü**bergewicht kann den Testosteronspiegel reduzieren und darüber die Fruchtbarkeit von Männern schmälern. US-Autoren haben überprüft, wie sich die tägliche Gabe von Enclomifenzitrat auf die Gonadotropin- und Androgenwerte auswirkt und ob sich die Samenparameter dabei verbessern.

Die Gabe von Antiöstrogenen führt über erhöhte Gonadotropin-Ausschüttung aus der Hypophyse zu höherem Serum-Testosteron. Mehrere Studien mit Clomifen (und Tamoxifen) weisen bei der Therapie der männlichen Fruchtbarkeit höhere Schwangerschaftsraten (etwa Faktor 2,5) im Vergleich zur Placebo aus. Insbesondere die Spermienkonzentration, aber auch die Beweglichkeit und

der Anteil normalgeformter Spermien steigen. Angesichts geringer Kosten ist der Behandlungsversuch eine Option im Vorfeld einer assistierten Reproduktion. Demgegenüber gilt die Gabe von Testosteron bei Kinderwunsch als Kontraindikation, da sich die Spermaparameter verschlechtern.

In zwei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien wurden zwei verschiedene Dosen von Enclomifen mit der täglichen Applikation von Testosteron-Gel verglichen. Eingeschlossen waren übergewichtige oder adipöse Kinderwunsch-Patienten mit einem grenzwertigen oder nachgewiesenen sekundären Hypogonadismus ( $\leq 300$  ng/dl bzw.  $10,4$  nmol/l Gesamttestosteron). Die LH-Werte lagen unter  $9,4$  IE/l.

Die Gabe von Enclomifen resultierte in einer nicht signifikanten Zunahme der Spermiedichte, während in der Testosterongruppe erwartungsgemäß ein signifikanter Rückgang dokumentiert wurde. Das Ergebnis bestätigt damit die Erwartungen für die Hormonbehandlung, aber nicht überzeugend den Nutzen der Therapie mit dem Antiöstrogen.

Nach einer Behandlungszeit von 16 Wochen hatten sich die Testosteronspiegel bei allen Teilnehmern normalisiert. Die Gonadotropine waren in den Enclomifen-Armen angestiegen und in den Testosteron-Gruppen abgefallen. Anders als bei der Gabe von Testosteron verschlechterte sich die Spermiedichte unter Enclomifen nicht. Le ◀

**Edward K, McCullough A and Kaminetsky J. 2015.** Oral enclomiphene citrate raises testosterone and preserves sperm counts in obese hypogonadal men, unlike topical testosterone: restoration instead of replacement. Article first published online: 23 OCT 2015, DOI: 10.1111/bju.

## Zusammenhang zwischen Testosteronausgleich und thrombotischen Ereignissen

Einige epidemiologische Daten haben in letzter Zeit die Diskussion zur Sicherheit der Testosteron-Ersatztherapie (TRT) neu entfacht. In diesem Zusammenhang wurden die Prävalenz thrombotischer Ereignisse und von Mortalität bei Männern über 65 Jahren mit symptomatischem Hypogonadismus mit und ohne TRT verglichen.

**D**er Vergleich wurde mit Daten von 217 hypogonadalen Patienten ohne vorausgegangenes thrombotisches Ereignis vorgenommen. Die Indikation zur TRT basierte auf zwei morgendlichen Testosteronwerten ( $< 3,0$  ng/ml) in Verbindung mit drei auf Hypogonadismus hindeutenden Symptomen. Danach hatten 153 Männer eine TRT erhalten. In 64 Fällen war der Hypogonadismus aus nicht ersichtlichen Gründen unbehandelt geblieben.

Patienten mit und ohne TRT unterschieden sich bezüglich Alter (median 74 bzw. 73 Jahre) und Charlson-Komorbidityindex (5,1 bzw. 5,3) nicht signifikant. Das

Follow-up betrug bei den Männern mit und ohne TRT median 3,8 bzw. 3,4 Jahre.

Es wurden insgesamt fünf thrombotische Ereignisse registriert. Vier davon traten in der TRT-Kohorte auf (1 Myokardinfarkt, 2 Schlaganfälle/transitorische ischämische Attacken, 1 Lungenembolie). In der Gruppe ohne TRT war es ein Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke. Der Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne TRT war statistisch nicht signifikant ( $p=0,8$ ).

Todesfälle traten in der TRT-Kohorte nicht auf (Follow-up Bandbreite: 6 Monate bis 9,5 Jahre). In der Gruppe ohne TRT verstarben fünf Patienten. In keinem der

In der Studienkohorte wurde kein signifikanter Unterschied der Inzidenzraten an thrombotischen Ereignissen zwischen den hypogonadalen Männern mit und ohne Testosteronausgleich ermittelt.

Die Daten zum Hormonspiegel, zur Therapiedauer und zum Komorbiditätsstatus sowie die Einbeziehung einer Kontrollgruppe werden als geeignet erachtet, um Einschränkungen epidemiologischer Studien zu vermeiden.

Fälle war ein thrombotisches Ereignis die Ursache. Drei Männer starben an Lungenkrebs, einer an metastasiertem Prostatakrebs und einer infolge einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Red. ◀

**Ramasamy R, Scovell J, Mederos M, et al. 2015.** Association between testosterone supplementation therapy and thrombotic events in elderly men. Urology 86:283-286.

---

# Anzeige

## Longitudinale Beziehungen zwischen reproduktiven Hormonen und kognitivem Abbau

Obwohl bereits in einigen longitudinalen Studien bei älteren Männern die prädiktiven Zusammenhänge zwischen den Ausgangswerten reproduktiver Hormone und nachfolgendem kognitivem Abbau untersucht worden sind, ist die Assoziation zwischen abnehmenden Hormonspiegeln und der kognitiven Leistungsfähigkeit noch nicht hinreichend klar [1]. In einer longitudinalen Studie wurde die zeitliche Beziehung zwischen veränderten Konzentrationen hauptsächlich reproduktiver Hormone und kognitivem Abbau bei älteren Männern umfassend untersucht [2].

Teilnehmer an der kanadisch-australischen longitudinalen Beobachtungsstudie (Concord Health and Ageing in Men Project) im Alter von 70 Jahren und darüber unterzogen sich zu Baseline sowie zwei und fünf Jahre danach der Mini-Mental State Examination (MMSE). Zu diesen Zeitpunkten wurden auch Bestimmungen des Testosterons, des Dihydrotestosterons (DHT), des Estradiols (E2) und des Estrons (E1) mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung durchgeführt. Zusätzlich wurden Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und Gonadotropine (FSH, LH) analysiert.

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung lag bei 91 Männern Demenz und bei 120 eine leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB) vor. Bei 1 313 Männern wurde die Kognition als normal eingestuft. Die mittleren MMSE Scores zu Baseline (n=853), nach zwei Jahren (n=729) und nach fünf Jahren (n=546) betragen  $28,5 \pm 1,3$ ,  $28,4 \pm 1,7$  bzw.  $28,1 \pm 2,4$ . Im Kol-

lektiv mit Ausschluss der Demenzkranken hatten 95 Teilnehmer (11 %) von Baseline bis fünf Jahre Follow-up signifikante kognitive Einbußen ( $\geq 3$  Punkte bei der MMSE). Von diesen Männern erreichten 7 % nur einen MMSE Score  $< 26$ .

Die Analyse der Rohdaten ergaben einen positiven Zusammenhang zwischen der longitudinalen Veränderung des MMSE Score und dem DHT-Spiegel wie auch jeweils eine negative Assoziation mit FSH und LH. Hingegen zeigten sich für Testosteron, freies Testosteron SHBG, E2 und E1 keine signifikanten Beziehungen. Wurden potenzielle Störfaktoren in multivariater Analyse berücksichtigt, ergab sich bei keiner Assoziation statistische Signifikanz.

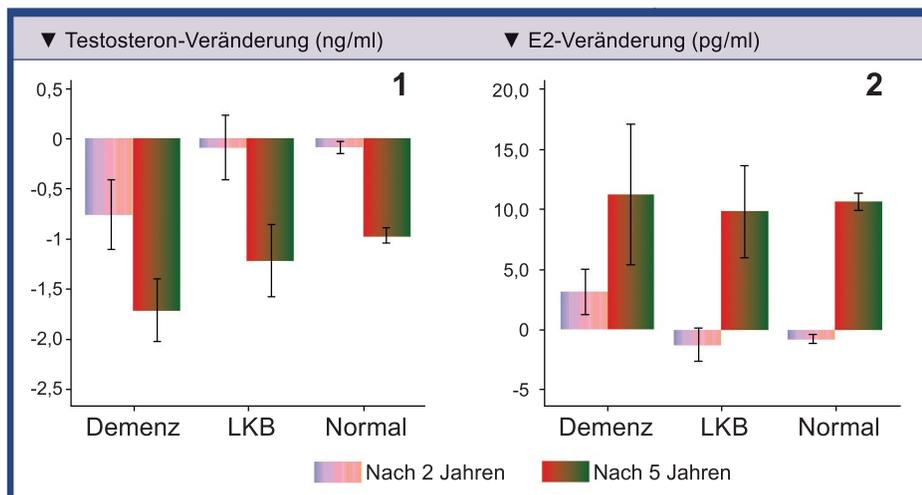
Der Zusammenhang zwischen longitudinalen Veränderungen der Testosteron-, DHT-, freies Testosteron- wie auch E1-Konzentrationen und den veränderten MMSE Scores von Baseline über zwei- bis fünfjähriges Follow-up war in der multivariaten Analyse (Korrekturen für Alter, Body Mass Index, Raucherstatus, Jahre in Ausbildung und

Bei älteren Männern besteht eine longitudinale zeitliche Beziehung zwischen dem Androgenstatus und kognitivem Abbau.

