

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Hodenkrebs

Lichtblick im Bereich der onkologischen Therapien

Blasenkomplikationen nach hypofraktionierten Strahlentherapie

PCa-Versorgungsforschung: Chirurgie besser als Radiatio

Andrologie

Vitamin-D-Mangel als Risikofaktor für erektile Dysfunktion?

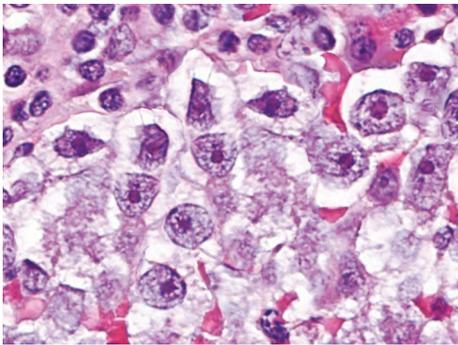
Urologie

Venöse Thromboembolien nach urologischen Operationen

Mit Recht an Ihrer Seite:

Spezialisierungen effektiv kommunizieren





URO-ONKOLOGIE

- 4-19** Maligne Keimzelltumoren des Hodens
Lichtblick im Bereich der onkologischen Therapien
- Seminome Stadium I**
Risikofaktoren zur Abschätzung der Prognose hinsichtlich Rezidivierung
- Nichtseminome Stadium I**
Adjuvante Chemotherapie mit einem Kurs Bleomycin, Etoposid und Cisplatin
- Langfristige Nachbeobachtung der Ergebnisse eines Surveillance-Programms
- High-risk-Prostatakrebs:**
Stratifizierung nach prognostischen Kategorien
- mCRPC**
Kommt beim Absetzen von Enzalutamid ein Antiandrogen-Entzugssyndrom (AAES) vor?
- Nodal-positives-Prostatakarzinom**
Einfluss adjuvanter Strahlentherapie auf das Überleben der Patienten
- mCRPC**
Einfacher Prognose-Score unter Einbeziehung des Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnisses
- Beeinflusst die Anwendung von Metformin das Risiko für Prostatakrebs?
- Androgendeprivationstherapie bei Prostatakrebs**
Risiko für Myokardinfarkt und Apoplex?
- Versorgungsforschung beim Prostatakarzinom:**
Chirurgie besser als Radiatio
- Blasenkomplikationen nach hypofraktionierter Radiotherapie
- Sipuleucel-T bei Prostatakrebs: Zusatznutzen ist nicht belegt

Medizinrecht

- 20-21** Offenbarungspflicht versus Selbstbelastungsfreiheit

ANDROLOGIE

- 26-29** Testosteron und benigne Prostatahyperplasie
- Sexualstörungen bereits bei Manifestation eines Diabetes Typ 2
- Gehört Vitamin-D-Mangel zu den Risikofaktoren für erektile Dysfunktion?

UROLOGIE

- 22-25** Perioperative Ergebnisse der robotischen und laparoskopischen einfachen Prostatektomie
- Risiko venöser Thromboembolien nach urologischen Operationen
- Sensitivität auf Nahrungsmittel bei chronischer Prostatitis
- Prostataverkalkung und LUTS bei Männern mittleren Alters
- Metabolisches Syndrom und die Schwere von Symptomen des unteren Harntrakts
- Harninkontinenz nach Prostatektomie
- Ist das Risiko für Männer unter Dutasterid-Einnahme bei Alkoholkonsum erhöht?

Mit Recht an Ihrer Seite

- 30-31** Starten Sie 2015 mit Ihrer Praxis durch: Spezialisierungen effektiv in Patienteninformationen und auf dem Praxisschild kommunizieren

Pharmaforum

- 32-34** Hypogonadismus
Testosteronausgleich verbessert auch ungünstige Stoffwechsel-Parameter
- mCRPC: Signifikante Verlängerung des PFS durch Enzalutamid im Vergleich zu Bicalutamid
- Radium-223 bei Knochenmetastasen: Stellenwert im klinischen Alltag bestätigt
- Die chronische abakterielle Prostatitis als Schmerzerkrankung

Meldungen

- 35** Deutsche Kontinenz Gesellschaft: Neuer Vorstand
Aktualisierte Leitlinie zur BPS-Therapie

Impressum

35

Maligne Keimzelltumoren des Hodens

Lichtblick im Bereich der onkologischen Therapien

Testikuläre Keimzelltumoren sind die häufigste maligne Erkrankung bei Männern im Alter zwischen 15 und 35 Jahren. Der Tumor wird bei etwa drei von vier Hodenkrebs-Patienten in einem frühen Stadium entdeckt. Diese Männer haben eine krebspezifische Überlebenschance die an nahezu 100 % heranreicht. Im Allgemeinen spricht Hodenkrebs gut auf Strahlentherapien wie auch platinhaltige Chemotherapien an und ist heute auch im metastasierten Stadium in mehr als 80 % der Fälle heilbar. Das kann als bedeutendster Erfolg moderner onkologischer Therapiestrategien gewertet werden, auch wenn maligne testikuläre Keimzelltumoren immer noch eine nennenswerte Ursache der mit medizinischer Behandlung im Zusammenhang stehenden Mortalität bei jungen kaukasischen Männern sind.

Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsstrategien werden Keimzelltumoren des Hodens in die beiden Hauptkategorien Seminome (Abb. 1) und Nichtseminome unterteilt. Zusammen repräsentieren sie ca. 95 % aller testikulären Tumoren. Von den malignen Tumoren, die nur aus einem Zelltyp bestehen, sind etwa die Hälfte Seminome. Zur Kategorie der Nichtseminome gehören embryonale Karzinome, Teratome, Chorionkarzinome und Dottersackkarzinome sowie die gemischten Tumoren.

Testikuläre Keimzelltumoren verkörpern eine diverse Gruppe von Tumoren, die nach heutiger Sichtweise von sich entwickelnden Keimzellen aus der frühen Fetalzeit abstammen. Diese Hypothese des »fetalen Ursprungs« geht von einer Fehlentwicklung bei der Differenzierung der fetalen Keimzellen aus. Sie erklärt zugleich, dass Entwicklungsschritte, die die Pluripotenz oder Differenzierung der Keimzellen regulieren, offenbar bei der malignen Transformation eine Rolle spielen. Ferner wird durch den fetalen Ursprung der Keimzelltumoren deren Hypersensitivität gegenüber DNA-schädigenden Einwirkungen (z. B. Strahlenexposition und Cisplatin-basier-

te Chemotherapie) verständlich. Zur Aufrechterhaltung der genomischen Integrität werden Spontanmutationen unterdrückt und es fehlt ein G1-Checkpoint, so dass Apoptosen begünstigt und dadurch Zellen mit Mutationslast ausgemerzt werden [1].

Somit macht die enge Verbindung zwischen dem Phänotyp der Stammzellkomponenten beim Hodenkrebs und der totipotenten Vorläuferzelle (primordiale Keimzelle oder Gonozyt) Hodenkrebs aus onkofetaler Sicht sehr bedeutsam [2].

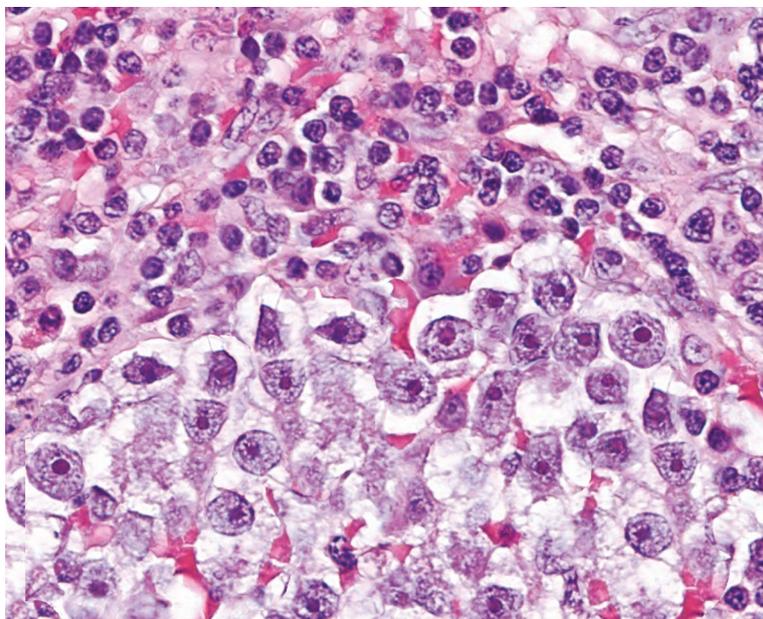


Abb. 1: Seminom.

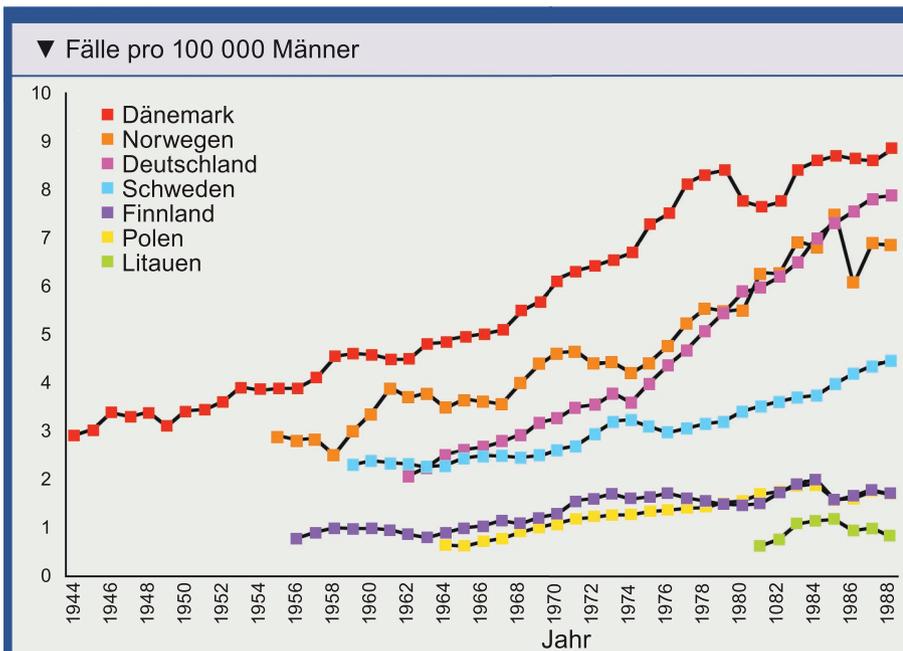


Abb. 2: Trends der altersstandardisierten Inzidenzraten von Hodentumoren in 7 bevölkerungsbezogenen Krebsregistern aus den Jahren 1944 bis 1988 [3].

Epidemiologie und ätiologische Faktoren

Maligne Keimzelltumoren des Hodens sind eine insgesamt seltene Krebserkrankung. In Deutschland waren für das Jahr 2014 etwa 4000 Neuerkrankungen prognostiziert worden. Die Inzidenz in den Industriestaaten war zuvor nach der Mitte des 20. Jahrhunderts unerklärlicherweise angestiegen (Abb. 2) [3]. Neuere Daten des Robert Koch Instituts zeigen jedoch, dass die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland zuletzt nahezu konstant geblieben ist.

Eine Causa des Hodenkrebses ist nicht sicher bekannt. Es wurden allerdings verschiedene Risikofaktoren identifiziert, die für testikuläre Keimzelltumoren prädestinieren oder mit diesen im Zusammenhang stehen. Als Contributio gilt insbesondere Kryptorchismus, durch den das Risiko für Hodenkrebs vier- bis achtfach erhöht ist. Dabei haben Männer, deren kryptorchider Hoden in der Bauchhöhle verblieben ist, das höchste Hodenkrebs-Risiko.

Positive Familienanamnese: Verwandte ersten Grades eines Hodenkrebs-Patienten haben ein höheres Risiko, ebenfalls

an Hodenkrebs zu erkranken, als Männer im Bevölkerungsquerschnitt. Insbesondere für Brüder eines Betroffenen ist das Erkrankungsrisiko um den Faktor 8–10 erhöht.

Zahlreiche Faktoren besitzen die Wertigkeit einer Correlatio: Beispielsweise wurde bei Männern, die sich aufgrund Infertilität in ärztliche Behandlung begeben, ein im Vergleich zum Bevölkerungsquerschnitt erhöhtes Risiko für Hodenkrebs ermittelt (multivariate Analyse: HR, 2,8; 95% CI, 1,3–6,0). Daraus wird auf gemeinsame ätiologische Faktoren von Infertilität und Hodenkrebs spekuliert [4].

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Hodenkarzinom

Nach der Anamneseerhebung folgt bei der Abklärung eines Verdachts auf Hodenkrebs die körperliche Untersuchung. Bei letzterer lassen sich Eigenschaften einer Raumforderung im Hoden ertasten. Die zugleich durchgeführte allgemeine Untersuchung kann helfen, potenzielle supraklavikuläre Metastasen, Fernmetastasen, tastbare abdominale Raumforderungen oder eine Gynäkomastie zu diagnostizieren.