Das Ergebnis wirft die Frage auf, ob verringerte Konzentrationen an Testosteron, freiem Testosteron oder Estron eine Folge der kognitiven Einbußen oder deren Ursache sind. Die Autoren favorisieren angesichts des ausbleibenden kognitiven Abbaus bei Patienten mit lebenslangem Hypogonadismus die erstere Ansicht. Andererseits spräche die weite Verbreitung von Androgenrezeptoren im Gehirn für die Beeinträchtigung zerebraler Funktionen bei erniedrigtem Androgenstatus.

der Geriatric Depression Scale) signifikant. Damit bestand für Männer, deren Spiegel der reproduktiven Hormone über den Fünfjahreszeitraum abnahm, die erhöhte Wahrscheinlichkeit für den Verlust kognitiver Fähigkeiten. Veränderte Konzentrationen der Gonadotropine, von SHBG und E2 waren hingegen keine signifikanten Prädiktoren für kognitiven Abbau.

Die Baseline-Spiegel an Gesamttestosteron und freiem Testosteron unterschieden sich bei Männern mit Demenz und Männern mit normaler Kognition nicht signifikant. Während des Follow-up sank der Spiegel an Gesamttestosteron bei ersteren jedoch deutlich ab ( $p=0,04$ ), während das errechnete freie Testosteron keine Veränderung aufwies. Der Abfall des Gesamttestosterons bei normaler Kognition und bei LKB unterschied sich nicht signifikant (Abb.1). Keine unterschiedlichen zeitlichen Veränderungen der anderen untersuchten Hormone DHT, E2 (Abb. 2), E1 und Gonadotropine wie auch SHBG ließen sich zwischen Demenz, LKB und normaler Kognition feststellen. Red. ◀



[1] Ebner NC, Kamin H, Diaz V, et al. 2015. Hormones as "difference makers" in cognitive and socio-emotional aging processes. Front Psychol doi: 10.3389/fpsyg.2014.01595

[2] Hsu B, Cumming RG, Waite LM, et al. 2015. Longitudinal relationships between reproductive hormones and cognitive decline in older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. J Clin Endocrinol Metab 100:2223–2230.

## Einfluss von Testosteron auf die kognitive Funktion bei älteren Männern

Menschen sind im fortgeschrittenen Alter vielfach mit Einbußen verschiedener kognitiver Fähigkeiten wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprachfertigkeit und räumliches Vorstellungsvermögen konfrontiert. Dieser altersabhängige kognitive Abbau deckt sich bei einem Großteil älterer Männer mit abgefallenen Testosteronspiegeln. Für einen Zusammenhang beider Defizite sprechen Ergebnisse an Zellkulturen und bei Tierversuchen, die überzeugende Indizien für mögliche protektive Effekte des Testosterons auf Hirnfunktionen lieferten. Inwieweit die Kognition bei älteren Männern durch Testosteronmangel negativ beeinflusst bzw. bei Testosteronausgleich verbessert wird, war Gegenstand einer Reihe von Studien. An Tiermodellen konnte der Einfluss des Testosterons auf die neuronale Integrität in den involvierten Gehirnarealen untersucht werden.

### Pyramidenzellen als neuronales Substrat für Kognition

Die neuronale Architektur des Zentralnervensystems wird in verschiedenen Regionen – darunter im präfrontalen Kortex und im Hippocampus – von großen, schichtartig organisierten Pyramidenzellen dominiert. Deren Komplexität und Plastizität beim Menschen steht in Verbindung mit hoher kognitiver Leistungsfähigkeit. Der stark verästelte Dendritenbaum der präfrontalen Pyramidenzellen ist für kognitive Funktionen wie Bewusstsein, Auffassung und Planung von Bedeutung. Das prämotorische Netz-

werk im Scheitellappen ist zwar allein in der Lage, räumlich-visuelle Informationen im Kurzzeitgedächtnis zu speichern, doch der dorsolaterale präfrontale Kortex ist beteiligt, wenn es darum geht, die Information im Kurzzeitgedächtnis gedanklich in eine nachfolgende Handlung einzubeziehen [1]. Somit wird dem Menschen im präfrontalen Kortex die Fähigkeit vermittelt, Ziele im Auge zu behalten, während zugleich nachgeordnete Zwecke ausgelotet und entwickelt werden. Daraus resultiert die Fähigkeit zu logischem Denken und vorausschauender Planung [2]. Für das autobiographische Gedächtnis, mentale Zeitreisen sowie das autonome Bewusstsein [3] spielen die hippocampalen CA1-Neuronen eine zentrale Rolle.

Zur Abklärung anatomischer Fragestellungen bezüglich Kognition, hormoneller Einflüsse und neuronaler Strukturen sind Tierexperimente – zumeist mit Labornagern – unerlässlich. Bei gonadektomierten Mäuserichen finden sich degenerierte stummelartige, dünne Dendriten, die sich bei den Tieren nach Testosteronausgleich normalisieren [4]. Ähnliche regenerative Testosteroneffekte zeigten sich auch bei gonadektomierten männlichen Ratten, deren Synapsendichte deutlich unter die bei gonadal intakten Männchen abgesunken war [5]. In den Pyramidenzellen können Testosteroneffekte über die reichlich exprimierten Androgenrezeptoren zustande kommen. Anderer-

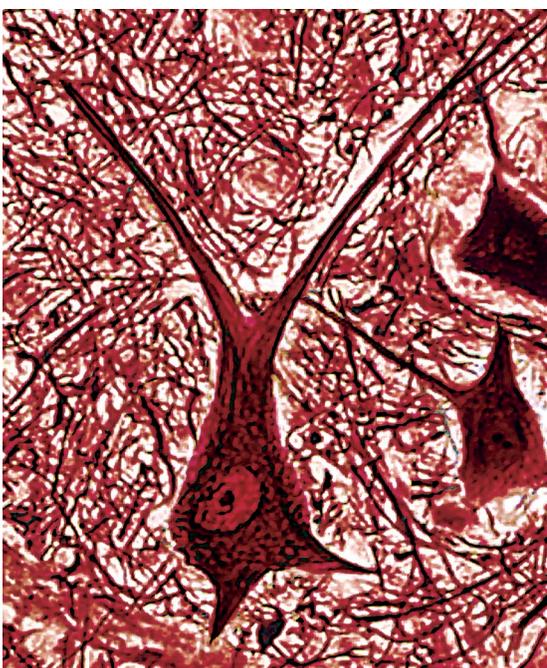
In mehreren Studien wurde bei älteren Männern ein positiver Zusammenhang zwischen endogenem Testosteronspiegel und kognitiven Fähigkeiten ermittelt. Die Ergebnisse verschiedener randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien zum Testosteronausgleich sind allerdings uneinheitlich. Dennoch lässt sich allgemein erkennen, dass die Testosteronsubstitution positive Effekte auf bestimmte kognitive Bereiche wie z.B. das räumliche Vorstellungsvermögen haben kann. Im Zentralnervensystem kommt den Pyramidenzellen im präfrontalen Kortex und dem Hippocampus für eine Reihe kognitiver Funktionen eine zentrale Rolle zu. Die Abhängigkeit der Integrität dieser neuronalen Strukturen von Testosteron wurde in Tierversuchen nachgewiesen.

seits sind Sexualsteroideffekte auch nach Transformation von Testosteron in Estradiol zu erwägen.

### Endogener Testosteronspiegel und kognitive Leistungsfähigkeit

Stichhaltige Indizien für eine Beziehung zwischen Testosteron und kognitiver Leistungsfähigkeit wurden insbesondere aus Tiermodellen erhalten. Männliche Ratten lernen, sich in komplizierten Irrgärten schneller zurechtzufinden und benötigen dazu weniger Fehlversuche als weibliche Ratten. Dieser Unterschied verliert sich – ähnlich wie beim Menschen – bei der Unterstützung durch markante Orientierungspunkte. Bei kognitiven Tests mit gonadal intakten männlichen Ratten, mit Ratten nach Depletion von Testosteron und mit Testosteron-depletierten Ratten nach Testosteronausgleich erwies sich das männliche Sexualhormon beim inhibitorischen Vermeidungstest als leistungssteigernd. Daraus lässt sich auf ein durch Testosteron erhöhtes kognitives Leistungsvermögen schließen [6].

Bei Menschen ist die Datenlage zur Beziehung zwischen Testosteronspiegel und



kognitiver Leistungsfähigkeit weniger eindeutig. Allerdings zeichnet sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen bzw. abfallenden endogenen Testosteronspiegeln und dem Abbau bestimmter kognitiver Leistungen ab [7, 8 (siehe auch Beitrag S. 196)]. In einen Übersichtsartikel wurde ermittelt, dass ältere Männer bei verschiedenen kognitiven Tests schlechter abschneiden, wenn ihr endogenes Testosteron niedrige Spiegel aufweist [9].

### Testosteronausgleich bei älteren Männern und Kognition

Obige Befunde lassen erwarten, dass kognitive Leistungseinbußen bei niedrigem Testosteronspiegel durch Testosteronausgleich korrigiert werden könnten. In einigen Studien wurden denn auch neuroprotektive Effekte bei Testosteronsubstitution registriert [10] – in anderen hingegen nicht [11]. Es wird hypothesiert, dass ein optimaler Testosteronspiegel existiert, bei dessen Überschreitung die kognitive Leistung abfällt [10, 12].

Auch wenn randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zum Teil diskrepante Ergebnisse lieferten, lassen sich insgesamt positive Effekte einer Testosteronsubstitution auf spezielle kognitive Domänen bei älteren Männern mit und ohne Hypogonadismus erkennen [9]. Unter einer Reihe von Erklärungen für abweichende Studienergebnisse wurde auch das Alter der Studienteilnehmer in Erwägung gezogen. Positive Effekte einer Testosteronsubstitution auf das kognitive Leistungsvermögen wurden trendmäßig insbesondere bei unter 72-jährigen Männern registriert [13]. *jfs.* ◀

[1] Pochon JB, Levy R, Poline JB, et al. 2001. The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cereb Cortex* 11:260-266.

[2] Koechlin E, Basso G, Pietrini P, et al. 1999. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature* 399:148-151.