Bildgebende Verfahren

Bei der sonographischen Untersuchung der Hoden lässt sich eine bis zu 95 %ige Sicherheit der Diagnose erreichen. Hodentumoren werden im homogenen Hodenparenchym typischerweise als inhomogene iso- oder hypoechogene Strukturen abgebildet. Der Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Hodenkrebsdiagnostik ist schon aus Kostengründen allenfalls gerechtfertigt, wenn suspektae Ultraschallbefunde unter Vermeidung eines Eingriffs abgeklärt werden sollen.

Zum Nachweis retroperitonealer Lymphknotenmetastasen kann Ultraschall, bevorzugt aber eine Computertomographie (CT) des Bauchraums dienen. Anstelle der CT kann, sofern aus bestimmten Gründen erforderlich, eine MRT gemacht werden. Liegen keine retroperitonealen Metastasen vor, dient ein Röntgenthorax oder häufiger eine CT des Thorax dem Ausschluss von Lungenmetastasen.

Serum-Tumormarker

Zur Diagnosestellung werden beim Hodenkrebs unter anderem die Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP; mittlere Serum-Halbwertszeit: 5–7 Tage), die Beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (β -HCG; mittlere Halbwertszeit: 2–3 Tage) und die Laktatdehydrogenase (LDH) herangezogen. Diese Substanzen werden von einigen Keimzelltumoren produziert und ins Blut abgegeben.

Massiv erhöhte β -HCG-Werte von mehr als 10000 IU/l kommen nahezu ausschließlich bei Patienten mit Keimzelltumoren vor. Geringere Werte werden hingegen auch bei anderen Karzinomen (z.B. Bronchialkarzinom, Magenkarzinom) erreicht. Bei 40–60 % der Patienten mit einem nicht-seminomatösen Keimzelltumor wird eine Erhöhung des β -HCG gemessen. Deutlich erhöhte Werte sind vor allem für embryonale Karzinome und Chorionkarzinome charakteristisch. Beim Seminom weist ein erhöhtes β -HCG auf synzytiotrophoblastäre Zellen im Tumorgewebe hin.

Alpha-Fetoprotein ist bei 50–70 % der Patienten mit nicht-seminomatösem Keimzelltumor erhöht. Von reinen Seminomen wird AFP nicht produziert. Pathologisch

Tab. 1: American Joint Committee on Cancer S Stage Parameters

Stadium	AFP (ng/ml)	β-HCG (IU/l)	LDH (IU/l)
S0	Normal	Normal	Normal
S1	<1.000	<5.000	<1,5 x normal
S2	1.000-10.000	5.000-50.000	1,5-10 x normal
S3	>10.000	>50.000	>10 x normal

AFP, Alpha-Fetoprotein; β-HCG, Beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins; LDH Laktatdehydrogenase.

Beim Hodenkrebs wird die S (Serum)-Kategorie in das TNM-Staging-System integriert [6].

erhöhte AFP-Werte findet man allerdings auch bei chronischen Lebererkrankungen, bei gastrointestinalen Tumoren und beim hepatozellulären Karzinom. Aber nur bei letzterem und bei Keimzelltumoren kommen Werte höher als 10 000 mg/l vor.

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein für Hodenkrebs sehr unspezifischer Marker. Dennoch kann LDH insbesondere beim fortgeschrittenen Seminom das Therapiemonitoring wie auch die sich anschließende Verlaufskontrolle sinnvoll unterstützen. Seine Korrelation mit der Tumormasse dient als prognostischer Faktor in der Beurteilung fortgeschrittener Tumoren.

Optional kann auch plazentare alkalische Phosphatase (PLAP) bestimmt werden. Ihre Verwendung liegt insbesondere in der Verlaufskontrolle von Patienten mit einem Seminom. Bei Rauchern ist aber an falsch positive PLAP-Werte zu denken.

Die Tumormarker werden vor Beginn einer adjuvanten Therapie oder der Surveillance bestimmt. Erhöhte Tumormarker alleine können eine Hodenkrebsdiagnose jedoch nicht absichern. Es gibt allerdings verschiedene klinische Szenarien bei denen die Patienten bei der Diagnosestellung deutlich erhöhte Tumormarker und symptomatische Metastasen aufweisen und eine Biopsie unter Umständen nicht ratsam ist (z. B. bei ausgedehnten Lungenmetastasen mit daraus resultierender Dyspnoe oder einer großen retroperitonealen Lymphadenopathie mit starken Schmerzen oder Ödemen). In solchen Fällen wird oft allein auf Grundlage der Tumormarker vor der Orchiektomie eine Chemotherapie gegeben. Damit verzögert sich die Therapie durch die Rekonvaleszenzzeit nach der Operation nicht [5].

Nach der Orchiektomie sind Neubestimmungen der Tumormarker zur Risikostratifizierung entsprechend der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IG-CCCG)-Risikoklassifizierung erforderlich. Zudem sind sie in das American Joint Committee on Cancer TNM Staging System für Hodenkrebs integriert (Tabelle 1). Bei Hodentumoren im klinischen Stadium I sind die Bestimmungen bis zur Normalisierung der Werte fortzusetzen. Anhaltend erhöhte oder vielfach sogar steigende Spiegel der Tumormarker sind Anzeichen einer subklinisch metastasierten Krankheit oder werden möglicherweise durch einen zweiten Keimzelltumor im verbliebenen Hoden verursacht [6]. Andererseits kann eine Metastasierung auch bei Normalisierung der Marker nicht sicher ausgeschlossen werden. Bleibt das Abfallen der Tumormarker unter einer Chemotherapie aus, steht das mit einer ungünstigen Prognose im Zusammenhang.

Bei Verdacht auf Hodentumor ist in jedem Fall eine inguinale Exploration vorzunehmen. Der Samenstrang wird abge-

klemmt und eine Probe des freigelegten Tumors zum Schnellschnitt gegeben. Je nach pathologischem Ergebnis (malign oder benign) wird die Ablatio testis durchgeführt oder eine organerhaltende Maßnahme angestrebt.

Die Durchführung einer kontralateralen Biopsie wurde auf einem Diskussionsforum mit Onkologen, urologischen Chirurgen, Radioonkologen, Pathologen und Grundlagenforschern im November 2011 von 43,1 % der Teilnehmer nicht befürwortet, während 15,7 %, 25,5 % und 13,7 % die Maßnahme entweder als optionale Untersuchung für das Staging, bei High-risk-Keimzelltumoren bzw. generell bei allen Hodenkrebs-Patienten empfohlen [7].

Stadieneinteilung bei Hodenkrebs

Die Stadieneinteilung beim Hodenkrebs erfolgt nach dem TNM-Staging-System. Als Besonderheit kommt bei männlichen Keimzelltumoren die so genannte S (Serum)-Kategorie durch die Marker AFP, β-HCG und LDH hinzu (Tabelle 2):

□ Stadium 0: Die testikuläre Intraepitheliale Neoplasie (TIN), synonym: Intratubuläre Keimzellneoplasie (pTis) ist die Frühform des Keimzelltumors bei dem

Tabelle 2: Stadieneinteilung beim Hodenkrebs

Stadium	Primäres TNM	Nach TNM	Stadium	Stadium
Stadium 0	pTis	N0	M0	S0,SX
Stadium I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stadium IA	pT1	N0	M0	S0
Stadium IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Stadium IS	Jeder Patient /TX	N0	M0	S1-S3
Stadium II	Jeder Patient /TX	N1-N3	M0	SX
Stadium IIA	Jeder Patient /TX	N1 (Ø ≤2 cm)	M0	S0
	Jeder Patient /TX	N1	M0	S1
Stadium IIB	Jeder Patient /TX	N2 (Ø >2-≤5 cm)	M0	S0
	Jeder Patient /TX	N2	M0	S1
Stadium IIC	Jeder Patient /TX	N3 (Ø >5 cm)	M0	S0
	Jeder Patient /TX	N3	M0	S1
Stadium III	Jeder Patient /TX	Jedes N	M1a	SX
Stadium IIIA	Jeder Patient /TX	Jedes N	M1a	S0
	Jeder Patient /TX	Jedes N	M1a	S1
Stadium IIIB	Jeder Patient /TX	N1-N3	M0	S2
	Jeder Patient /TX	Jedes N	M1a	S2
Stadium IIIC	Jeder Patient /TX	N1-N3	M0	S3
	Jeder Patient /TX	Jedes N	M1a	S3
	Jeder Patient /TX	Jedes N	M1b	Jedes S

Ein Tumor wird erst als klinisches Stadium I klassifiziert, wenn sich die Tumormarker nach der Orchiektomie normalisiert haben. Tritt nach wiederholten Bestimmungen keine Normalisierung der Tumormarker ein, wird der Tumor als Stadium IS klassifiziert. TX: Nichtdurchführung einer radikalen Orchiektomie [6].

anormale Zellen in den Tubuli seminiferi gefunden werden, die aber noch nicht in das umgebende Gewebe des Hodens vorgedrungen sind. Patienten mit einer TIN haben die 70 %ige Wahrscheinlichkeit, innerhalb von sieben Jahren einen Hodentumor zu entwickeln. Die Spiegel der Tumormarker sind im normalen Bereich.

□ Stadium 1: Es liegt Hodenkrebs vor, der nach der inguinalen Orchiektomie in S1A, S1B und SIS unterteilt wird.

□ Im Stadium 1A ist der Krebs auf das Hoden- und Nebenhodengewebe beschränkt und kann auf die Tunica albuginea übergreifen haben. Alle Tumormarker sind im Normbereich.

□ Im Stadium 1B hat der Krebs auf Blutgefäße oder Lymphgefäße des Hodens übergreifen. Alle Tumormarker sind im Normbereich.

□ Im Stadium IS sind nach der Orchiektomie entweder alle Tumormarker geringfügig erhöht, oder ein oder mehrere Tumormarker liegen moderat über der Norm. Nichtseminome im Stadium IS werden wie Nichtseminome im metastasierten Stadium behandelt.

□ Stadium 2: Der Krebs wird nach Orchiektomie als IIA, IIB oder IIC eingestuft. Die Tumormarker können jeweils normal (S0) oder leicht erhöht (S1) sein.

□ Im Stadium 2A sind die Durchmesser der Lymphknoten kleiner als 2 cm.

□ Im Stadium 2B liegt der Lymphknotendurchmesser zwischen 2 und 5 cm.

□ Im Stadium 2C messen Lymphknoten mehr als 5 cm.

□ Stadium 3: Bei metastasiertem Hodenkrebs wird die Unterteilung in 3A, 3B und 3C vorgenommen:

□ Im Stadium 3A liegen Metastasen in nicht regionalen Lymphknoten oder der Lunge vor. Die Spiegel der Tumormarker sind normal (S0) oder leicht erhöht (S1).

□ Im Stadium 3B hat der Krebs entweder auf regionale Lymphknoten oder nicht regionale Lymphknoten bzw. die Lungen übergreifen. In jedem Fall sind die Tumormarker moderat erhöht (S2).

□ Im Stadium 3C sind die Tumormarker bei gleichen Metastasen wie im Stadium 3B stark erhöht (S3), oder der Tumor hat auf andere Organe wie Leber oder Gehirn übergreifen.

Therapie von Seminomen im Stadium I

Am Anfang der Therapie steht die operative Entfernung des betroffenen Hodens. Nachfolgend sind bei Patienten mit einem Seminom im Stadium I die paraaortische Strahlentherapie, ein Zyklus Carboplatin

oder eine Überwachungsstrategie (Surveillance) anerkannte Behandlungsmodalitäten. Bei der Frage, welche der Optionen zu bevorzugen ist, ergab sich beim E-Voting auf der Third European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer im November 2011 in Berlin ein uneinheitliches Abstimmungsergebnis. Die einfache Mehrheit 30 % der Diskussionsteilnehmer favorisierte die Überwachungsstrategie ungeachtet bestehender Risikofaktoren. Eine kaum geringere Fraktion mit 26 % befürwortete Surveillance als Standard bei den Patienten mit niedrigem Risiko und sah Carboplatin als die einzige alternative Strategie bei Patienten mit hohem Risiko. Einen ähnlichen Standpunkt, jedoch mit Carboplatin und Strahlentherapie als alternative Optionen bei Patienten mit hohem Risiko vertraten 22 % der Teilnehmer. Immerhin 12 % der Stimmen fielen auf die gleiche Wertigkeit von Überwachung, adjuvantem Carboplatin und adjuvanter Strahlentherapie. Surveillance und Carboplatin als gleichwertige Optionen ohne Berücksichtigung von Risikofaktoren waren für 10 % die bevorzugte Therapieentscheidung [7].

Adjuvante Strahlentherapie

In drei vom Medical Research Council (MRC) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) durchgeführten Noninferioritätsprüfungen (TE10, TE18 und TE19) waren verschiedene Strahlentherapie-Regime bei Patienten mit einem Seminom im Stadium I verglichen worden. In TE10 wurde untersucht, ob das Bestrahlungsfeld vom standardmäßigen „dog leg field“ (paraaortale Lymphknoten plus ipsilaterale Beckenlymphknoten) auf das paraaortale Feld reduziert werden kann. Nach einem medianen Follow-up von 10,7 Jahren ergab sich für Rezidive insgesamt ein Hazard Ratio (HR) von 1,15 (95% CI 0,54- 2,44) [8]. Aus TE10 folgern die Autoren, dass bei Patienten mit einem testikulären Seminom im Stadium I (T1-T3) und ungestörter Lymphdrainage eine adjuvante Strahlentherapie auf das paraaortale Feld reduziert werden kann und empfehlen diese als Standardbehandlung. Vorteilhaft ist insbesondere auch

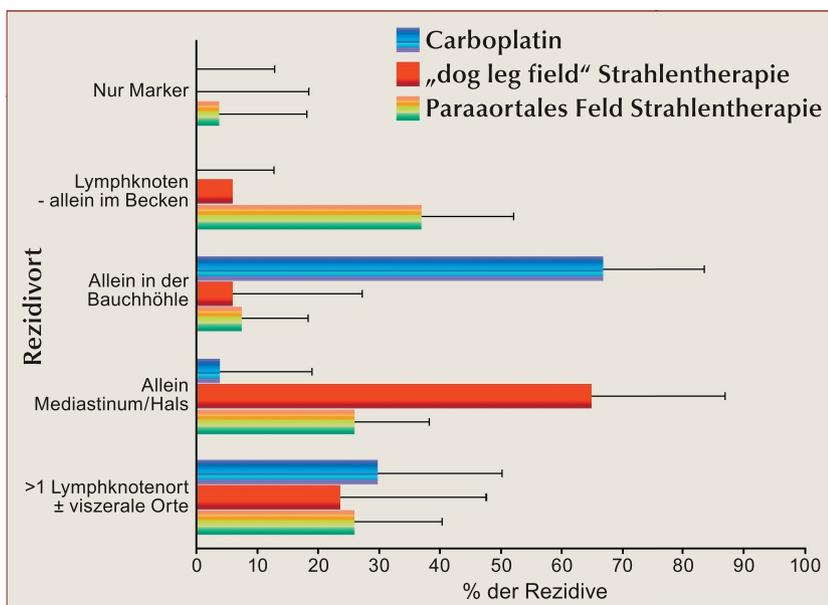


Abb. 3: Rezidivlokalisierung gesondert nach Behandlungsmodalität (n = 98) [7].

die geringere hämatologische, gastrointestinale und gonadale Toxizität. Andererseits ist das Risiko für pelvine Rezidive geringfügig erhöht – bei allerdings niedriger Rezidivrate für beide Bestrahlungsfelder [9].

In TE18 und teilweise mit Patienten in TE19 wurde die Noninferiorität einer Bestrahlung von 20 Gy in 10 Fraktionen gegenüber einer Bestrahlung von 30 Gy in 15 Fraktionen nachgewiesen [8].

Adjuvante Chemotherapie

Beim Vergleich von einem Zyklus Carboplatin (Dosis 7 x AUC [Area Under Curve]) mit adjuvanter Strahlentherapie (30 Gy in 15 Fraktionen bzw. 20 Gy in 10 Fraktionen) in der MRC/EORTC-Studie TE19 ergaben sich hinsichtlich der Rezidivrate, der Zeit bis zum Rezidiv und des Hodenkrebs-spezifischen Überlebens (medianes Follow-up: 6,5 Jahre) keine signifikanten Unterschiede [10]. Damit bestätigen die ausgereiften Daten aus drei randomisierten Studien, dass beide Therapieregime – Strahlentherapie und Carboplatin – für die adjuvante Therapie von Seminomen im Stadium I adäquat geeignet sind [8].

Rezidivlokalisierung

In den drei MRC/EORTC-Studien TE10, TE18 und TE19 mit insgesamt 2466 Patienten kam es in insgesamt 98 Fällen zur Rezidivierung des ursprünglichen Tumors. Nur bei vier Patienten trat das Rezidiv später als drei Jahre nach der Behandlung auf – bei drei Männern, die bestrahlt worden waren, nach 61, 64 und 91 Monaten sowie bei einem Patienten mit Carboplatin-Behandlung nach 50 Monaten. Es bestand eine auffällige Variation der Rezidivlokalisierung je nach Behandlungsmethode und Bestrahlungsfeld (Abb. 3). Rezidive nach Strahlentherapie treten zunächst überwiegend außerhalb des Bestrahlungsfeldes (in supradiaphragmatischen Lymphknoten oder den Lungen) auf [10].

Active Surveillance

Während der letzten beiden Jahrzehnte wurden verschiedene prospektive Surveillance-Studien durchgeführt. In einem umfassenden systematischen Review aus dem Jahr 2007 trugen im Wesentlichen Beob-

achtungsstudien und nicht-experimentelle Vergleichsstudien zur Ermittlung der Effektivität in Surveillance-Programmen bei: Rezidive traten bei ca. 28 % und 17 % der Nichtseminome bzw. Seminome auf. Die Hodenkrebs-spezifische Überlebensrate lag bei 98 % bzw. 100 % [11].

In einer amerikanischen Studie jüngerer Datums wurde bei Patienten unter Active Surveillance im Vergleich zu denen mit Strahlenbehandlung oder Chemotherapie eine signifikant niedrigere Rate an rezidivfreiem Überleben registriert. Durch erfolgreiche Salvagetherapie ergab sich bezüglich Gesamt- und krankheitsspezifischem Überleben jedoch kein Unterschied zwischen den Therapieoptionen [12].

Risikoadaptiertes Vorgehen

Als Kriterien für die Identifizierung von Hoch-Risiko-Patienten mit einem Seminom im Stadium I gelten weithin eine Tumorgöße >4 cm und die Rete-testis-Invasion. Andererseits konnten diese Risikofaktoren in einer prospektiven, bevölkerungsbasierten Untersuchung der Swedish Norwegian Testicular Cancer (SWENOTECA)-Studiengruppe nicht verifiziert werden [13]. Im Gegensatz hierzu wurde die Wertigkeit obiger Faktoren zur risikoadaptierten Therapie bei Patienten mit einem Seminom im Stadium I von der spanischen Germ Cell Cancer Group bestätigt. Adjuvantes Carboplatin erwies sich als angemessene Behandlungsoption für Patienten mit zwei Risiken und Active Surveillance bei Vorliegen von nur einem oder keinem der Risikofaktoren [14].

Therapie von Stadium I Nichtseminomen

Nach der Orchiektomie ist bei Nichtseminomen im Stadium I ein risikoadaptiertes Vorgehen sowohl mit Active Surveillance, primärer Chemotherapie als auch nervschonender

retroperitonealer Lymphknotendissektion (RPLND) richtlinienkonform [15]. Letztere Therapieform hat sich in letzter Zeit im Wesentlichen auf Fälle reduziert, in denen – aus welchen Gründen auch immer – eine der ersten beiden Optionen nicht in Frage kommt.

Active Surveillance

Die Surveillance-Strategie hat sich beim Nichtseminom im Stadium I bereits seit längerem etabliert.

In einer kanadisch/US-amerikanischen Studie wurde nahezu 75 % der Patienten mit Nichtseminom im Stadium I bei nicht risikoadaptierter Surveillance nach der Orchiektomie jegliche weitere Therapie erspart. Die Untersucher werteten Active Surveillance für alle Patienten mit Nichtseminom im Stadium I als mit ausgezeichneten Krankheitsergebnissen verbunden, vergleichbar denen, die für die primäre retroperitoneale Lymphknotendissektion (RPLND) oder die adjuvante Chemotherapie berichtet werden [16].

Aktuell berichtete eine dänische Arbeitsgruppe die Krankheitsergebnisse der Patienten mit Nichtseminom im Stadium I (einschließlich High-risk-Patienten mit vaskulärer Invasion) ohne den Nachweis disseminierter Tumorzellen in einer großen Fallserie: Es ereigneten sich bei 1226 Teil-

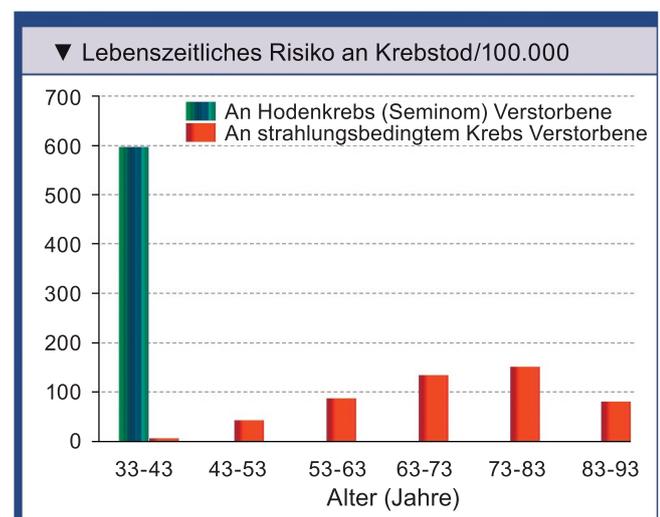


Abb. 4: Relative Zeitpunkte des Todes aufgrund von Prostatakrebs versus strahlungsinduziertem Krebs. Erstere treten hauptsächlich in zeitlicher Nähe zur Orchiektomie auf. Bei strahlungsbedingten Krebskrankheiten ist die Mortalität in der 7. und 8. Lebensdekade am höchsten. Die Gegenüberstellung der addierten Säulen und der Säule der „Strahlentoten“ täuschte allerdings eine Gleichheit vor, die nicht der Realität entspricht [20].

nehmern insgesamt 382 Rezidive (31,2 %). Die Rate des 15 Jahre krankheitsspezifischen Überlebens erreichte 99,1 % [17] (siehe auch Referat S. 13).

In einer randomisierten Studie wurde geprüft, ob die Rezidivrate bei Patienten mit Nichtseminom im Stadium I unter Surveillance durch zwei gegenüber fünf CT-Scans nachteilig beeinflusst wird. Dabei wurde mit 95 %iger Sicherheit ausgeschlossen, dass sich die Rezidivrate um mehr als 1,6 % erhöht, wenn das Surveillance-Protokoll zwei statt fünf CT-Scans nach der Orchiektomie vorsieht. Bei Low-risk-Patienten können demnach CT-Scans drei und 12 Monate nach der Orchiektomie als angemessene Option betrachtet werden [18].

Adjuvante Chemotherapie mit BEP

Als adjuvante Chemotherapie beim Nichtseminom im Stadium I galten lange Zeit zwei dreiwöchige Zyklen einer Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP)-Chemotherapie als erforderlich. Heute wird jedoch vielfach bevorzugt nur ein Zyklus verabreicht. Dies hat sich als vergleichbar effektiv erwiesen, und reduziert die Rezidivrate von 30 % auf weniger als 3 %.

In einer großen randomisierten Studie zu adjuvanten Therapiestrategien beim nicht seminomatösen Keimzelltumor im klinischen Stadium I wurde die Überlegenheit eines einzelnen BEP-Zyklus gegenüber einer nach allgemeinen Standards durchgeführten RPLND in Bezug auf die Rezidivprävention nachgewiesen. Obwohl es sich nicht um eine Standardtherapie handelt, ist ein BEP-Zyklus in einer unselektionierten Patientengruppe im klinischen Stadium I aktiv [19].

Nutzen/Risiken von Surveillance vs. adjuvante Therapien

Hodenkrebs-Patienten die unter Surveillance ein Rezidiv erleiden, haben eine 99 %ige Heilungschance, wenn sie sich anschließend einer Chemotherapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin unterziehen. Hiermit haben alle Patienten, gleich welche Initialtherapie (Surveillance, Strahlentherapie, adjuvantes Carboplatin) sie erhalten, das gleiche krebsspezifische Überleben, argumentieren Verfechter ei-

ner Surveillance-Strategie für sämtliche Patienten mit einem Hodenkrebs im Stadium I. Zugleich bleibt 70 bis 85 % der Patienten ohne Rezidiv eine adjuvante Therapie erspart. Bei einem Rezidiv müssen die Patienten allerdings ganze drei oder vier Zyklen einer BEP-Chemotherapie in Kauf nehmen. Insofern wäre die adjuvante Therapie eine Versicherung gegen die Salvage-Therapie und kann nicht von vornherein als unnötig abgetan werden. Allerdings deckt eine solche Versicherung nicht das ganze Risiko der Rezidivierung ab. Die Rezidivrate wird lediglich auf ca. 2 % reduziert.

Der hauptsächliche Nachteil der Surveillance-Programme liegt in der Notwendigkeit eines aufwendigeren Überwachungsprotokolls mit wiederholten bildgebenden Untersuchungen zur Entdeckung retroperitonealer Lymphknoten, für mindestens fünf Jahre nach der Orchiektomie. Das geringe aber klinisch signifikante Risiko eines Rezidivs mehr als fünf Jahre nach der Orchiektomie bedingt die Notwendigkeit der langfristigen Surveillance.