[3] Bartsch T, Döhring J, Rohr A, et al. 2011. CA1 neurons in the human hippocampus are critical for autobiographical memory, mental time travel, and autoegetic consciousness. *PNAS* 108:17562-17567.

[4] Li M1, Masugi-Tokita M, Takanami K, et al. 2012. Testosterone has sublayer-specific effects on dendritic spine maturation mediated by BDNF and PSD-95 in pyramidal neurons in the hippocampus CA1 area. *Brain Res* 1484:76-84.

[5] Kovacs EG1, MacLusky NJ, Leranth C. 2003. Effects of testosterone on hippocampal CA1 spine synaptic density in the male rat are inhibited by fimbria/fornix transection. *Neuroscience* 122:807-810.

[6] Frye CA, Seliga AM. 2001. Testosterone increases analgesia, anxiolysis, and cognitive performance of male rats. *Cogn Affect Behav Neurosci* 1:371-381.

[7] Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, Cauley J. 2002. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 50:707-712.

[8] Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, et al. 2002. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5001-5007.

[9] Beauchet O. 2006. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *Eur J Endocrinol* 155:773-781.

[10] Holland J, Bandelow S, Hogervorst E. 2011. Testosterone levels and cognition in elderly men: a review. *Maturitas* 69:322-323.

[11] Gooren L. 2013. Testosterone and the brain. *J of Men's Health and Gender* 4:344-351.

[12] Ebner NC, Kamin H, Diaz V, et al. 2014. Hormones as "difference makers" in cognitive and socioemotional aging processes. *Front Psychol* 5:1595.

[13] Hogervorst E, Bandelow S, Moffat SD. 2005. Increasing testosterone levels and effects on cognitive functions in elderly men and women: a review. *Current Drug Targets - CNS and Neurological Disorders* 4: 531-540.

## Androgendeprivationstherapie (ADT)

### Kognitive Einbußen bei PCa-Patienten unter ADT – Verlauf und Prädiktoren

Inwieweit bei Prostatakrebs (PCa)-Patienten die kognitive Funktion durch eine ADT direkt beeinträchtigt werden kann, wird aus bisherigen Berichten nicht schlüssig ersichtlich. In einer aktuellen Studie wurden der zeitabhängige Einfluss einer ADT auf beeinträchtigte kognitive Leistungsfähigkeit und mögliche genetische Prädiktoren hierfür erkundet.

Die Ergebnisse neuropsychologischer Tests bei 58 PCa-Patienten vor oder kurz nach Beginn einer ADT sowie sechs und zwölf Monate später wurden denen bei zwei Gruppen nach Alter und Ausbildungsstand vergleichbar

er Kontrollen gegenübergestellt. Letztere waren 84 Männer mit PCa, aber ohne ADT und 88 Probanden ohne PCa.

Bei den Patienten mit ADT erhöhte sich der Anteil Männer mit beeinträchtigter kognitiver Leistungsfähigkeit nach verschiedenen Einstufungskriterien im Verlauf der Studienperiode signifikant:

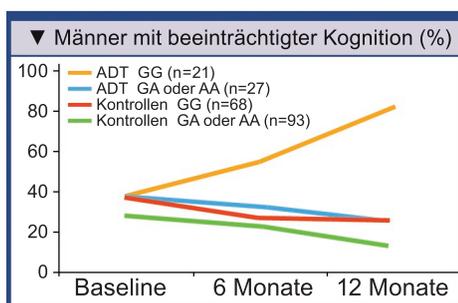
(I) International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF):  $\geq 1,5$  Standardabweichungen (SD) unter veröffentlichten Normen bei  $\geq 2$  Tests oder 2 SD bei  $\geq 1$  Test [Baseline Odds Ratio (OR), 1,2, nach sechs Monaten OR, 1,71 und nach zwölf Monaten OR, 2,42].

(II) stringenteres Kriterium:  $\geq 2,0$  SD bei  $\geq 1$  Test Baseline OR, 1,0, nach sechs Monaten 1,72 und nach zwölf Monaten OR, 2,97.

Bei Prostatakrebs-Patienten kam es binnen sechs Monaten nach Beginn einer ADT im Vergleich zu Kontrollen vermehrt zu Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit, die sich innerhalb von zwölf Monaten weiter vertieften.

Von 384 in Baseline-Blutproben bestimmten Einzelnukleotid-Polymorphismen stand GNB3 rs1047776 im Zusammenhang mit einer erhöhten Rate an Männern mit beeinträchtigter kognitiver Leistungsfähigkeit, die über sechs und zwölf Monate anstieg. Andererseits betraf das nur Patienten mit zwei GG-Allelen. Lag bei den Männern mit ADT  $\geq 1$  A-Allele (AA oder GA) vor, sank der Anteil kognitiv beeinträchtigter Männer ebenso wie bei allen Kontrollen (Abb.). *Red.* ◀

Gonzalez BD, Jim HSL, Booth-Jones M, et al. 2015. Course and predictors of cognitive function in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a controlled comparison. *J Clin Oncol* 33:2021-2027.



## Testosteronausgleich bei Schmerzpatienten mit Opioid-induziertem Hypogonadismus

In der Behandlung von chronischen Schmerzen gehören Opioide zu den am häufigsten angewandten Analgetika. Sie sind jedoch mit verschiedenen Nebenwirkungen wie u. a. Hypogonadismus belastet. Allerdings wird dem Opioid-induzierten Hypogonadismus bei Männern (Opioid-Induced Androgen Deficiency, OPIAD), der in nahezu 100% aller Fälle auftritt, von Schmerztherapeuten selten die gebührende Aufmerksamkeit und damit Behandlung zuteil. Dadurch bleiben zahlreiche Indizien für einen engen Zusammenhang zwischen Testosteron und neuroprotektiven Prozessen unberücksichtigt. Bei Schmerzpatienten mit Opioid-verursachtem Hypogonadismus wurden Effekte einer Testosteron-Ausgleichstherapie auf die klinische und experimentell verursachte Schmerzempfindung, die Sexualfunktion, die Körperzusammensetzung sowie die gesundheitliche Lebensqualität ermittelt [1].

Bei den Männern mit Opioid-induziertem Androgenmangel wurde unter einer zwölfwöchigen Testosteron-Ausgleichstherapie bei der Quantitativ Sensorischen Testung (QST) verstärkt eine Verringerung verschiedener Messwerte der Schmerzempfindung registriert [2]. Langfristiger Testosteronausgleich kann bei chronischen Schmerzpatienten zu Verbesserungen bei verschiedenen klinischen Gesichtspunkten in der Schmerztherapie (Allgemeingesundheit, Lebensqualität, Schmerzindices) beitragen [3]. Durch Behandlung mit Testosteron-Gel ließen sich Schmerzen bei Fibromyalgie-Patientinnen deutlich lindern [4,5].

Teilnehmer der aktuellen Studie waren Männer (Alter: 18 bis 64 Jahre) mit chronischem Nichttumorschmerz unter Opioidtherapie. Bei ihnen lagen die Spiegel an Gesamttestosteron <3,5 ng/ml.

Im Testosteron-Arm vollendeten 36 Patienten und im Placebo-Arm 29 die 14

Behandlungswochen gemäß Studienplan. Die Spiegel an Gesamttestosteron (Abb. 1) wie auch an freiem Testosteron erhöhten sich in der Testosteron-Gruppe signifikant.

Verbesserungen bei verschiedenen experimentell erzeugten Schmerzempfindungen und der Selbsteinschätzung von Schmerz waren im Testosteron-Arm teils signifikant (Druckschmerz am Daumen) und teils tendenziell stärker ausgeprägt als bei den Patienten des Placebo-Arms (Abb. 2).

Das sexuelle Verlangen war in der Testosteron-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe deutlich stärker angestiegen (Abb. 3), während sich bei der Orgasmusfunktion und der erektilen Funktion keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Bei Testosteronausgleich wurde eine deutlich größere Reduzierung der Fettmasse (0,8 kg) registriert als bei Placebo-Einnahme (p=0,01). Die Abnahme an Fettgewebe stand dabei im umgekehrten

Die Testosteron-Ausgleichstherapie führte bei Männern mit chronischen Schmerzen und Opioid-induziertem Androgenmangel zu Verbesserungen verschiedener schmerzhafter Stimuli. Das bestätigt antinozizeptive Eigenschaften des Testosterons. Deutliche positive Effekte wurden auch bei der Körperzusammensetzung und dem sexuellen Verlangen registriert.

Verhältnis zu der erreichten Testosteronkonzentration. Auch die Zunahme an fettfreier Masse war in der Testosteron-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (1,0 kg vs. 0,2 kg). Red. ◀

### Literatur:

[1] Basaria S, Travison TG, Alford D, et al. 2015. Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain* 156:280-288.

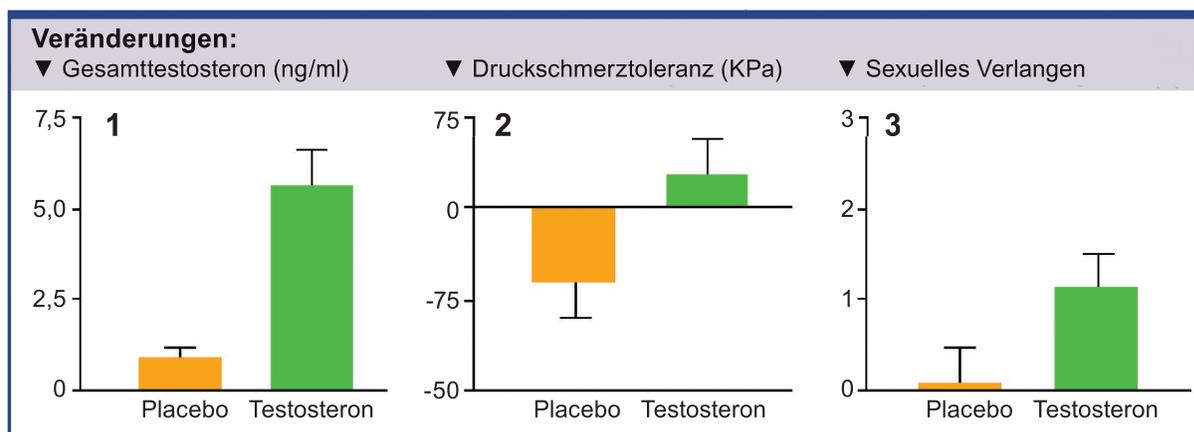
[2] Basaria S, Travison TG, Davda M, et al. 2013. Effects of Testosterone Replacement on Pain Perception, Pain Tolerance and Quality of Life in Men with Opioid-Induced Androgen Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *ENDO 2013: the Endocrine Society's 95th Annual Meeting*. Abstract LB-FP-6.