Wer die Einschätzung des über die gesamte Lebenszeit anfallenden Strahlenrisikos für die Therapieentscheidung heranzieht, läuft Gefahr, das strahleninduzierte Krebsrisiko in Relation zu den kurzfristigen Risiken der Krankheit überzubewerten. Denn der Vergleich zweier Risiken, die sich zu unterschiedlichen Zeiten im Patientenleben auswirken, durch eine lebenszeitliche Risikobemessung, kann zur Überschätzung des Effekts von Risiken führen, die sich erst später im Leben bemerkbar machen [20]. Dieses als Timing-Paradoxon apostrophierte Phänomen wirkt sich auch auf die Einschätzung des Risikos für strahleninduzierten Krebs durch wiederholte CT-Scans aus.

Die Compliance der Patienten unter Surveillance wurde in verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich von schlecht bis angemessen gut beurteilt. Allerdings konnten diesbezüglich keine Auswirkungen auf das klinische Krankheitsergebnis nachgewiesen werden. Dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit einzelner als äquivalent geltender Behandlungsmethoden ist zunehmend ebenfalls Rechnung zu tragen. In einer Kostenanalyse für Seminome im Stadium I wurde Surveillance mit adju-

vanten Therapien verglichen. Dabei waren die Strahlentherapie der paraaortalen Lymphknoten alleine oder zusammen mit den ipsilateralen Beckenlymphknoten [dog leg field] wie auch ein Zyklus Carboplatin gegenüber der Surveillance deutlich kosteneffektivere Behandlungsoptionen. Andererseits reduzieren sich die Kosten für Surveillance durch Einsparungen an zusätzlichen Therapiekosten nach der Orchiektomie bei 80-85 % der Patienten. Keinesfalls sind solche Kosten-Erstattungsargumente aber geeignet, das klinisch begründete Urteilsvermögen zu verdrängen [21].

Behandlung von Nichtseminomen im klinischen Stadium II (CS IIA/B)

Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium IIA/B (retroperitoneale Lymphknoten bis 2 cm (Stadium A) oder 2–5 cm (Stadium B) können in bis zu nahezu 98 % der Fälle geheilt werden.

Nach der radikalen inguinalen Orchiektomie wird die weitere Behandlung von den dann gemessenen Spiegeln der Tumormarker abhängig gemacht. Sind diese anhaltend erhöht, erfolgt gewöhnlich eine Chemotherapie, wie sie bei metastasierten Nichtseminomen im Stadium III angewandt wird. Bei normalisierten Spiegeln der Tumormarker richtet sich die Behandlung im Wesentlichen nach der Stadieneinteilung in IIA, IIB und IIC.

Im Allgemeinen unterziehen sich Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium IIA einer retroperitonealen Lymphadenektomie (RPLND). Dessen Befund führt bei einem erheblichen Prozentsatz der Patienten zu einer Rückstufung in das Stadium I. Damit erübrigt sich auch für zahlreiche Patienten die Inkaufnahme einer Chemotherapie. Andererseits wird die Bevorzugung der RPLND als primäre Therapie bei Nichtseminomen im Stadium IIA auch durch die geringe Rate an systemischer Progression und einer 22 %igen Inzidenz retroperitonealer Teratome begründet [22].

Bei Patienten im Stadium IIB und IIC ist die Rückfallquote nach RPLND deutlich höher, so dass auch gegen mögliche Metastasen bevorzugt mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wird. Al-

lerdings sind das empirische Entscheidungen, da bei Patienten mit Nichtseminom im Stadium II keine randomisierte Studie zu RPLND versus Chemotherapie gemacht worden ist.

Behandlung von Seminomen im klinischen Stadium IIA/B (CS IIA/B)

Bei geringer Tumorlast (CS IIA/B) können Patienten in mehr als 95 % der Fälle geheilt werden. Die Bestrahlung der paraaortalen und hoch gelegenen ipsilateralen, iliakalen Lymphknoten gilt seit Längerem als eine Standardtherapie. Hierbei wird mit Gesamtdosen von 30 Gy für CS IIA und 36 Gy für CS IIB bei Seminomen im Stadium IIA/B eine ausgezeichnete Tumorkontrolle mit einer geringen Rate an Akut- und Spättoxizität erzielt [23].

Für Patienten mit einem Seminom im Stadium IIA oder IIB stellt die Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB oder 4 Zyklen PE eine Alternative zur Strahlentherapie dar [13, 24], die zumindest bei Tumoren im klinischen Stadium IIB weitgehend präferiert wird [7].

Die Behandlung der Seminome im Stadium IIA/B mit Carboplatin wäre insbesondere aufgrund dessen geringerer Toxizität sehr attraktiv. In einer Pilotstudie der German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) ließen sich retroperitoneale Metastasen, durch drei bis vier Zyklen einer Carboplatin-Monotherapie allerdings nicht sicher ausmerzen [25].

Patienten mit einem Seminom im Stadium IIC sind keine Kandidaten für eine Strahlentherapie. Sie erhalten nach der Orchiektomie eine Chemotherapie mit drei oder vier Zyklen BEP oder bei Be-

denken gegen Bleomycin alternativ vier Zyklen EP.

Therapie bei metastasiertem Seminom und Nichtseminom

Patienten mit einem metastasiertem Seminom oder Nichtseminom werden anhand des Prognosesystems der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) in Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose eingeordnet (Tabelle 3) [26]. Entsprechend ihrer Klassifikation können Seminome und Nichtseminome im Stadium III mit unterschiedlichen Erfolgsraten geheilt werden. In einer Studie aus dem Jahr 2006 wurden für Nichtseminom-Patienten mit guter, intermediärer und schlechter Prognose Überlebensraten von 94 %, 83 % bzw. 71 % berichtet [27].

In einer Studie der Australian and New Zealand Germ Cell Trials Group waren zwei BEP-Regime ‚Indiana-BEP‘ (3 Zyklen mit B90, E500, P vs. 4 Zyklen mit B30, E360, P) bei Patienten mit nach modifizierten Memorial-Sloan-Kettering-Kriterien überwiegend guter Prognose miteinander verglichen worden. Das mediane follow-up betrug 8,5 Jahre. In der Gruppe mit 3 Zyklen B90, E500, P war das Gesamtüberleben gegenüber der Gruppe mit 4 Zyklen B30, E360, P deutlich besser (8-Jahres-Überlebensraten: 92 % bzw. 83 %). Das progressionsfreie Überleben zeigte Vorteile für 3B90, E500, P, unterschied sich aber nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen [28]. Liegt eine Kontraindikation gegen Bleomycin vor, können stattdessen vier Zyklen PE eingesetzt werden.

Bei Patienten mit metastasiertem Nichtseminom wird in etwa 25 % der Fälle ein intermediäres Risikoprofil ermittelt. Von ihnen können 80 % mit vier Zyklen einer BEP-Chemotherapie und der operativen Entfernung jeglicher verbliebenen Tumorlast geheilt werden. Von den metastasierten Seminomen werden ca. 10 % mit intermediärem Risiko behaftet eingestuft. Bei ihnen wird ebenfalls mit vier Zyklen BEP behandelt.

Etwa 15 % der metastasierten Nichtseminome sind mit einer schlechten Prognose

Tabelle 3: Prognosesystem der IGCCCG für metastasierte Hodentumoren

Gruppe mit guter Prognose	
Nichtseminome (56% der Fälle) 5-Jahres-PFS 89% 5-Jahres-Überlebensrate 92%	<ul style="list-style-type: none"> - Gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor - Keine nichtpulmonären Fernmetastasen - AFP <1.000 ng/ml und - β-HCG <5.000 IU/l (1.000 ng/ml) und - LDH <1,5 x ULN
Seminome (90% der Fälle) 5-Jahres-PFS 82% 5-Jahres-Überlebensrate 86%	<ul style="list-style-type: none"> - Jede primäre Lokalisation - Keine nichtpulmonären Fernmetastasen - AFP normal - jedes β-HCG - jedes LDH
Gruppe mit intermediärer Prognose	
Nichtseminome (28% der Fälle) 5-Jahres-PFS 75% 5-Jahres-Überlebensrate 80%	<ul style="list-style-type: none"> - Gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor - Keine nichtpulmonären Fernmetastasen - AFP 1.000 – 10.000 ng/ml oder - β-HCG 5.000 – 50.000 IU/l oder - LDH 1,5 – 10 x ULN
Seminome (10% der Fälle) 5-Jahres-PFS 67% 5-Jahres-Überlebensrate 72%	<ul style="list-style-type: none"> - Jede primäre Lokalisation - Nichtpulmonäre Fernmetastasen - AFP normal - jedes β-HCG - jedes LDH
Gruppe mit schlechter Prognose	
Nichtseminome (16% der Fälle) 5-Jahres-PFS 41% 5-Jahres-Überlebensrate 48%	<ul style="list-style-type: none"> - Mediastinaler Primärtumor - Nichtpulmonale Fernmetastasen - AFP >10.000 ng/ml oder - β-HCG >50.000 mIE/l oder - LDH >10 x ULN
Seminome	Gibt es beim Seminom nicht

ULN = untere Grenze des Normalbereichs [26].

behaftet. Auch bei diesen Fällen werden ca. 50 bis 70 % durch die Chemotherapie mit vier Zyklen BEP und der chirurgischen Entfernung aller residuellen Tumoren geheilt. Ist bei Patienten mit intermediärer oder schlechter Prognose die Gabe von Bleomycin kontraindiziert, kann die Chemotherapie mit Etoposid, Ifosfamid und Cisplatin (VIP) mit ebenfalls guten Erfolgen eingesetzt werden.

Bei Patienten mit einem Nichtseminom ist in ca. 15 bis 30 % der Fälle nach der Chemotherapie eine Residualtumorsektion erforderlich. Hingegen ist das bei Patienten mit einem Seminom zu meist nicht der Fall.

Fazit

Störungen bei der männlichen Keimzellentwicklung können zur Bildung testikulärer Keimzelltumoren führen, die als Teratome, Seminome und Nichtseminome klassifiziert werden. Der embryonale Ursprung maligner Keimzelltumoren verleiht ihnen ein biologisches und klinisches Verhalten, das unter den soliden Krebsformen bei Erwachsenen einzig ist. Dies kommt unter anderem in der hohen Sensitivität gegenüber DNA-schädigenden Noxen zum Ausdruck.

Die überwiegende Anzahl der Fälle von Hodenkrebs wird in einem frühen klinischen Stadium (CS I) diagnostiziert. Bei Seminomen im Stadium I reicht die Heilungsrate an 100 % heran. Dabei spielt es keine Rolle, ob nach der Orchiektomie eine adjuvante Therapie oder Active Surveillance gewählt wird.

Active Surveillance ist beim Nichtseminom im Stadium I als Standardtherapie etabliert. Damit sind etwa 70% der Patienten nach der Orchiektomie ohne weitere Therapie geheilt. Ärzte und Patienten, die eine Risikoreduktion bevorzugen, können eine retroperitoneale Lymphadenektomie oder einen Zyklus BEP-Chemotherapie wählen. Bei einem Rezidiv müssen den Patienten drei oder vier Zyklen einer BEP-Chemotherapie gegeben werden. Die Heilungsquote beträgt insgesamt ca. 99%.

Hodentumoren im Stadium II werden entsprechend ihrer Tumorlast klassifiziert. Bei Seminomen und Nicht se-

minomen mit geringer Tumorlast liegen die Heilungsquoten bei 90-95 % bzw. über 95 %.

Auch bereits metastasierter Hodenkrebs – früher durchweg letal – kann heute in mehr als 80 % der Fälle geheilt werden. Die jeweilige Chance der Heilung ist für den Patienten je nach Klassifizierung in die gute, intermediäre oder schlechte Prognosegruppe unterschiedlich aussichtsreich. *jfs.* ◀

[1] Hong Y, Stambrook PJ, 2004. Restoration of an absent G1 arrest and protection from apoptosis in embryonic stem cells after ionizing radiation. PNAS 101:14443-14448.

[2] Rijlaarsdam MA, Looijenga LHJ, 2014. An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer. Semin Cancer Biol <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.07.003>

[3] Huyghe E1, Matsuda T, Thonneau P, 2003. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 170:5-11.

[4] Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, et al. 2009. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. Arch Intern Med 169:351-356.

[5] Milose JC, Filson CP, Weizer AZ, et al. 2012. Role of biochemical markers in testicular cancer: diagnosis, staging, and surveillance. Open Access Journal of Urology 4:1-8.

[6] Albers P (chair), Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J, 2014. EAU Guidelines on Testicular Cancer. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>

[7] Beyer J, Albers P, Altena R, et al. 2013. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. Ann Oncol 24:878-888.

[8] Mead GM, Fossa SD, Oliver RTD, et al. 2011. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. J Natl Cancer Inst 103:241-249.