[3] Aloisi AM, Ceccarelli I, Carlucci M, et al. 2011. Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients. *Reprod Biol Endocrinol* 9:26.

[4] White HD, Brown LAJ, Gyurik RJ, et al. 2015. Treatment of pain in fibromyalgia patients with testosterone gel: Pharmacokinetics and clinical response. *Int Immunopharmacol* <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.05.016>

[5] White HD, Robinson TD, 2015. A novel use for testosterone to treat central sensitization of chronic pain in fibromyalgia patients. *Int Immunopharmacol* <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.05.020>

**Endocrine Society.** Testosterone therapy may help improve pain in men with low testosterone. *ScienceDaily*, 17 June 2013.



## Mit Erbrecht hat irgendwann jeder zu tun – Rechtzeitige Gestaltung ist für Erblasser und Erben wichtig

**W**er beschäftigt sich schon gerne mit dem eigenen Tod? Zwangsläufig wird damit konfrontiert, wer vernünftigerweise zu guten Lebzeiten danach fragt: Was wird aus meiner Praxis? Wie sind meine Hinterbliebenen versorgt? Wie kommen ein paar Lieblingsgegenstände zu denjenigen, die sie auch wirklich wertschätzen? Die Scheu, sich mit Vererben, Testament und allem, was damit zusammenhängt zu beschäftigen, ist groß. Eines ist klar: Den eigenen Nachlass zu ignorieren, ist die denkbar schlechteste aller Lösungen. Gerade für Ärzte, die Unternehmer sind, kommt es auf eine rechtzeitige aktive Gestaltung an.

### Fragen über Fragen

„Muss ich zum Anwalt oder Notar gehen, um ein Testament zu errichten? Wie kann ich ein Testament widerrufen? Was kann ich in einem Testament überhaupt regeln?“

Und was passiert, wenn ich gar keines verfasse? Wie kann ich mit meinem Ehepartner gemeinsam testieren? Was ist eigentlich ein Vermächtnis? Und was genau hat es mit dem Pflichtteil auf sich?“  
Wer daran geht, seinen Nachlass zu re-

geln, dem stellen sich viele Fragen. Aber nicht nur das. Er muss sich überwinden, sich mit den „letzten Dingen“ und einem komplizierten, in hunderten Paragraphen geregelten Rechtsgebiet zu befassen“ (Bayerisches Staatsministerium der Justiz, Vorsorge für den Erbfall, 7. Auflage München 2015, Vorwort).

### Gesetzliche Erbfolge

Das Bürgerliche Gesetzbuch (BGB) enthält genaue Regeln für die Erbfolge. Das Vermögen des Verstorbenen fällt nie ins Nichts; wenn jemand gar keine, auch noch so entfernte Angehörigen hat, erbt schließlich der Staat. Niemand ist verpflichtet, eine aktive Gestaltung seines Erbfalls vorzunehmen, jedoch ist in den meisten Fällen dazu zu raten, da die gesetzlichen Regeln oft nicht passen. Der Ausgangspunkt aller Überlegungen und Entscheidungen kann deshalb sein, genau ermitteln zu lassen, wie sich das gesetzliche Erbrecht auswirkt. Es kann sein, dass der „gesetzliche Standard“ schon eine befriedigende Regelung bietet. Dies wird aber in den seltensten Fällen wirklich so sein.

### Beispiel Ehevertrag: Erbrechtlicher Nachteil für den Partner

Durch notariellen Ehevertrag vereinbarte Gütertrennung (statt gesetzlicher Zugewinnngemeinschaft) ist für viele Arzteehepaare empfehlenswert. Der Ehevertrag hat erbrechtliche Auswirkungen. Der sogenannte pauschalierte Zugewinnngleich entfällt, das heißt, der Erbteil des überlebenden Ehegatten reduziert sich erheblich zu Gunsten der Kinder. Hier sollte deshalb zu Lebzeiten Vorsorge getroffen werden. Man kann eine erbrechtliche Gestaltung über ein Testament wählen. Man kann auch alternativ dem Ehepartner Alleineigentum übertragen. Die beispielsweise vom Praxisinhaber bezahlte neue Eigentumswohnung erhält dann die Ehefrau als Alleineigentum.

### Langfristige Planung ist sinnvoll

Wer ganz oder teilweise Inhaber eines Unternehmens „Arztpraxis“ ist, hat es in der Gestaltung der Unternehmensnachfolge schwieriger als andere Unternehmer. Für die Nachfolge wird die berufliche Qualifikation als Arzt benötigt. Noch kann auch durch nahe Angehörige eine dauerhafte Betriebsübernahme nicht erfolgen. Die Situation ist auch für ein Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) nicht anders: Träger können nur die im Gesetz genannten Leistungserbringer in der GKV sein; Fremdbesitz ist unzulässig. In der Familie sollte deshalb Klarheit bestehen, was beim Tode des Arztes aus seiner Praxis wird. Wissen hier Frau und Kinder, wie sie sich zu verhalten haben? Wie kann Schaden von den Patienten, den Angestellten, dem Unternehmen selbst und natürlich auch von den Familienangehörigen abgewendet werden? Solche Überlegungen, Entscheidungen und möglichst genaue Planungen gehen weit über das Erbrecht hinaus. Sie sollten als „Notfallplan“ in jeder Arztfamilie vorhanden sein.

### Die klassische Gestaltung: Testament

Wer sich zur aktiven Gestaltung des Erbfalls entschließt, hat eine Fülle von Möglichkeiten. Grundsätzlich gut ist die Regelung mit Testament. Wer sich jedoch ohne Prüfung anderer erbrechtlicher – und vermögensrechtlicher! – Instrumentarien darauf festlegt, verpasst unter Umständen eine wirksame Prophylaxe. Am Anfang sollte deshalb nicht die Frage stehen: Wie gestalte ich mein Testament? Der bessere Ausgangspunkt ist: Wie erreiche ich die vorgestellten Vermögensziele nach meinem Tod am besten? Das Ergebnis kann dann beispielsweise eine vorweggenommene Erbfolge durch notariellen Vertrag mit einem der Kinder sein.

### Lesetipp:

- Bayerisches Staatsministerium der Justiz, Vorsorge für den Erbfall durch Testament, Erbvertrag, Schenkung, 7. Auflage München 2015, ISBN 978-3-406-67601-7, 48 Seiten, 5,50 €
- Winkler, Karl, Erbrecht von A – Z, Über 240 Stichwörter zum aktuellen Recht, 14. Auflage München 2015, ISBN 978-3-423-50783-7, 363 Seiten, 19,90 € (Vom Autor des Buches „Der Testamentsvollstrecker“)

## Bausteine des Testaments

Was gibt es nicht alles an Möglichkeiten: Erbeinsetzung, Vermächtnis, Bestimmung von Ersatzerben, Enterbung, Auflagen, Einsetzung von Vor- und Nacherben, „Berliner-Testament“, Testamentsvollstreckung, Teilungsanordnung, Bestattungsverfügung usw. Und natürlich gibt es das privatschriftliche Testament mit oder ohne Hinterlegung beim Amtsgericht und das notarielle Testament. Wer hier als juristischer Laie meint, gute Lösungen selbst „zimmern“ zu können, muss scheitern. Professionelle Hilfe sollte deshalb für eine Unternehmerfamilie unabdingbar sein. Eine geradezu abenteuerliche, naive Vorstellung ist es, ein Millionenvermögen kreativ und rechtssicher in die Nachfolge bringen zu können anhand von „Muster-Testamenten“. Wer meint, sich aus dem Internet etwas zusammenstellen zu können, um Tausend Euro zu sparen, setzt Hunderttausende aufs Spiel. Fachlich qualifizierte notarielle oder anwaltliche Hilfe sollte deshalb selbstverständlich sein. Die Berater haften dann auch für ihre Empfehlungen und Ausarbeitungen. Vorteilhaft ist es für die Arztfamilie, wenn der Berater mit den Besonderheiten des Gesundheitswesens vertraut ist. Unter Umständen empfiehlt sich die Doppelberatung durch den Erbrechtsspezialisten und dem Spezialisten im Medizinrecht. Übrigens: Ein notarielles Testament (möglicherweise auf der Basis einer vorhergehenden anwaltlichen Beratung) ersetzt einen Erbschein und kann sich schon deshalb empfehlen, weil im Erbfall dem Erbschein des Nachlassgerichts nicht „hinterhergelaufen“ werden muss.

### Eine Vollmacht muss sein

Die Vollmacht ist für alle Familienangehörigen ein unbedingtes Muss. Sie ist ein wichtiges Vorsorgeinstrument nicht nur für Unfall und Krankheit, sondern gerade auch für den Todesfall. Eine Vollmacht sollte mit Wirkung über den Tod hinaus ausgestellt sein. Sie ist eine wichtige Ergänzung zu sonstigen erbrechtlichen Verfügungen, da im Todesfall eine sofortige

Handlungsfähigkeit der Hinterbliebenen besteht. Die Vollmacht sollte zumindest gegenüber den Banken zu Lebzeiten ausgesprochen werden. Im Todesfall kann es dann, so die praktische Alltagserfahrung, manchmal sehr sinnvoll sein, schnell zu handeln, denn manche Banken scheinen sich erst einmal trotz Vollmacht über den Tod hinaus generell für jegliche Verfügung zu sperren, wenn ein Todesfall bekannt wird. Soll auch über Immobilien verfügt werden können (z. B. Grundbucheintragen ändern), ist eine notarielle Vollmacht erforderlich. Sie kann sich auch ansonsten anbieten, da sie eine höhere „Beweiskraft“ im Rechtsverkehr besitzt.