[9] Fossá SD, Horwich A, Russell JM, et al. 1999. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council Testicular Tumor Working Group randomized trial. J Clin Oncol 17:1146.

[10] Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJ, et al. 2011. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol 29:957-962.

[11] Groll R J, Warde P, Jewett M A, 2007. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. Critical Reviews in Oncology/Hematology 64:182-197.

[12] Soper MS, Hastings JR, Cosmatos HA, et al. 2014. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: clinical outcomes and prognostic factors for relapse in a large US cohort. Am J Clin Oncol 37:356-359.

[13] Tandstad T, Smaaland R, Solberg A et al. 2011. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian testicular cancer study group. J Clin Oncol 29:719-725.

[14] Aparicio J, Maroto P, del Muro XG et al. 2011. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish germ cell cancer group study. J Clin Oncol 29:4677-4681.

[15] Heidenreich A, Pfister D, 2012. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. Ther Adv Urol 4:187-205.

[16] C. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, et al. 2010. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. Ann Oncol 21:1296-1301.

[17] Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. 2014. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. J Clin Oncol 32:3817-3823.

[18] Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, et al. 2007. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197– the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. J Clin Oncol 25:1310-1315.

[19] Peter Albers P, Roswitha Siener R, Susanne Krege S, et al. 2008. Randomisierte Phase-III-Studie zu retroperitonealer Lymphknotendissektion vs. einem einzelnen Chemotherapie-Zyklus mit Bleomycin und Etoposid plus Cisplatin in der adjuvanten Therapie nichtseminomatöser testikulärer Keimzelltumoren im klinischen Stadium I: die AUO-Studie AH 01/94 der Deutschen Hodenkrebs-Studiengruppe. J Clin Oncol 26:2966-2972.

[20] Pandharipande PV, Eisenberg J, Lee RL, et al. 2013. Patients with testicular cancer undergoing CT surveillance demonstrate a pitfall of radiation-induced cancer risk estimates: the timing paradox. Radiology 266:896-904.

[21] Cox JA, Gajjar SR, Lanni TB Jr, Swanson TA, 2015. Cost analysis of adjuvant management strategies in early stage (stage I) testicular seminoma. Res Rep Urol 7:1-7.

[22] Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. 2005. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. J Clin Oncol 23:2781-2788.

[23] Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. 2003. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 21:1101-1106.

[24] Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumá J, Sastre J, et al. 2008. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. J Clin Oncol 26:5416-5421.

[25] Krege S, Boergermann C, Baschek R, et al. 2006. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Ann Oncol 17:276-280.

[26] International Germ Cell Cancer Collaborative Group. 1997. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 15:594-603.

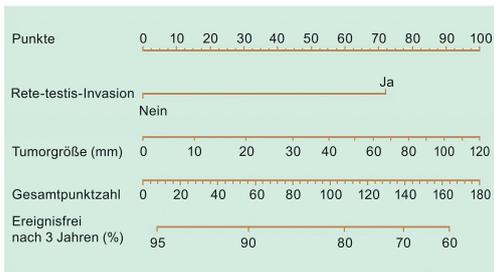
[27] van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD, 2006. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. Eur J Cancer 42:820-826.

[28] Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, et al. 2010. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. J Natl Cancer 102:1253-6212.

Seminome Stadium I Risikofaktoren zur Abschätzung der Prognose hinsichtlich Rezidivierung

Bei Hodenkrebs handelt es sich in ca. 50 % der Fälle um Seminome, von denen 80 % bis 85 % im klinischen Stadium I diagnostiziert werden. Für ihre Behandlung werden Active Surveillance und adjuvante Chemotherapie mit vergleichbar guten Ergebnissen angewandt. Diesbezüglich wurden von der Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG) prognostische Faktoren für das Rezidivrisiko identifiziert.

Von 1994 bis 2008 waren in drei Studien der SGCCG insgesamt 744 Patienten mit Seminom im Stadium I beteiligt. Low-risk-Patienten waren unter Active Surveillance gestellt worden, und High-risk-Patienten hatten zwei Kurse adjuvantes Carboplatin erhalten.



Nach einem Follow-up von median 80 Monaten hatten 63 Patienten ein Rezidiv erlitten (51/396 unter Active Surveillance und 12/348 nach adjuvanten Carboplatin). Bei den mit Carboplatin behandelten Patienten war in der uni- und multivariaten Analyse nur die Invasion des Rete testis für Rezidivierung prädiktiv.

Für Patienten unter Active Surveillance waren in der univariaten Analyse die Invasion des Rete testis, Tumorgroesse >4 cm und pT >2 signifikante, prädiktive Faktoren. In der multivariaten Analyse waren die Invasion des Rete testis (dichotome Variable) und Tumorgroesse (kontinuierliche Variable) unabhängige Prädiktoren des krankheitsfreien Überlebens.

Bei Patienten mit Seminom im Stadium I war die Rezidivinzidenz unter Active Surveillance deutlich höher als nach adjuvanter Chemotherapie. Andererseits wiesen die Rezidive keine signifikant unterschiedlichen klinischen Merkmale auf. Es wird ein einfaches Nomogramm vorgestellt, mit dem sich aus der Kombination von Rete-testis-Invasion und Tumorgroesse die Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit nach drei Jahren ablesen lässt.

Letztere beide Risikofaktoren sind in einem prädiktiven Modell für das Rezidivrisiko der Patienten unter Active Surveillance bestimmend. Dem Nomogramm lässt sich die Wahrscheinlichkeit entnehmen, mit der der einzelne Patient drei Jahre krankheitsfrei überlebt (**Abb.**). *Red. ◀*

Aparicio J, Maroto P, García del Muro X, et al. 2014. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol* 25:2173-2178.

Nichtseminome Stadium I Adjuvante Chemotherapie mit einem Kurs Bleomycin, Etoposid und Cisplatin

Für Patienten mit Nichtseminom im Stadium I stehen heute mit Active Surveillance, adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie und retroperitonealer Lymphknotendissektion akzeptable Therapieoptionen mit ausgezeichneten krebsspezifischen Überlebensraten zur Verfügung. Mit dem Ziel, das Rezidivrisiko zu verringern, und den Männern damit eine toxische Salvage-Chemotherapie zu ersparen, wird Patienten von der Swedish and Norwegian Testicular Cancer (SWENOTECA) Group eine adjuvante Chemotherapie mit einem Kurs Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP) angeboten. Aktuell werden hierzu die gefestigten und erweiterten Daten der Gruppe berichtet.

Patients mit einem Nichtseminom im Stadium I (Alter: 29,5 [15–71] Jahre) und lymphovaskulärer Infiltration (LVI) war nach Orchiectomie die adjuvante Chemotherapie mit einem Kurs BEP nahe gelegt worden. Patienten ohne LVI sollten zwischen Active Surveillance und adjuvanter BEP wählen. Die aktuelle Analyse beschränkt sich auf 517 Patienten mit einem Kurs BEP.

Bei 258 Patienten mit LVI ereigneten sich nach median 1,1 Jahren acht Rezi-

divve (3,2 %). Diese Männer hatten alle retroperitoneale Lymphknotenmetastasen – zwei davon synchron auch oberhalb des Peritoneums. In allen Fällen lag nach der International Germ-Cell Consensus Classification (IGCCC) eine gute Prognose vor. Sieben der Männer erhielten initial eine Salvage Chemotherapie mit anschließender retroperitonealer Lymphknotendissektion. Ein Patient hatte mehrfach Rezidive und verstarb letztlich an metastasiertem Hodenkrebs.

Die aktualisierten und erweiterten Daten der SWENOTECA Group bestätigen eine geringe Rückfallquote bei Patienten mit Nichtseminom im Stadium I nach einem Kurs adjuvanter BEP. Davon können Männer mit und ohne lymphovaskuläre Infiltration profitieren.

Von 255 Patienten ohne LVI hatten vier ein Rezidiv erlitten (1,6 %). Die Zeit bis zum Rezidiv betrug median 1,2 Jahre nach Orchiectomie. Sie betrafen alle den Retroperitonealraum. Keiner der Patienten ohne LVI verstarb an Hodenkrebs.

Bei neun der zwölf Patienten mit Rezidiv waren die Tumormarker negativ. Diese Rezidive wurden mit Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Bauchraums entdeckt. *Red. ◀*

Tanstad T, Ståhl O, Håkansson U, et al. 2014. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol* 25:2167-2172.

Nichtseminome Stadium I Langfristige Nachbeobachtung der Ergebnisse eines Surveillance-Programms

Hodenkrebs wird in den letzten Jahrzehnten zunehmend häufig im Stadium I diagnostiziert. Bei einem signifikanten Anteil der Patienten mit Nichtseminom im Stadium I tritt nach radikaler Orchiektomie ein Rezidiv auf. In dieser Hinsicht kann sich der Patient entweder einem Überwachungsprogramm anschließen, um erst im Fall eines Rezidivs behandelt zu werden, oder er kann sich mit dem Ziel der Rezidivvermeidung gleich nach der Orchiektomie einer adjuvanten Behandlung unterziehen. In dieser Studie wird über die Ergebnisse ersteren Vorgehens bei einer großen Patientenkohorte im Rahmen eines Surveillance-Programms berichtet.

Insgesamt 1 226 Hodenkrebs-Patienten mit Nichtseminom im Stadium I (einschließlich High-risk-Patienten mit vaskulärer Invasion) ohne den Nachweis disseminierter Tumorzellen wurden zwischen 1984 und 2007 in einem Surveillance-Programm von dänischen Onkologen überwacht. Bei Patienten, deren Tumormarker zum Zeitpunkt der Orchiektomie erhöht waren, wurden die Marker mehrmals wiederholt bestimmt. Nur wenn sich diese normalisiert hatten, erfolgte die Einstufung als Stadium I.

Während einer Nachbeobachtungszeit von median 180 Monaten (1–246 Monate) betrug die Rückfallquote nach sechs Monaten sowie nach 1, 2 und 6 Jahren 18,5 %, 24,9 %, 29,4 % bzw. 30,6 %. In der Folge ereigneten sich sechs weitere Rezidive. Von den insgesamt 382 Rezidiven wurden 225 (59 %) bereits in den ersten sechs Monaten entdeckt – davon

70 % bei Patienten mit vaskulärer Invasion. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug fünf Monate (1–308 Monate).

Rezidive traten in der Bauchhöhle am häufigsten auf (59 %). In der Lunge waren es 16 %, in Bauch und Lunge 7 % sowie 5 % in der Leistengegend. Zudem waren das β -Choriongonadotropin bei 44 % und das Alpha-Fetoprotein ebenfalls bei 44 % der Männer mit Rezidiv erhöht. Von den 225 innerhalb der ersten sechs Monate entdeckten Rezidiven wurden 70 % anhand erhöhter Tumormarker erfasst. Im gleichen Zeitraum waren 52 von 225 Rezidiven allein mittels Computertomographie nachgewiesen worden. Ihr Anteil stieg in der Zeit danach prozentual an.

Vaskuläre Invasion, Invasion des Rete testis und das Vorliegen eines embryonalen Karzinoms bilden eine Gruppe von Risikofaktoren, bei deren Zusammentreffen das 5-Jahres-Überlebensrisiko für betroffene Patienten 50 % beträgt. Ohne Vorlie-

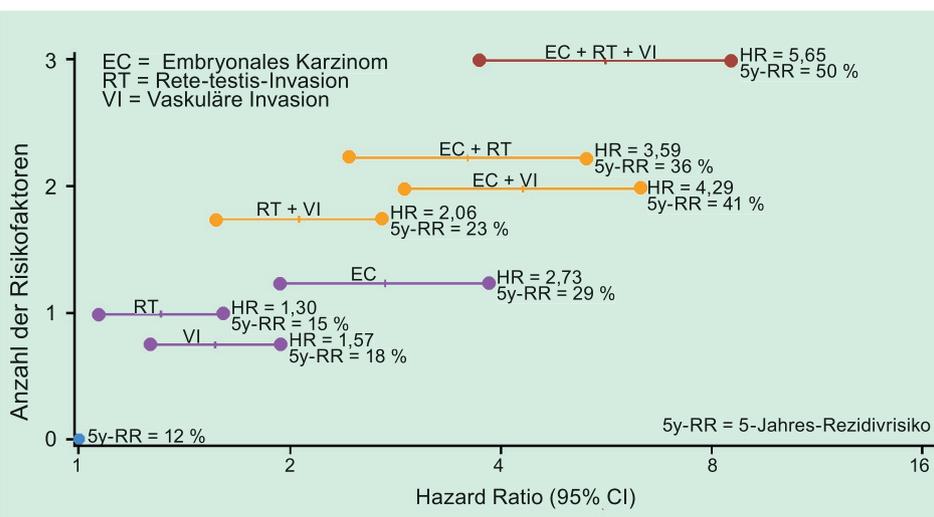
Eine Überwachungsstrategie erwies sich bei Patienten mit Nichtseminom im Stadium I als sichere Verfahrensweise mit ausgezeichneter Heilungsrate. Es wird insbesondere herausgestellt, dass die Compliance mit dem Surveillance-Programm außerordentlich hoch war. Vor der abschließenden Kontrolle nach fünf Jahren waren lediglich 3,9 % der Männer frühzeitig ausgeschieden. Die Resultate werden dem Ziel der Strategie, den Patienten mit der geringst möglichen Behandlungsintensität zu heilen, voll gerecht. Falls die Option einer risikoadaptierten Behandlung bevorzugt wird, lassen sich die Patienten anhand klar definierter Risikofaktoren in Risikogruppen einstufen.

gen eines der Risikofaktoren belief sich das Risiko, innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv zu erleiden, hingegen auf 12 %. In der **Abbildung** sind die Hazard Ratios und 5-Jahres-Rezidivraten für einzelne Risikofaktoren und ihre verschiedenen Kombinationen dargestellt.