### Steuerplanung ist zwar nicht alles, aber ohne Steuerplanung ist alles nichts

Eine saubere erbrechtliche Gestaltung kann verheerende steuerliche Auswirkungen haben. Eisernes Prinzip sollte deshalb sein: Keine erbrechtliche Konzeption ohne parallele steuerliche Beratung. Nichts ändert sich bekanntlich so schnell wie das deutsche Steuerrecht. Die Nachlassgestaltung wird sich in vielen Fällen mit ändern müssen, weshalb sie flexibel gehalten werden sollte. Man sollte deshalb mehrfach über den Abschluss eines Erbvertrages nachdenken, der nur wieder mit Zustimmung des begünstigten Erben geändert werden kann.

### Die Hölle auf Erden: Erbgemeinschaft

Es gibt nichts Schlimmeres als eine Erbgemeinschaft, stöhnte jüngst ein Mandant nach leidvoller Erfahrung. Der langjährig erfahrene Anwalt möchte etwas relativieren: Streitigkeiten unter Nachbarn und getrennt lebenden Ehegatten können vielfach problemlos mithalten. Tatsache ist aber, dass die Erbgemeinschaft leider gar nicht so selten eine erbrechtliche Katastrophe ist. Uneinsichtige oder eigenwillige Menschen können jederzeit durch ihr Verhalten eine friedliche Auseinandersetzung der Gemeinschaft torpedieren, was die Erbgemeinschaft zu einem ex-



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

tremen streitanfälligen Konstrukt macht (Roth, Strategie und Taktik im Erbrecht, München 2007, Rdnr. 61). Mit einem Berater sollte man deshalb sehr genau Vorkehrungen überlegen, um Streit in einer Erbgemeinschaft – wenn sie denn unbedingt sein muss – zu verhindern. Ein wirksames Instrument kann (!) die Testamentsvollstreckung sein. Dies setzt aber einen starken und engagierten Testamentsvollstrecker voraus.

### Beginnen Sie heute noch mit ersten Notizen

Die Nachlassvorsorge eines Arztes ist eine schwierige und dauerhafte Aufgabe. Nehmen Sie diesen Beitrag zum Anlass, den Status quo zu prüfen und sofort Regelungen in die Wege zu leiten. Am besten fangen Sie mit Notizen darüber an, wie sich im Erbfall „alles verhalten soll“. Sodann geht es an die erbrechtlichen und steuerrechtlichen Umsetzungen. „Nicht zu Unrecht gilt das Erbrecht als ein besonders schwieriger Teil des Bürgerlichen Gesetzbuches. In ihm sind personen-, schuld- und sachenrechtliche Grundsätze miteinander verknüpft. Diese Vielschichtigkeit macht es dem Laien oft schwer, eine Regelung nachzuvollziehen. Nirgends klaffen laienhafte Vorstellung und rechtliche Ausgestaltung so weit auseinander“ (Winkler, Erbrecht von A – Z, 14. Auflage München 2015, Vorwort). Suchen Sie sich deshalb gleich zu Anfang kreative und rechtlich versierte Berater, damit Sie sich wieder in Ruhe Ihren Patienten widmen können. ◀

Verfasser: Dr. jur. Frank A. Stebner, Salzgitter  
Fachanwalt für Medizinrecht, [www.drstebner.de](http://www.drstebner.de)

## Gesundheitszustand HIV-infizierter Männer mit niedrigem Serum-Testosteronspiegel

Die Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) steht bei Männern häufig mit Androgenmangel im Zusammenhang [1]. Als Erklärung für die Entwicklung eines Testosteronmangels bei HIV-Infektion wurden unter anderem Medikamenteneinflüsse, Fettumverteilung und ein schlechter Gesundheitszustand angeführt. Mit hochaktiver antiretroviraler Therapie lässt sich das Virus kontrollieren, und die HIV-Infektion wird zur chronischen Krankheit. Dabei besteht das erhöhte Risiko, nicht-AIDS-definierende Erkrankungen (HIV-associated non-acquired immunodeficiency syndrome; HANA) zu entwickeln, die zu einem schlechten Gesundheitszustand, Morbidität und Mortalität führen können [2, 3]. Zahlreiche chronische Krankheiten stehen für sich mit niedrigem Serum-Testosteron im Zusammenhang. Weniger bekannt ist allerdings, inwieweit sich der allgemeine Gesundheitszustand negativ auf die Testosteronsekretion auswirkt. In der aktuellen Untersuchung war es beabsichtigt, den Zusammenhang zwischen Gesamttestosteron und HANA, Multimorbidität sowie Gebrechlichkeit aufzuklären [4].

Die retrospektive Auswertung von Patientenakten berücksichtigt 1359 aufeinander folgende ambulante HIV-infizierte Männer, die die Abteilung für Infektionskrankheiten der Universität in Modena und Reggio nell'Emilia (Italien) zwischen April 2005 und Dezember 2013 erstmalig aufgesucht haben.

Die Anzahl der Komorbiditäten bei den einzelnen hypogonadalen (T <3,0 ng/ml) Patienten war deutlich höher als bei den eugonadalen HIV-infizierten Männern. Bei mehr als jedem Dritten von ihnen lagen  $\geq 5$  Komorbiditäten und bei jeweils mehr als jedem Vierten drei oder vier Komorbiditäten vor. Damit waren 97,3 % der HIV-infizierten Männer mit biochemischem Hy-

pogonadismus zugleich multimorbid, und 88,4 % von ihnen hatte zumindest drei Komorbiditäten. Bei hypogonadalen HIV-Patienten traten Hypertonie, Lipodystrophie, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Nicht-alkoholische Fettleberkrankheit signifikant häufiger als erwartet auf (Abb.).

Als Surrogat für den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten ist der Gebrechlichkeitsindex besonders aussagekräftig, da er auch Informationen zu verschiedenen nicht zu den Komorbiditäten zählenden Defiziten und Symptomen integriert. In der linearen Regressionsanalyse war der Gebrechlichkeitsindex umgekehrt proportional zum Spiegel an

Bei HIV-infizierten Männern steht ein niedriger Serum-Testosteronspiegel mit nicht-AIDS definierenden Erkrankungen, Multimorbidität, und Gebrechlichkeit im vermutlich bidirektionalen Zusammenhang.

Bei Einleitung einer Testosteronsubstitutionstherapie bei HIV-infizierten Männern sollte eine Abwägung anhand des individuellen Gesundheits- und Gebrechlichkeitszustands erfolgen. Die strikte Einhaltung des Follow-up-Untersuchungsprogramms ist mandatorisch.

Gesamttestosteron. Das hatte auch nach der Korrektur für das Alter Bestand. Der Spiegel an freiem Trijodthyronin war bei hypogonadalen Patienten signifikant niedriger als bei eugonadalen.

Einer neuen amerikanischen Untersuchung zufolge wird ein hoher Prozentsatz HIV-infizierter Männer – insbesondere bei Verlust fettfreier Körpersubstanz – mit Testosteron behandelt. Dabei wurde jedoch auch festgestellt, dass die Einleitung der Therapie oft ohne adäquate Indikationsstellung erfolgt und es an der Einhaltung der Therapieüberwachung mangelt [5]. Doch auch oder gerade bei HIV-infizierten Männern sollte die Abklärung der Komorbidität, des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Gebrechlichkeit die Grundlage für die Therapieentscheidung bilden.

Red. ◀

	Hypogonadal (n=212) Ereignisse	Eugonadal (n=1147) Ereignisse	Risikoverhältnis M-H Random, 95% CI	Risikoverhältnis M-H Random, 95% CI
AIDS Wasting-Syndrom	9	74	0,66 (0,33 – 1,29)	
Myokardinfarkt	12	39	1,66 (0,89 – 3,13)	
Schlaganfall	1	6	0,90 (0,11 – 7,45)	
Bluthochdruck	91	370	1,33 (1,12 – 1,59)	
Chronische Nierenkrankheit	15	53	1,53 (0,88 – 2,67)	
Lipodystrophie	193	975	1,07 (1,02 – 1,12)	
Adipositas	11	76	0,78 (0,42 – 1,45)	
Metabolisches Syndrom	45	137	1,78 (1,31 – 2,41)	
Diabetes mellitus	40	107	2,02 (1,45 – 2,82)	
Dyslipidämie	181	897	1,09 (1,02 – 1,16)	
NAFLD	30	108	1,50 (1,03 – 2,19)	
Chronische virale Hepatitis	48	322	0,81 (0,62 – 1,05)	
Osteoporose	26	174	1,81 (0,55 – 1,19)	
Vitamin-D-Mangel	175	912	1,04 (0,97 – 1,11)	
Neoplasien	23	88	1,41 (0,92 – 2,18)	
Andere kardiovaskuläre Krankh.	10	37	1,46 (0,74 – 2,90)	
<b>Gesamt (95% CI)</b>			<b>1,17 (1,06 – 1,29)</b>	
Gesamtereignisse	910	4375		

NAFLD = Nicht-alkoholische Fettleberkrankheit

[1] Rochira V, Guaraldi G, 2014. Hypogonadism in the HIV-infected man. *Endocrinol Metab Clin North Am* 43:709-730.

[2] Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, et al. 2014. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Infect Dis* 210:1170-1179.

[3] Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C, 2014. Multimorbidity and functional status assessment. *Curr Opin HIV AIDS* 9:386-397.

[4] Rochira V, Diazzi C, Santi D, et al. 2015. Low testosterone is associated with poor health status in men with human immunodeficiency virus infection: a retrospective study. *Andrology* 3: 298-308.

[5] Bhatia R, Murphy AB, Raper JL, et al. 2015. Testosterone replacement therapy among HIV-infected men in the CFAR Network of Integrated Clinical Systems. *AIDS* 29:77-81.

## Hormontherapie des Hypogonadismus

## Transdermales Testosteron wohl sicherer für Herz und Gefäße

Die Diskussion um ein potenziell erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei der Testosterontherapie symptomatischer hypogonadaler Patienten ist nicht abgeschlossen. Mit Spannung erwartet werden die Ergebnisse des randomisierten, placebo-kontrollierten T-Trials mit 788 älteren Männern in den USA, die für Ende des Jahres angekündigt sind.

Wahrscheinlich kommt es auf die richtige Dosierung an, vermutete Prof. Frederick Wu aus Manchester, der die European Male Aging Study leitet. Zu niedrige und zu hohe Testosteronspiegel könnten die komplexen Mechanismen negativ beeinflussen, die zu kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen führen. Beim Seminar der Postgraduate International School of Men's Health (PRISM) in Brügge zog er eine vorläufige Bilanz.

Ein Hypogonadismus ist positiv assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen [1], bedingt durch die viszerale Adipositas, die Insulinresistenz, das verminderte HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyceride, erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Spiegel von Plasminogen-Aktivatortyp 1. Diskutiert wird, ob hohe Testosterondosierungen mit einem kardiovaskulären Risiko einhergehen [2, 3], sowohl direkt als auch indirekt. Insbesondere bei Injekti-

onsbehandlung kann das Hormon die Gerinnungsneigung direkt über einen Anstieg der Erythrozyten, des Hämoglobins und des Hämatokrits beeinflussen [4]. Indirekt könnte es durch eine Estradiolerhöhung zur verminderten Bildung von Koagulations-Inhibitoren und aktiviertem Protein C kommen.

Zusätzlich könnten sich die Effekte von endogenem und exogenem zugeführtem Testosteron unterscheiden [5]. In prospektiven Beobachtungsstudien ging ein niedriger Testosteronspiegel (niedrigste Tertile) mit einer um 26 % erhöhten kardiovaskulären Mortalität einher (verglichen mit der höchsten Tertile, [6]). Bei der pharmakologischen Intervention dagegen bilden sich je nach Präparat und Applikationsart unterschiedliche Mengen an Metaboliten (vor allem Estradiol und Dihydrotestosteron), die kardiovaskuläre Effekte möglicherweise beeinflussen. So weist eine retrospektive Kohortenstudie aus den USA und Großbritannien [7] für Injektionen von Testosteronpropionat, -enanthat und -propionat ein höheres Risiko aus für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall, Hospitalisierungen und Todesfälle, als beim Einsatz von Gel (wie etwa Testogel®) oder Pflastern.

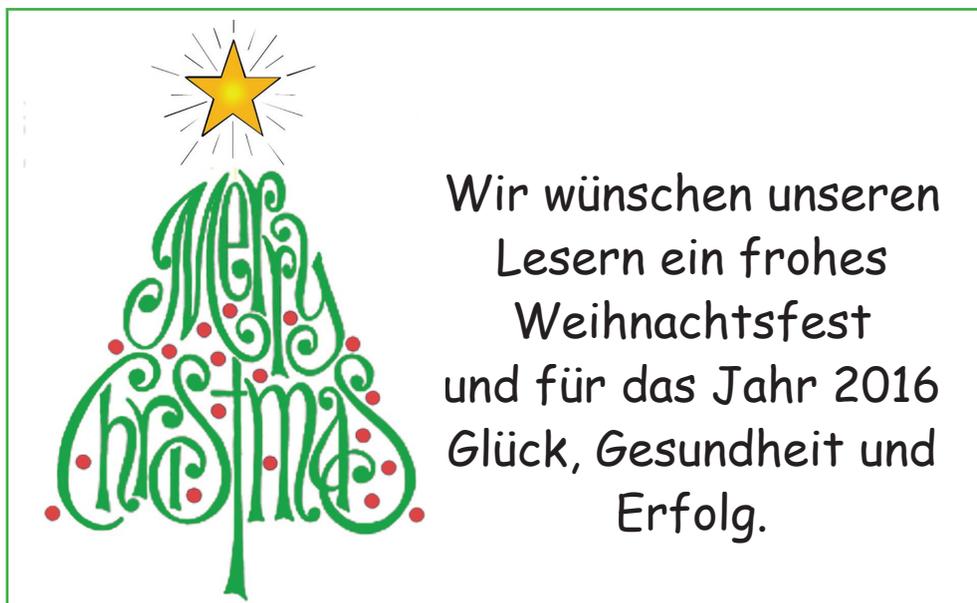
Die unterschiedlichen Ergebnisse der prospektiven Studien mit erhöhtem oder nicht

erhöhtem Risiko und die überwiegend „beruhigenden“ Resultate der zahlreichen Beobachtungsstudien sind durch niedrige Ereigniszahlen und eine Vielzahl von Einflussfaktoren bei den oft kleinen Studien zu erklären. „Es gibt keinen überzeugenden Beweis für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei der Testosterontherapie hypogonadaler Männer“, fasste Wu zusammen und verwies auf die gleichlautende Stellungnahme der European Medicines Agency [8]. Wahrscheinlich, so spekulierte der Brite, existiert auch beim Testosteron ein optimaler Wert, bei dem kardiovaskuläre Ereignisse minimiert werden. *Red. ◀*

## Referenzen:

- [1] Corona G, et al. 2011. Eur J Endocrinol 165(5): 687-701
- [2] Basaria S, et al. 2010. New Engl J Med 363: 109-22
- [3] Finkle WD, et al. 2014. PLoS One 9(1): e85805
- [4] Jones SD, et al. 2015. Sex Med Rev 3:101-112
- [5] Xu L, et al. 2013. BMC Med. 11:108.
- [6] Araujo AB, et al. 2011. JCEM 96(10):3007-3019
- [7] Layton JB, et al. 2015. JAMA internal medicine 175(7):1187-1196
- [8] EMA/706140/2014.

Quelle: Seminar der Postgraduate International School of Men's Health (PRISM), Brügge 13.-14. November 2015. Veranstalter: DR. KADE/BESINS Pharma GmbH, Berlin.



## Osteoprotektion beim Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen

**P**rofitieren alle Patienten mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen von einer Osteoprotektion? Über das Pro und Kontra diskutierten Experten anlässlich einer Oxford-Debatte auf dem DGU-Kongress in Hamburg. Beim ossär metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) waren sich Pro- und Kontra-Diskutant einig: Diese Patienten sollten standardmäßig – wie in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen – Denosumab (XGEVA®) erhalten, auch wenn noch keine Symptome vorhanden sind oder nur einzelne Metastasen vorliegen. Beim hormonsensiblen Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen (mHSPC) profitieren nach Ansicht der Experten besonders Patienten mit bestimmten Risikofaktoren – beispielsweise schlechtes Ansprechen auf die Androgendeprivation, hohes Risiko für Knochenkomplikationen – von der osteoprotektiven Supportivtherapie mit Denosumab.

In einer der drei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien wurde Denosumab bei rund 1000 CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen erfolgreich geprüft: Der RANK-Ligand-Inhibitor war bei mehreren Studienendpunkten effektiver als das Bisphosphonat Zoledronsäure: So wurde das Risiko für das Auftreten der ersten

sowie der ersten und nachfolgenden Knochenkomplikationen (SRE, skeletal related events) im Vergleich zu Zoledronsäure signifikant um je 18 % gesenkt (HR 0,82; p=0,008) und um 3,6 Monate hinausgezögert. Denosumab verzögerte die Schmerzprogression, so dass Patienten erst später auf ein starkes Analgetikum ein- oder umgestellt werden mussten. Letztlich wurde so auch die Lebensqualität im Vergleich zu Zoledronsäure verbessert. Prof. Dr. Dorothea Weckermann (Augsburg) kam daher als Pro-Diskutantin der Debatte zu dem Resümee: „Denosumab ist die stärker osteoprotektiv wirkende Substanz beim mCRPC und daher in dieser Situation Standard.“ Sie machte darauf aufmerksam, dass Denosumab, anders als Zoledronsäure, auch bei hochgradiger Niereninsuffizienz sicher eingesetzt werden kann und damit breiter anwendbar ist.

Kontra-Diskutant Prof. Dr. Peter Hammerer (Braunschweig) erklärte, den überzeugenden Studiendaten nichts entgegensetzen zu können. „Die osteoprotektive Begleittherapie beim ossär metastasierten CRPC ist Standard und wird in allen Leitlinien empfohlen. Dabei hat sich Denosumab gegenüber Zoledronsäure als vorteilhafter erwiesen“, so Hammerer. Er geht davon aus, dass die osteoprotektive The-

rapie in Zukunft wegen des vermehrten Einsatzes neuer Substanzen wie Abirateron, Radium-223 oder Enzalutamid beim metastasierten Prostatakarzinom weiter an Bedeutung gewinnen wird. Beispielhaft nannte er Studiendaten mit Radium-223: Bei Kombination von Denosumab mit dem Alphastrahler wurde das Überleben im Vergleich zu Radium-223 allein deutlich verlängert.

Die Osteoprotektion mit Denosumab hat beim ossär metastasierten Prostatakarzinom einen hohen Stellenwert, resümierte Prof. Dr. Dr. h.c. Manfred Wirth (Dresden). Aber auch asymptomatische ossär metastasierte Patienten haben oft ein hohes Progressionsrisiko und können von Denosumab profitieren. Wirth wies abschließend auf die Gruppe von Patienten mit frühem Prostatakarzinom und hohem Frakturrisiko hin: Hier hat sich Denosumab in niedriger Dosierung (als Prolia®) aufgrund der Steigerung der Knochendichte und der Verhinderung neuer Wirbelkörperfrakturen bewährt. *Red.* ◀

*Quelle: Satellitensymposium „OXFORD-Debatte: Osteoprotektion mit Denosumab – Standard für alle Patienten mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen?“ im Rahmen des 67. DGU-Kongresses am 25.09.2015 in Hamburg. Veranstalter: Amgen GmbH*

## Neue S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom: Sunitinib, Temsirolimus und Axitinib als Standards mit höchster Evidenz empfohlen

**D**as Ziel der ersten deutschen evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom ist, den differenzierten klinischen Einsatz der verfügbaren Substanzen zu ermöglichen, konkrete Handlungsanweisungen zu geben, Ordnung in den Therapiealltag zu bringen und einheitliche Standards zu schaffen, erläuterte Prof. Dr. Jan Roigas (Berlin) während des Fachpressegesprächs von Pfizer Oncology.