In der Nachbeobachtungszeit verstarben 87 Patienten – zehn von ihnen im Zusammenhang mit der Krebskrankheit. Als Todesursache wurde bei sechs Männern der Keimzelltumor registriert, und in vier Fällen bestand ein Zusammenhang mit der Behandlung. Die Raten des 5-, 10- und 15-Jahres-Gesamtüberlebens betragen 97,6 %, 96,2 % bzw. 94,5 %. Die entsprechenden Raten für das krankheitsspezifische Überleben waren 99,3 %, 99,3 % bzw. 99,1 %.

Aus der anfänglich 1 226 Männer umfassenden Surveillance-Kohorte schieden 48 vor der abschließenden Kontrolle nach fünf Jahren aus. Zwei von diesen Patienten hatten während der ersten zwei Jahre ein Rezidiv und ein Mann verstarb an Hodenkrebs. Red. ◀

Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. 2014. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 32: 3817-3823.



High-risk-Prostatakrebs: Stratifizierung nach prognostischen Kategorien

Prostatakrebs (PCa) bei Patienten mit einem PSA-Wert >20 ng/ml, einem Gleason Score (GS) 8–10 oder einem klinischen Stadium \geq T3 wird als High-risk-PCa eingestuft. Allerdings ist High-risk-PCa eine äußerst heterogene Krankheit. Diesbezüglich wurde ein prognostisches Modell für PCa-spezifisches Überleben auf der Basis von Kombinationen ungünstiger Risikofaktoren entwickelt.

Die Analyse wurde mit Daten von 1360 Patienten aus acht Zentren durchgeführt. Bei den Männern war ein High-risk-PCa diagnostiziert und mit retropubischer radikaler Prostatektomie einschließlich pelviner Lymphade-

nektomie behandelt worden. In zwei multivariaten Cox-Regressionsmodellen wurde die progressive Bedeutung der dichotomisierten Risikofaktoren (PSA: >20 vs. \leq 20 ng/ml, klinisches Stadium: <cT3 vs. cT3-4, GS: 2-7 vs. 8-10) für das PCa-spezifische Überleben untersucht.

Im erweiterten Modell mit sieben Prognosesubgruppen (alle möglichen Kombinationen) zeigte sich eine unterschiedliche Gewichtung der drei dichotomisierten Risikofaktoren für das PCa-spezifische Überleben. Der GS 8-10 war am relevantesten (Hazard Ratio [HR]: 3,12, gefolgt von PSA >20 ng/ml (HR: 2,26) und Stadium cT3-4 (HR: 1,98).

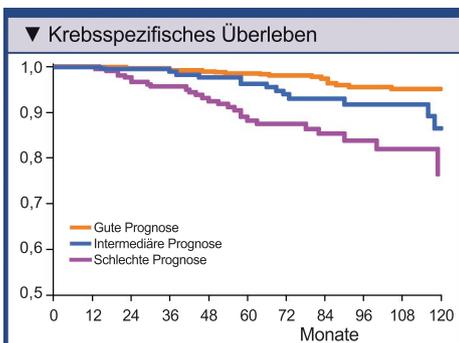
Das vereinfachte Modell mit guter (PSA: >20 ng/ml, oder Stadium: cT3-4 oder

Es wird eine anschauliche und anwenderfreundliche Stratifizierung des High-risk-PCa in drei Prognosegruppen vorgestellt. Anhand des Modells wird die Patientenberatung und die Entscheidungsfindung im prätherapeutischen Umfeld erleichtert.

GS: 8-10), intermediärer (PSA: >20 ng/ml und Stadium: cT3-4) und schlechter Prognose (GS: 8-10 mit entweder PSA: >20 ng/ml und/oder Stadium: cT3-4) erreichte an prognostischer Genauigkeit in etwa die des erweiterten Modells (Abb.). Die Raten des 5- und 10-Jahre PCa-spezifischen Überlebens betragen in der guten, intermediären und schlechten Prognosegruppe 98,7 % und 95,4 %, 96,5 % und 88,3 % bzw. 88,8 % und 79,7 %.

Red. ◀

Joniau S, Briganti A, Gontero P, et al. 2015. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. Eur Urol 67:157-164.



Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) Kommt beim Absetzen von Enzalutamid ein Antiandrogen-Entzugssyndrom (AAES) vor?

Die Kombination der Androgenablation mit Antiandrogen wird im Rahmen der Hormontherapie bei Prostatakrebs-Patienten als "maximale Androgenblockade" angewandt. Nach Absetzen des Antiandrogens kann es zum Abfall des PSA-Spiegels und klinischer Besserung kommen. Ob auch bei Patienten mit mCRPC nach Absetzen von Enzalutamid ein AAES auftreten kann, wurde aktuell analysiert.

Für die Analyse wurden 30 aufeinander folgende Patienten mit mCRPC identifiziert, die nach Docetaxel mit Enzalutamid behandelt worden waren. Das PSA-Ansprechen auf den Ent-

zug von Enzalutamid wurde mit einem PSA-Abfall \geq 50 % gegenüber der letzten Bestimmung unter der Behandlung definiert.

Die Patienten waren median 3,7 (1,1-21,4) Monate mit Enzalutamid behandelt worden. In neun Fällen sank der PSA-Spiegel \geq 50 % und bei sechs Männern um 30 % bis 50 %. Bei sieben Patienten war der PSA-Spiegel nicht gesunken.

Nach Absetzen der Enzalutamid-Therapie sank der PSA-Spiegel nur bei einem Patienten bestätigt um \geq 50 %. Allerdings wurde dabei keine klinische Verbesserung registriert. Der Patient hatte 21,4 Monate Enzalutamid erhalten. Dabei war der PSA-Spiegel bereits um \geq 50 %, und es

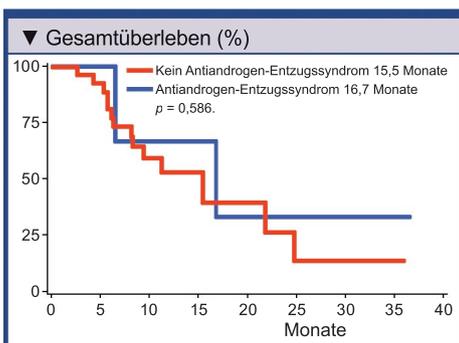
Aktuell wurde erstmals berichtet, dass ein Antiandrogen-Entzugssyndrom bei Patienten mit mCRPC auch nach dem Absetzen von Enzalutamid auftreten kann. Ob sich das bestätigen lässt bzw. inwieweit dem klinische Bedeutung zukommt, muss in einer Folgestudie geklärt werden.

war ein radiologisches Ansprechen festgestellt worden. Das AAES stellte sich 40 Tage nach Absetzen der Enzalutamid-Therapie ein.

Bei zwei weiteren Patienten sank der PSA-Spiegel zwischen 30 bis 50 % (einer bestätigt). Das mediane Gesamtüberleben unterschied sich bei den drei Patienten mit einem gewissen AAES (PSA-Abfall >30 %) und den anderen 27 Fällen mit PSA-Anstieg nach Enzalutamid-Absetzen nicht signifikant (Abb.).

Red. ◀

Rodriguez-Vida A, Bianchini D, Van Hemelrijck M, et al. 2014. Is there an antiandrogen withdrawal syndrome with enzalutamide? BJU Int [Epub ahead of print].



Nodal-positives-Prostatakarzinom Einfluss adjuvanter Strahlentherapie auf das Überleben der Patienten

Die Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs (pN1) mit adjuvanter Strahlentherapie (aST) gilt vielfach als nicht indiziert. Andererseits unterstützen retrospektive Daten einen möglichen Benefit der aST hinsichtlich der Überlebensrate bei Kombination mit adjuvanter Hormontherapie aHT. Aktuell wurde die Hypothese getestet, wonach der Einfluss der aST auf die krebspezifische Mortalität mit den Tumorcharakteristika beim jeweiligen Patienten in Verbindung steht.

Bei 1 107 Patienten mit pN1-Prostatakrebs wurde eine radikale Prostatektomie mit erweiterter Lymphknotendissektion durchgeführt.

Alle Patienten erhielten eine aHT und 35 % der Patienten zudem eine aST.

Eine Stratifizierung der Patienten erfolgte mittels Regressionsbaumanalyse anhand von vier Variablen entsprechend ihres Risikos für krankheitsspezifische Überleben (CSS) in fünf Gruppen mit den Risiken *sehr niedrig*: ≤ 2 positive Lymphknoten (pL) und Gleason Score (GS) 2-6, *niedrig*: ≤ 2 pL, GS 7-10, pT2/pT3a und negative Schnittränder; *intermediär*: ≤ 2 pL, GS 7-10 und pT3b/pT4 oder positive Schnittränder, *hoch*: 3-4 pL und *sehr hoch*: >4 pL.

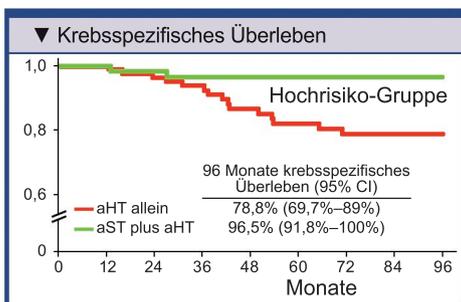
Entsprechend aST-Status war die 8-Jahres-CSS-Rate bei den mit aST plus aHT

Eine positive Beeinflussung des Überlebens der Patienten mit Prostatakrebs (pN1) durch adjuvante Strahlentherapie hängt stark von den Tumorcharakteristika ab. Ideale Kandidaten für diese Therapieoption haben ≤ 2 positive Lymphknoten bei intermediärer bis hochgradiger Krankheit mit positiven Schnitträndern sowie jene mit drei bis vier positiven Lymphknoten.

behandelten Patienten gegenüber den allein mit aHT behandelten Patienten nur in den Gruppen mit intermediärem Risiko (93,1 % vs. 84,2 %) und der Hochrisiko-Gruppe (96,5 % vs. 78,8 %; **Abb.**) signifikant höher. Auch mit Gesamtüberleben als Endpunkt wurden diese Ergebnisse bestätigt.

Red ◀

Abdollah A, Karnes RJ, Suardi N, 2014. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol 32:3939-3947.



Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) Einfacher Prognose-Score unter Einbeziehung des Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnisses

Das Neutrophilen-/Lymphozyten-Verhältnis (N/L-V) ist ein Marker für Entzündung und hat für solide Tumoren wie mCRPC prognostischen Wert. Diesbezüglich wurde für Patienten mit mCRPC, die mit Docetaxel behandelt werden, ein einfacher Prognose Score unter Einbeziehung des N/L-V entwickelt.

Verschiedene statistisch signifikante Variablen wurden anhand der Fläche unter den Gerenzwertoptimierung (ROC)-Kurven gewichtet. Danach wurde mittels multivariater Cox-Regres-

sion eine prognostische Bewertung durch Zuteilung jeweils eines Punktes für fünf signifikante Variable abgeleitet. Diese umfassten Lebermetastasen, Hämoglobin $<12,0$ g/dl, alkalische Phosphatase >2 x obere Normgrenze (<150 U/l), Laktatdehydrogenase $>1,2$ x untere Normgrenze (<220 U/l) und N/L-V $>3,0$.

Anhand einer Ermittlungskohorte mit 357 mCRPC-Patienten am Princess Margaret Cancer Center in Toronto, Ontario, Kanada, wurden vier Gruppen mit 0, 1, 2 und 3-5 ungünstigen Prognosefaktoren gebildet. In den Risiko-

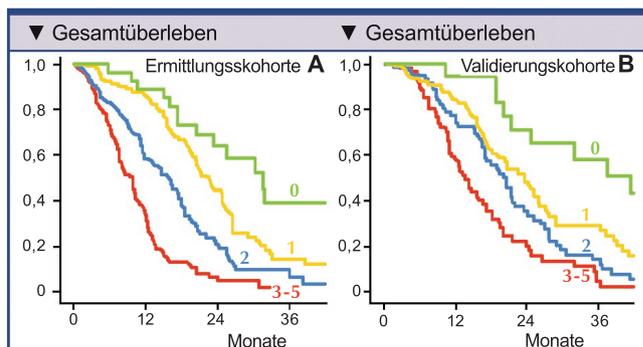
Der einfache Prognose-Score für Patienten mit mCRPC liefert vor Beginn einer Therapie mit Docetaxel verbesserte prognostische Informationen durch die Ergänzung bekannter klinischer und biochemischer Risikofaktoren mit dem Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis.

kategorien verkürzte sich mit zunehmender Anzahl ungünstiger Prognosefaktoren das Gesamtüberleben (OS; **Abb. A**). Die 2-Jahres-OS-Raten betragen 43 %, 37 %, 12 % und 3 %.

Die Validierung erfolgte anhand einer Kohorte mit 215 Patienten des Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, Surrey, UK. Dabei bestätigte sich die gute Trennung der Überlebenskurven (**Abb. B**). Die Fläche unter der Kurve (ROC) betrug 0,66 vs. 0,78 in der Ermittlungskohorte.

Red ◀

Templeton AJ, Pezaro C, Omlin A, et al. 2014. Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer with incorporation of neutrophil-to-lymphocyte ratio. Cancer 120:3346-3353.



Beeinflusst die Anwendung von Metformin das Risiko für Prostatakrebs?

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Beobachtungsstudien zum Prostatakrebsrisiko bei Metformin-Anwendern mit allerdings uneinheitlichen Ergebnissen durchgeführt. Überlegungen zu möglichen Mechanismen, über die das Antidiabetikum antikarzinogen wirken könnte, berücksichtigen eine Hyperinsulinämie-induzierte Karzinogenese wie auch direkte Effekte an Krebszellen. Zur Überprüfung der Hypothese, wonach die Anwendung von Metformin bei Diabetikern das Risiko einer Prostatakrebsdiagnose senkt, wurde eine große bevölkerungsbasierte Analyse durchgeführt.

Daten des Dänischen Krebsregisters und der Datenbank für Verschreibungen aus der Universität Aarhus wurden in der Kohortenstudie mit Männern, die zwischen 1989 und 2011 in Norddänemark lebten, ausgewertet. In die Analyse fanden 12 226 Fälle von Prostatakrebs und 122 660 individuell gematchte Kontrollen (jeweils mittleres Alter: 71,7 Jahre) Eingang.

In der Kohorte waren 264 Prostatakrebspatienten (2,2 %) und unter den Kontrollen 3 111 (2,5 %) Anwender von Metformin. Die mediane Dauer der Metformin-Einnahme

betrug 3,2 Jahre. In weiteren 90 Fällen wurde zusätzlich zu Metformin Insulin gespritzt, so dass insgesamt 354 Männer allein oder in Kombination mit Insulin Metformin angewandt hatten.

Die Rohanalyse ergab für die Anwender von Metformin gegenüber denen, die nie Metformin eingenommen hatten, ein deutlich verringertes Risiko für Prostatakrebs (Odds Ratio [OR]: 0,84; 95% CI, 0,74-0,95). Daran änderte sich auch nach Korrekturen für potenzielle Störfaktoren nicht viel. Auch bei Patienten die Insulin spritzten, nicht aber bei Anwendung

Anhand des Dänischen Krebsregisters und Daten zur Verschreibung von Metformin als Antidiabetikum wurde eine verringerte Inzidenz an Prostatakrebsdiagnosen bei Anwendung von Metformin nicht aber anderen antidiabetischen Medikationen ermittelt.

anderer Antidiabetika war das Prostatakrebsrisiko verringert.

Eine Analyse der Fälle, in denen die Männer während eines Zeitraums von fünf Jahren, der ein Jahr vor dem Indexdatum endete, ihren PSA-Spiegel haben testen lassen, ergab bei Anwendung von Metformin ebenfalls ein deutlich erniedrigtes Prostatakrebsrisiko. Diesbezüglich hatten Anwender von Insulin und anderen Antidiabetika keinen Benefit. *Red. ◀*

Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. 2014. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol* 66:1012-1020.

Androgendeprivationstherapie bei Prostatakrebs Risiko für Myokardinfarkt und Apoplex?

Eine Assoziation der Androgendeprivationstherapie (ADT) mit dem Risiko für Myokardinfarkt und Apoplex ist aufgrund der hohen Mortalitätsrate beider kardiovaskulärer Krankheiten klinisch bedeutsam. Allerdings ist die diesbezügliche Beweislage widersprüchlich. In einer dänischen Krebsregisterbasierten Kohortenstudie wurde die Assoziation überprüft.

Die Analyse beruht auf Daten aller Patienten mit Prostatakrebs (PCa), die in den Jahren 2002 bis 2010 im Dänischen Krebsregister er-

fasst worden waren. Das Hazard Ratio von ADT-Anwendern gegenüber dem von Nichtanwendern wurde mittels Cox Regressionsanalyse mit Berichtigungen für Alter, Tumorstadium, Komorbidität und Kalenderperiode bewertet.

In die Analyse wurde mit Daten von 31 571 PCa-Patienten durchgeführt, von denen 9 204 eine medikamentöse ADT erhalten hatten und 2 060 orchiectomiert worden waren. Das Follow-up betrug median 3,3 Jahre. Kardiovaskuläre Ereignisse waren gleichmäßig über den Studienzeitraum verteilt (**Abb.**).

Bei den Patienten mit medikamentöser ADT traten 14 bzw.

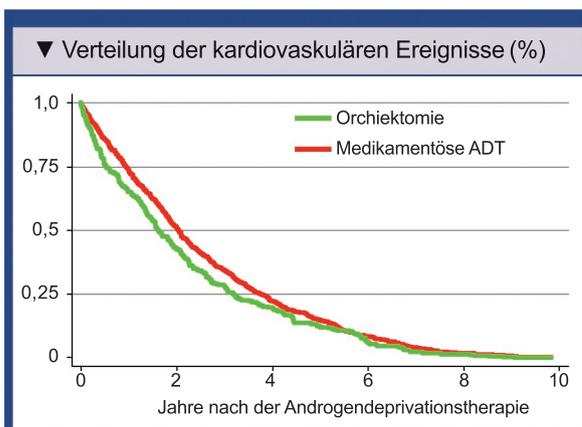
In der dänischen Kohortenstudie mit mehr als 30 000 Prostatakrebspatienten wurde eine Verbindung der Hormontherapie mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Apoplex assoziiert ist.

Kein solcher Zusammenhang wurde dagegen bei Prostatakrebspatienten nach bilateraler Orchiectomie nachgewiesen.

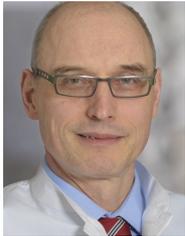
15 Myokardinfarkte und Schlaganfälle pro 1000 Personenjahre auf. Patienten mit ADT hatten gegenüber Nichtanwendern ein korrigiert um 31 % höheres Risiko für Myokardinfarkt und ein korrigiert um 19 % höheres Apoplex-Risiko

Bei den orchiectomierten Patienten war weder das Risiko für Myokardinfarkt noch das für Apoplex erhöht. *Red. ◀*

Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M, 2014. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol* 65:704-709.



Versorgungsforschung beim Prostatakarzinom: Chirurgie besser als Radiatio



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

Sowohl die externe Bestrahlung als auch die radikale Prostatektomie sind seit vielen Jahren fester und leitlinienkonformer Bestandteil der Behandlung beim lokalisierten Prostatakarzinom. Prospektiv randomisierte Studien über onkologische Langzeitresultate fehlen ebenso

wie der evidenzbasierte Vergleich von funktionellen Resultaten. Die onkologische Wertung der Ergebnisse ist zusätzlich durch die unterschiedliche Definition des Therapieerfolges erschwert: Nach der radikalen Prostatektomie soll

der PSA-Wert unter 0,2 ng/ml liegen, ein Versagen der Strahlentherapie wird erst bei einem Anstieg des PSA von >2 ng/ml über dem Nadir konstatiert.

Die Datenlage

Bei der Betrachtung onkologischer Ergebnisse lohnt sich ein Blick auf ältere Publikationen. Aus der PSA-Ära lassen sich zwei randomisierte Studien über den Vergleich zwischen radikaler Prostatektomie und Watchful Waiting finden. Sowohl die SPCG-4 trial als auch die PIVOT-Studie finden einen Vorteil für die radikal prostatektomierten Patienten. Im Gegensatz hierzu zeigt der Vergleich zwischen Radiatio und Watch-

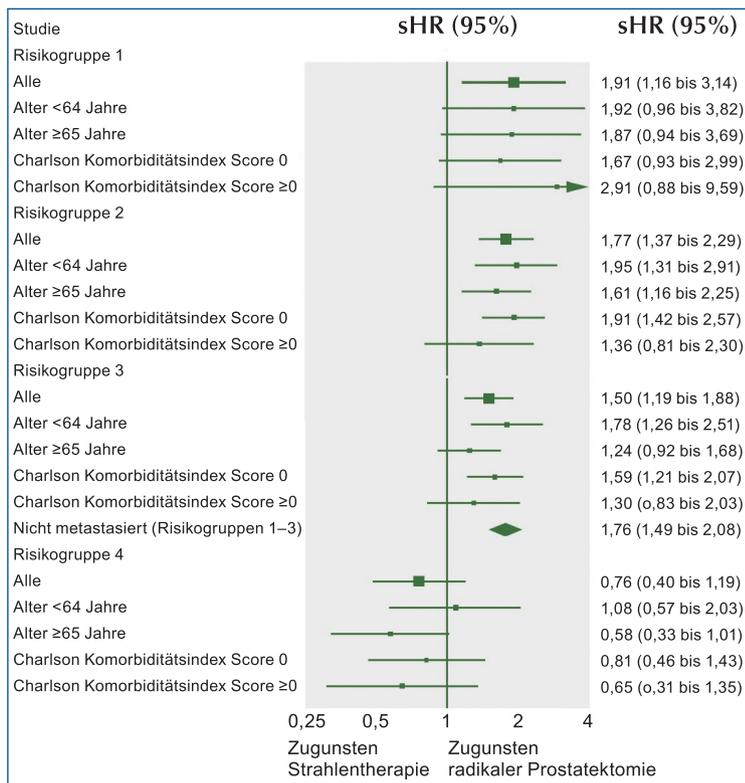
ful Waiting in der RCT-UMEA-1 trial nach 16 Jahren keinen Überlebensunterschied zwischen Bestrahlung und Watchful Waiting.

Evidenzbasiert ergibt sich somit in randomisierten Studien nur für die radikal prostatektomierten Patienten ein Vorteil, nicht jedoch für Patienten mit einer lokalen Radiatio. Somit stellt sich die Frage wie vergleichende Ergebnisse zwischen Operation und Bestrahlung aussehen. Hierzu läuft derzeit die SPCG-15-Studie, in die prospektiv und randomisiert 1 200 Männer mit einem klinischen T3-Prostatakarzinom eingeschlossen werden. Mit validen Resultaten ist jedoch erst nach 2027 zu rechnen.

Bei fehlendem Vorliegen randomisierter, kontrollierter Studien ist daher ein Blick auf Daten aus der Versorgungsforschung sinnvoll. Nachdem bereits Zelefsky et al. (JCO, 2010) und Copperberg et al. (Cancer, 2010) über Vorteile für die radikale Prostatektomie gegenüber der Strahlentherapie berichteten, konnten Publikationen aus den letzten beiden Jahren die Ergebnisse mit einem Vorteil für die Operation im Wesentlichen bestätigen.

Bedeutsam ist besonders die Publikation von Sooriakumaran et al. (2014) aus dem British Medical Journal. Die Daten dieser Arbeit sind in verschiedenen Punkten bemerkenswert. Sie basieren auf der schwedischen PCBaSe-Datenbank in der mehr als 34 500 Männer mit einem Prostatakarzinom eingeschlossen wurden. Während des sehr langen Beobachtungszeitraums von bis zu 14 Jahren ergibt sich für alle Risiko-Subgruppen mit lokalisierter Erkrankung ein deutlicher Vorteil für die radikal prostatektomierten Patienten in Bezug auf das tumorspezifische Überleben (**Tab.**).

Die Argumentation von radioonkologischer Seite über bessere Resultate durch eine veränderte Bestrahlungstechnik (u.a. Dosisescalation) lässt sich in dieser Arbeit durch Subgruppenanaly-



Tab.: Forest Plot mit Hazard Ratios für Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie für das karzinomspezifische Überleben stratifiziert nach Risikogruppen (1 = niedriges Risiko, 2 = mittleres Risiko, 3 = hohes Risiko, 4 = fortgeschrittene Tumorstadien).
Quelle: Sooriakumaran, P. 2014. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes et al, BMJ 2014;348:g1502 doi: 10.1136/bmj.g1502.

sen nicht verifizieren. Nur für Patienten mit Metastasen ergibt sich ein statistisch nicht signifikanter Trend für einen Benefit der Radiatio. Insbesondere Patienten mit einem Intermediate- oder High-risk-Tumor und langer Lebenserwartung profitieren mehr von dem operativen Vorgehen.

Und die Komplikationen?