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Sunitinib (Sutent®) ist Standard in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) und wird in der S3-Leitlinie mit dem höchsten Empfehlungsgrad und Evidenz-Level empfohlen. Ebenfalls als Standard bestätigt werden in der Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil der mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®) und in der Zweitlinientherapie der TKI Axitinib (Inlyta®). Mit

dem höchsten Empfehlungsgrad A und Evidenz-Level 1++ soll Sunitinib (neben Pazopanib und Bevacizumab plus Interferon) bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom und niedrigem oder intermediärem Risiko verwendet werden, heißt es in der Leitlinie.

### Langfristige Wirksamkeit bei möglichst guter Lebensqualität

Für den Erfolg der mRCC-Therapie spielen im Rahmen des patientenorientierten Therapiemanagements eine möglichst lange Behandlungsdauer bis zum nachgewiesenen Progress sowie eine adäquate Dosierung und Management aller möglichen Nebenwirkungen eine entscheidende Rolle. Das Nebenwirkungsmanagement des mRCC beinhaltet laut der neuen S3-Leitlinie die Behandlung von Sympto-

men sowie das Dosierungsmanagement der antitumoralen Therapie. Das kann im Falle von Sunitinib auch eine Anpassung des Therapieschemas umfassen. Die Umstellung vom 4/2-Therapieschema (4 Wochen Therapie, 2 Wochen Pause) auf das 2/1-Therapieschema (2 Wochen Therapie, 1 Woche Pause) ist ein zentraler Bestandteil der Sunitinib-Behandlung im Rahmen eines patientenindividuellen Therapiemanagements, sagte PD Dr. Manfred Johannsen (Berlin) in Hamburg. Das 2/1-Therapieschema ist eine praktikable Alternative für Patienten, die das 4/2-Therapieschema nicht vertragen, aber mit gleicher Dosis weiter behandelt werden sollen. *Red.* ◀

*Quelle: Fachpressegespräch „Erste deutsche S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom: Standardkonforme Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) in der Erst- und Zweitlinie“ am 24. September 2015 in Hamburg. Veranstalter: Pfizer Oncology Deutschland GmbH*

## Metastasiertes Prostatakarzinom

## Taxan-Chemotherapie gewinnt immer stärker an Bedeutung

Das Prostatakarzinom ist eine polyklonale und damit molekular heterogene Erkrankung. Dies erklärt, warum im metastasierten Stadium nicht alle Patienten ausreichend gut auf eine Hormontherapie ansprechen und frühzeitig eine Chemotherapie benötigen. Die Herausforderung im klinischen Alltag besteht darin, diese Patienten rechtzeitig zu identifizieren.

„Wir stehen vor einem Paradigmen-Wechsel angesichts der Identifizierung neuer histologischer und molekularpathologisch definierter Subgruppen beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom“, betonte Ass. Prof. Dr. med. Maria De Santis, University of Warwick, UK, anlässlich des diesjährigen DGU-Kongresses in Hamburg. Für einen optimalen Therapieeffekt müssen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorbilologie und dem individuellen Risiko behandelt werden. Der Metastasenbiopsie kommt dabei eine immer größere Bedeutung zu. Bis zu 25 % der mPCa sind bereits primär hormonresistent und bei den meisten anderen Patienten entwickelt sich im Therapieverlauf eine endokrine Resistenz, erläuterte De Santis.

„Im klinischen Alltag lässt sich das Therapieansprechen noch nicht vorhersehen“, berichtete Dr. med. Jörg Schröder (Berlin). Ein Hinweis auf eine primäre endokrine Resistenz ist die Splice-Variante AR-V7 des Androgenrezeptors. Weil in den Tumorzellen die Andockstellen für die neuen Substanzen (Abirateron, Enzalutamid) fehlen, können diese nicht wirken. Um eine endokrine Resistenz zuverlässig zu erkennen, empfiehlt Schröder eine frühzeitige Bildgebung während der Behandlung.

## Chemotherapie auch bei hormonsensitiven mPCa eine Option

„Bei Patienten mit hoher Tumormast bzw. Anzeichen auf eine aggressive Tumorbilologie sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden“, erläuterte PD Dr. med. Christian Thomas (Frankfurt). Mittlerweile haben zwei Phase-III-Studien den Einsatz der Taxan-Chemotherapie zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) bei noch hormonnaiven Patienten mit mPCa untersucht und Vorteile für die zusätzliche Taxan-Gabe gezeigt. In der STAMPEDE-Studie überlebten die metastasierten Patienten unter Docetaxel/ADT median 22 Monate länger als jene im ADT-Arm (65 vs. 43 Monate; HR 0,73;  $p=0,002$ ) [1].

## mCRPC: Chemotherapie rechtzeitig einsetzen

„Die Taxan-Chemotherapie sollte beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) rechtzeitig in den Therapieplan eingebaut werden“, betonte Thomas. Potentielle Kandidaten für eine frühzeitige Chemotherapie sind Patienten mit aggressiver Tumorbilologie und viszeraler Metastasierung, aber auch jene mit nur kurzem Ansprechen auf die vorangegangene ADT. Nach Docetaxel-Versagen ist bei erneutem Progress die Weiterbehandlung mit Cabazitaxel durchaus effektiv. Cabazitaxel wurde speziell für diese Therapiesituation – nach Docetaxel-Versagen – entwickelt und ist in der Lage, eine Docetaxel-Resistenz zu überwinden. Das gilt auch für Patienten, die nur kurzzeitig auf Docetaxel ansprechen oder bereits unter Docetaxel progredient sind [2].

Retrospektive Untersuchungen unterstreichen, dass die Patienten von der Sequenz Docetaxel

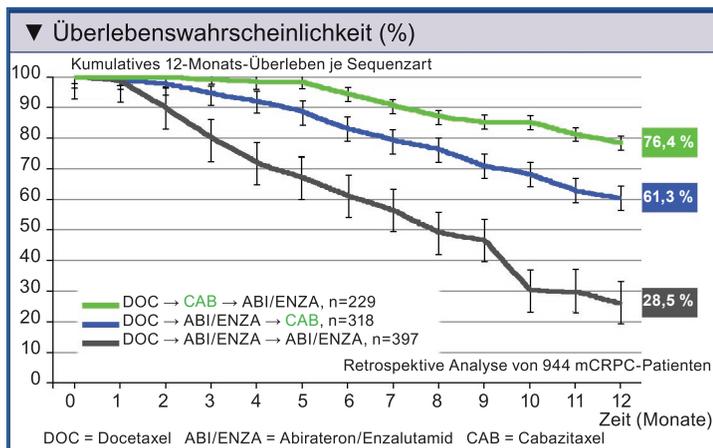
→ Cabazitaxel profitieren und möglicherweise länger überleben, als wenn sie nach Docetaxel-Versagen zunächst eine AR-gerichtete Substanz erhalten (Abb.). Thomas verwies auf eine Analyse aus Italien [3]: Darin zeigt sich, dass nach einem Jahr noch 76,4 % der Patienten, die nach Docetaxel-Versagen sofort Cabazitaxel und erst danach Abirateron oder Enzalutamid erhalten hatten, am Leben waren. Bei umgekehrter Sequenz waren nach einem Jahr noch 61,7 % der Patienten am Leben, und von denen, die gar kein Cabazitaxel erhalten hatten, lebten nach einem Jahr noch 28,5 %.

## Lebensqualitätsanalyse bestätigt hohen Stellenwert von Cabazitaxel

Die bis dato größte prospektive Analyse zur Lebensqualität von mit Cabazitaxel behandelten Patienten mit mCRPC ( $n=527$ ) bestätigt unter klinischen Alltagsbedingungen, dass die Lebensqualität der Patienten unter der Cabazitaxel-Behandlung erhalten bleibt. Die Daten wurden mit einem standardisierten und validierten Fragebogen der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), dem QLQ C30 (Quality of Life Questionnaire Score 30) im Rahmen einer nicht-interventionellen Studie an über 200 Zentren in Deutschland erhoben. Das mediane Alter der Patienten betrug 72 Jahre. Patienten mit einem Abfall des PSA  $\geq 50$  % hatten statistisch signifikant weniger tumorbedingte Schmerzen ( $p<0,05$ ). Vorteile zeigten sich auch beim körperlichen und funktionellen Wohlbefinden der Patienten. Unabhängig vom PSA-Ansprechen überlebten die Patienten median 16,8 Monate – davon 8,3 Monate ohne Progress – bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von 65,4 %. „In Abhängigkeit vom PSA-Ansprechen zeigten sich deutliche Vorteile für die Patienten mit einem PSA-Abfall  $\geq 50$  % ( $p=0,0487$ )“, erläuterte Prof. Dr. med. Peter Hammerer (Braunschweig), der die Ergebnisse auf dem DGU-Kongress vorstellte. „Die Daten bestätigen Cabazitaxel als effektive und gut verträgliche Therapie für Patienten mit mCRPC“, resümierte Hammerer. Red. ◀

Quelle: Satellitensymposium „Das fortgeschrittene Prostatakarzinom – Aufbruch in eine neue Therapieära?“ anlässlich des 67. DGU-Kongresses am 24.09.2015 in Hamburg. Veranstalter: Sanofi.

[1] James, ND, et al. 2015. J Clin Oncol 33 (suppl; abstr 5001).  
[2] Oudard S, et al. 2011. Future Oncol 7:497-506.  
[3] Maines F, et al. 2015. Crit Rev Oncol Hematol doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.013.



Einfluss der Sequenz auf das Gesamtüberleben: Das kumulative 12-Monats-Überleben war höher, wenn post-Docetaxel Cabazitaxel Teil der Sequenz war und frühestmöglich eingesetzt wurde (mod. nach [3]).