In der Diskussion über Langzeitkomplikationen und Lebensqualität wird häufig ein Vorteil für Bestrahlung angenommen. Das lässt sich anhand der aktuellen Literatur jedoch nicht bestätigen. Nam et al. (2014) publizierten in *Lancet Oncology* eine bevölkerungsbasierte Registerstudie aus Kanada, in der kumulative 5-Jahres-Komplikationsergebnisse bei PCa-Patienten nach Strahlentherapie vs. radikale Prostatektomie erfasst worden sind. Analysiert wurden Daten von fast 32 500 Männern. In der Konklusion hatten Patienten nach Radiatio ein höheres Risiko für: Stationäre Wiederaufnahmen, die Notwendigkeit für Eingriffe im Bereich des Rektums oder des Anus sowie offen-chirurgische Operationen und sekundäre bösartige Erkrankungen.

Fazit

Bei sorgfältiger Analyse der derzeit zur Verfügung stehenden Daten ist die radikale Prostatektomie also onkologisch sehr wahrscheinlich besser als die Bestrahlung und hat zudem geringere Langzeitkomplikationen. Diese Informationen sollten in die Beratung vor einer Therapieentscheidung mit einbezogen werden.

Durch die Weiterentwicklung der chirurgischen Technik u. a. mittels der roboterassistierten radikalen Prostatektomie und einer zunehmenden Versorgung in operativen High-Volume-Zentren ist zu erwarten, dass sich dieser Trend noch verstärkt. ◀

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.

Blasenkomplikationen nach hypofraktionierter Radiotherapie

Hypofraktionierung und eine moderate Dosisescalation stellen eine attraktive Alternative bei der Radiotherapie nach einer Prostatektomie wegen eines Prostatakarzinoms (PCa) dar. Mit der ersten Option kann eine Verkürzung der Therapiedauer und mit der zweiten eine Verbesserung der lokalen Karzinomkontrolle erreicht werden. Bislang bestehen jedoch unzureichende Erkenntnisse über die längerfristige Blasentoxizität einer hypofraktionierten Radiotherapie nach Prostatektomie. Diesbezüglich sollten Prädiktoren schwerer Harntrakttoxizität (Grad ≥ 3) nach der postoperativen Bestrahlung analysiert werden.

In der retrospektiven Analyse hatten 929 von insgesamt 1 176 Patienten eine konventionelle fraktionierte Radiotherapie und 247 eine hypofraktionierte TomoTherapie in verschiedenen Dosierungen erhalten. Dabei sollten drei schwere Toxizitäten Grad 3–4 bewertet werden: Urethrasenose und interventionspflichtige Blasenhalstrukturen, Transfusionspflichtige Hämaturie oder hyperbare Sauerstofftherapie sowie Harninkontinenz Grad 3.

Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 98 Monaten wurde bei 115 Patienten eine Blasentoxizität \geq Grad 3 beobachtet. Das dem entsprechende 5-Jahres-Risiko betrug 18,1 % in der Gruppe mit der hyperfraktionierten und 6,9 % in der Gruppe mit der konventionell fraktionierten Radiotherapie. Das Risiko von schweren Blasenkomplikationen erhöhte sich erheblich, wenn die durchschnittliche Dosis pro fraktionierter Bestrahlung von 1,80 auf 2,55 Gy erhöht wurde. In der univariablen Analyse wurde das Risiko für eine Blasentoxizität \geq Grad 3 von der Dosis pro Bestrahlung, einer akuten Grad ≥ 2 Toxizität,

Es trat bei hypofraktionierter Bestrahlung nach Prostatektomie gegenüber der konventionellen Radiotherapie eine die Erwartungen deutlich übertreffende Zunahme schwerer Blasenkomplikationen auf.

Demnach muss bei dieser Methode mit zirka zehn schweren Toxizitäten pro 100 behandelten Patienten innerhalb von fünf Jahren nach der Radiotherapie erwartet werden, was als nicht akzeptabel erachtet wird.

dem Tumorstadium pT4 und dem Jahr der Radiotherapie vorhergesagt. Eine weitere Analyse wies nur in der Gruppe mit hypofraktionierter Radiotherapie auf ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Blasentoxizität \geq Grad 3 bei Patienten mit Hypertonie hin. Red. ◀

Cozzarini C, Fiorino C, Deantoni C, et al. 2014. Higher-than-expected severe (grade 3-4) late urinary toxicity after postprostatectomy hypofractionated radiotherapy: a single-institution analysis of 1176 patients. *Eur Urol* 66:1024-1030.

Sipuleucel-T bei Prostatakrebs: Zusatznutzen ist nicht belegt

Sipuleucel-T (Handelsname Provenge®) ist seit September 2014 für Männer mit metastasierendem Prostatakrebs zugelassen, die keine oder nur geringen Beschwerden haben und noch keine Chemotherapie benötigen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in einer Dossierbewertung überprüft, ob der Wirkstoff den Patienten einen Zusatznutzen gegenüber einer

der zweckmäßigen Vergleichstherapien bietet. Demnach ist ein Zusatznutzen nicht belegt: Die Daten zur Sterblichkeit sind nicht verwertbar, da Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf den Umständen der Folgetherapien basieren könnten. Zugleich treten bestimmte Nebenwirkungen wie etwa Fieber häufiger auf. ◀

Quelle: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Offenbarungspflicht versus Selbstbelastungsfreiheit

Nachdem in dieser Zeitschrift im Herbst 2014 bereits darüber berichtet worden ist, welches Verhalten Ärzte an den Tag legen sollten, „wenn der Staatsanwalt vor der Tür steht“ (Stebner, urologen.info 2014, 136), soll anknüpfend daran im Folgenden eine Frage erörtert werden, die Strafgerichte in absehbarer Zeit beschäftigen könnte.

I. Offenbarungspflicht

Seit Inkrafttreten des Patientenrechtegesetzes in 2013 sieht § 630c Abs. 2 Satz 2 BGB vor, dass der Arzt Patienten über Umstände, die einen Behandlungsfehler begründen könnten, „auf Nachfrage oder zur Abwendung gesundheitlicher Gefahren zu informieren hat“. Mit der Norm hat der Gesetzgeber eine „Abwägung der Interessen des Behandelnden am Schutz seiner Person und dem Interesse des Patienten am Schutz seiner Gesundheit“ vorgenommen (BT-Drs. 17/10488 S. 21). Zugleich betont er noch, dass die Pflicht zur wahrheitsgemäßen Antwort bei ausdrücklicher Nachfrage des Patienten im auf Vertrauen basierenden Arzt-Patienten-Verhältnis beruht. Dabei muss der Arzt lediglich über erkennbare Umstände aufklären, nicht aber obliegt dem Arzt eine Recherchepflicht zur Abklärung von möglichen, als solche aber nicht erkennbaren Behandlungsfehlern. Die zweite Variante der Offenbarungspflicht „zur Abwendung gesundheitlicher Gefahren“ versteht sich als Ausfluss der ärztlichen Pflicht zur gesundheitlichen Fürsorge für den Patienten. Dabei handelt es sich um eine Frage des Einzelfalls, bei dem insbesondere medizinische Aspekte eine Rolle spielen. In jedem Falle liefert sich der Arzt aber möglicherweise strafrechtlich „ans Messer“, wenn er über solche Umstände informiert.

II. Selbstbelastungsfreiheit

Damit stellt sich die Frage, welche Rolle die Aussagen des Arztes in Erfüllung seiner Offenbarungspflicht in einem möglichen späteren Strafprozess spielen können. Im Strafverfahren ist nämlich die sog. Selbstbelastungsfreiheit anerkannt, deren bekannteste Ausprägung das Schweigerecht des Beschuldigten ist, auf das er von Strafverfolgungsbehörden expressis verbis hinzuweisen ist. Damit besteht ein Konflikt zwischen zivilrechtlicher Offenbarungspflicht und strafprozessualer Selbstbelastungsfreiheit. Auf welche Weise der Konflikt möglicherweise gelöst werden könnte, soll im Folgenden erörtert werden.

III. Beweisverwertungsverbot

Vermeintlich scheint das Gesetz den Konflikt selbst zu lösen. In § 630c Abs. 2 Satz 3 BGB heißt es nämlich, dass Informationen nach § 630c Abs. 2 Satz 2 BGB, die ein Arzt in Erfüllung seiner Offenbarungspflicht macht und einen eigenen Behandlungsfehler offenlegen, „zu Beweis Zwecken in einem [...] Straf- und Bußgeldverfahren nur mit Zustimmung des Behandelnden verwendet werden“ dürfen. Die gesetzgeberische Begründung dafür ist eindeutig (BT-Drs. 17/10488 S. 22): „Auf diese Weise soll [...] gewährleistet werden, dass dem Behandelnden aus der Offenbarung eigener Fehler, die ggf. strafrechtlich oder auch aus Sicht des Ordnungswidrigkeitenrechts relevant sein können, keine unmittelbaren strafrechtlichen oder ordnungswidrigkeitenrechtlichen Nachteile erwachsen“. Wenngleich damit eine scheinbar eindeutige gesetzliche Regelung getroffen worden ist, stellen sich vielfältige Fragen. Kaum ein Staatsanwalt wird nämlich ein Strafverfahren gegen einen Arzt lediglich auf Aussage eines Patienten über ein Gespräch im Sinne von § 630c Abs. 2

Satz 2 BGB eröffnen. Vielmehr wird er sich eher dazu entschließen, beim Arzt die Krankenakten des Patienten zu beschlagnahmen. Insofern stellt sich die Frage einer sog. Fernwirkung des Beweisverwertungsverbots. Im Übrigen stellt sich die Frage, in welcher Weise das Beweisverwertungsverbot außerhalb des Strafverfahrens gilt, etwa in standes- oder verwaltungsrechtlichen Verfahren.

IV. Fernwirkung des Beweisverwertungsverbots

Bei der Fernwirkung eines Beweisverwertungsverbotes geht es darum, ob Beweismittel verwendet werden dürfen, die man lediglich dadurch erlangt, dass man ein Beweisverwertungsverbot verletzt. Exemplarisch sei etwa auf den spektakulären Fall hingewiesen, worin der Entführer eines Kindes unter Androhung von Folter selbstbelastende Aussagen machte. Keinesfalls ist der Entführer aufgrund seines abgelegten Geständnisses verurteilt worden, sondern lediglich deshalb, weil er in seiner Einlassung Hinweise auf den Fundort des Kindes und des Lösegelds machte. Insofern stellte sich die Frage, ob diese Indizien als Beweismittel gegen den Entführer verwendet werden durften oder nicht, weil man auf sie erst gestoßen ist, nachdem er entsprechende Hinweise in seiner Einlassung unter dem Eindruck der Androhung von Schmerzen machte.

Regelmäßig wird eine solche Fernwirkung abgelehnt. Eine Ausnahme wird zwar für den Kernbereich privater Lebensgestaltung gemacht, wenn etwa beim sog. großen Lauschangriff entsprechende Informationen erlangt worden sind, die zu weiteren Ermittlungsansätzen führen, dafür aber gerade nicht genutzt werden dürfen, wenn es unter Verstoß gegen § 100c Abs. 4 oder 5 StPO erfolgt ist. Um den Kernbereich privater Lebensgestaltung geht es aber

gerade nicht, wenn einem Arzt der Vorwurf eines Behandlungsfehlers gemacht wird.

Damit muss man nach weiteren Argumenten pro und contra Fernwirkung suchen. Dabei kann man sich einer gewissen Parallele bedienen: Im Insolvenzverfahren ist der Schuldner verpflichtet, selbst solche „Tatsachen zu offenbaren, die geeignet sind, eine Verfolgung wegen einer Straftat [...] herbeizuführen“ (§ 97 Abs. 1 InsO). Anschließend heißt es aber, dass eine „Auskunft, die der Schuldner gemäß seiner Verpflichtung nach Satz 1 erteilt, [...] in einem Strafverfahren [...] nur mit Zustimmung des Schuldners verwendet werden“ darf. Der Gesetzgeber ging dabei davon aus, dass damit eine Fernwirkung verbunden ist. Insofern heißt es in den Gesetzgebungsmaterialien, dass die Aussagen des Insolvenzschuldners „nicht als Ansatz für weitere Ermittlungen“ benutzt werden dürfen (BT-Drs. 12/7302 S. 166). Damit geht der Gesetzgeber von einem umfassenden Verwendungsverbot aus.

Selbst wenn man gleichwohl Unterlagen, die beim Insolvenzschuldner als Folge seiner Auskunft beschlagnahmt worden sind, in späteren Strafverfahren als verwertbar ansehen wollte, stellt sich die Frage, ob eine Vergleichbarkeit zwischen Arzt und Insolvenzschuldner besteht. Die besseren Gründe sprechen dafür, eine solche Vergleichbarkeit zu verneinen: Während der am Rechtsverkehr beteiligte Insolvenzschuldner die entsprechenden Unterlagen eher im öffentlichen Interesse führt, etwa Handelsbücher, wird die Krankenakte primär im Interesse des Patienten geführt. Dies