## Inkontinenz: Neue Standards für eine bessere Versorgung

**M**it etwa neun Millionen Betroffenen hat sich Inkontinenz in Deutschland zu einer Volkskrankheit entwickelt. Bedingt durch den demografischen Wandel wird zukünftig sogar eine noch höhere Anzahl von Inkontinenz-Patienten erwartet. Eine ausreichende Versorgung ist nicht immer gegeben, so dass es bei Betroffenen häufig zur Einschränkung der Lebensqualität kommt. Daher ist es besonders wichtig, die Versorgung im Bereich Inkontinenz bereits heute sicherzustellen. Dies betonten Experten beim 27. Kontinenz-Kongress in München.

### Qualitätsversorgung

Um die Qualität in der Diagnostik und Therapie der Harn- und Stuhlinkontinenz zu verbessern, plädiert Prof. Axel Haferkamp (Frankfurt), Erster Vorsitzender der Deutschen Kontinenz Gesellschaft, für ein einheitliches Zertifizierungssystem für Konti-

nenz- und Beckenboden-Zentren sowie eine Vereinheitlichung der Ausbildung von Pflege- und Assistenzberufen. „Damit können Standards geschaffen werden, von denen zukünftig Patienten profitieren“, so Haferkamp.

### Sexuelle Beeinträchtigungen

Der Beckenboden ist ein komplexes System, das uns ermöglicht, Harn und Stuhl zu halten und zur rechten Zeit zu entleeren. Er ist aber auch der Ort im Körper, an dem Sexualität aktiv erlebt wird. Kein Wunder also, dass Beckenbodenfunktionsstörungen vielfältige Folgen haben können: Harn- und Stuhlinkontinenz, Senkung und Vorfall von Scheide und Gebärmutter und auch sexuelle Beeinträchtigungen. Vor allem der ungewollte Verlust von Urin führt häufig dazu, sexuellen Kontakt zu vermeiden. „Dabei steht heute eine Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die zu einer Verbesserung des se-

xuellen Empfindens beitragen“, betont Prof. Ursula Peschers (München).

### Darmschrittmacher

Auch die Stuhlinkontinenz stellt eine erhebliche Belastung der betroffenen Frauen und Männer dar. Neben der konservativen Therapie, die auf die Konsistenzverbesserung der Ausscheidung sowie auf die Aktivierung der Beckenbodenmuskulatur und Koordination durch spezielle Beckenbodengymnastik zielt, gibt es auch hier operative Behandlungsmöglichkeiten. Dr. Monika Scheibe (Köln): „Bei idiopathischen und therapieresistenten Stuhlinkontinenz kann ein Darmschrittmacher implantiert werden. Dieser aktiviert über elektrische Impulse die Nerven des Beckenbodens, wodurch die Kontinenzleistung ganz oder teilweise wiederhergestellt werden kann.“ ◀

*Deutsche Kontinenz Gesellschaft*

## Harninkontinenz nach Prostataoperation

**Z**irka 23 000 radikale Prostatektomien werden jedes Jahr in Deutschland durchgeführt: Damit ist dies einer der häufigsten operativen Eingriffe aufgrund einer Krebserkrankung beim Mann. Allerdings leiden danach bis zu 20 % der betroffenen Männer an einer andauernden Belastungsinkontinenz (BI), die nach wie vor eine der gefürchtetsten Komplikationen ist. Neben der radikalen Prostatektomie können auch operative Eingriffe zur Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung, schwere Beckentraumata und neurologische Erkrankungen eine männliche Belastungsinkontinenz nach sich ziehen. Beim Mann kann der Harnstrahl meist noch durch die unbeschädigte quergestreifte Verschlussmuskulatur unterbrochen werden. Kurzfristige Belastungen wie Husten oder Niesen führen – anders als bei der Frau – nicht zwangsläufig zu einem Urinverlust.

Typischerweise tritt beim Mann der Urinverlust erst nach längerer körperlicher Belastung auf, bei der es zur Ermüdung der quergestreiften Verschlussmuskulatur kommt. Die Betroffenen berichten daher häufig über eine Verschlechterung der Symptomatik am Nach-

mittag. Trotz der Vielzahl an Möglichkeiten und den in Studien gezeigten Erfolgsraten der operativen Therapie der Belastungsinkontinenz, werden laut aktueller Studienlage heute nur etwa zehn Prozent der Betroffenen einer operativen Therapie zugeführt. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass eine große Anzahl von Männern mit einer postoperativen Belastungsinkontinenz lebt und unter ihren Folgen leidet. Ein wesentlicher Grund dafür scheint zu sein, dass die Kenntnis der zur Verfügung stehenden konservativen und operativen Therapiemöglichkeiten noch nicht genügend verbreitet ist. Der konservative Ansatz ist dabei die empfohlene Erstlinien-Therapie der postoperativen BI des Mannes. Dabei hat insbesondere die Physiotherapie einen hohen Stellenwert. Eine operative Therapie sollte aber immer dann empfohlen werden, wenn die BI trotz suffizienter konservativer Therapie postoperativ mindestens sechs bis zwölf Monate anhält und ein relevanter Leidensdruck sowie Therapiewunsch bestehen. Dabei haben die Erkenntnisse der letzten Jahre zur Pathophysiologie der postoperativen BI des Mannes maßgeblich zur Entwicklung neuerer operati-

ver Methoden beigetragen. Mittlerweile sind daher nicht mehr nur der artifizielle Sphinkter und Harnröhrenunterspritzungen, sogenannte Bulking Agents, sondern auch verschiedene Schlingensysteme erhältlich und vermehrt im Einsatz. Insgesamt steht heute zur Behandlung der Inkontinenz nach Prostataoperation ein breites Spektrum an konservativen und operativen Therapien zur Verfügung. Durch eine fachgerechte Diagnostik und eine gut fundierte Beratung kann heute jedem betroffenen Mann die Chance auf eine individualisierte Behandlung mit guten Erfolgsaussichten und deutlicher Verbesserung der Lebensqualität eröffnet werden. Gerade angesichts der heute vielfältigen therapeutischen Möglichkeiten und mit Blick auf den hohen Leidensdruck inkontinenter Männer sollte daher jeder Mann mit andauernder Belastungsinkontinenz nach Prostataoperation über die operativen Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden. ◀

*PD Dr. med. Ricarda Bauer, Oberärztin an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und Leiterin des Kontinenzentrums anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Kontinenz Gesellschaft am 27.11.2015 in München.*

## Jahrestagung der Deutschen Kontinenz Gesellschaft OAB – wirksame Therapien

Die überaktive Blase (overactive bladder, OAB) ist ein Krankheitsbild, das Experten zufolge in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnen wird. Die OAB hat sich in den letzten Jahren parallel mit der Harninkontinenz zur Volkskrankheit entwickelt. Je nach Studie sind 12 bis 15 Prozent der Bevölkerung betroffen [1]. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu, so dass zukünftig weiter steigende Patientenzahlen zu erwarten sind [1].

Die Astellas Pharma GmbH gilt in Deutschland und auf dem internationalen Markt als Experte in der Behandlung der OAB. Solifenacin (Vesikur®), seit 2004 auf dem Markt, stellt angesichts seines verbesserten Wirkprofils, seiner guten Verträglichkeit und der compliancefreundlichen Einmal-Täglich-Gabe ein geeignetes Therapiekonzept für viele OAB-Patienten dar. Zudem kann der Wirkstoff unabhängig von den Mahlzeiten und der Tageszeit eingenommen werden [2].

Die einfache Anwendung schlägt sich in der guten Therapieadhärenz nieder: In einer aktuellen Untersuchung von Wagg et al. wies Solifenacin im Vergleich zu anderen Anticholinergika die höchste Therapietreue auf: Während diverse Therapeutika nach zwölf Monaten nur noch von 22 bis 30 % der Patienten eingenommen wurden, waren es bei denen unter Solifenacin noch 35 % [3]. Eine weitere Studie zur Ermittlung der Compliance bei täglich mehrmaliger Medikamenteneinnahme zeigte außerdem, dass diese umso geringer ist, je öfter ein Medikament pro Tag eingenommen werden muss [4].

Die Möglichkeiten einer erfolgreichen Therapie sind deshalb Gegenstand vieler Diskussionen. Die Astellas GmbH engagiert sich seit vielen Jahren für eine gute und erfolgreiche Behandlung der OAB. „Eine effektive Therapie der überaktiven Blase kann Harnrang, Nykturie, Inkontinenz und eine häufige Miktionsfrequenz verbessern“, erklärte

Prof. Ralf Tunn vom Deutschen Beckenbodenzentrum in Berlin während des Symposiums. „Doch noch immer holen sich Patienten zu selten Hilfe, weil sie glauben, dass es keine ausreichenden Behandlungsmöglichkeiten gibt.“ *Red. ◀*

### Referenzen:

[1] Irwin DE, et al. 2006. Populationbased survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol* 50:1306-1314.

[2] Fachinformation Vesikur® 5mg/10mg Filmtabletten, Stand November 2013

[3] Wagg A, et al. 2015. Persistence with mirabegron, a beta-3 adrenoceptor agonist, versus antimuscarinics in patients with overactive bladder: early UK experience. 30th EAU, Madrid, Spain, March 2015, Poster 267

[4] Claxton AJ, et al. 2001. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics* 23(8) 1296-1310.

Quelle: Frühstückssymposium anlässlich der 27. Jahrestagung der Deutschen Kontinenz Gesellschaft am 27.11.2015 in München. Veranstalter: Astellas Pharma GmbH.

## 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.)  
Sigrid 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. Andreas Bannowsky  
Prof. Dr. med. Hermann M. Behre  
Prof. Dr. med. Christian Doehn  
Prof. Dr. med. Armin Heufelder  
Prof. Dr. med. Theodor Klotz  
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger  
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt  
Dr. med. Stefan 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. Ulrich Wetterauer  
Dr. med. Jörn H. 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 E-Mail: abo@pro-anima.de

### Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige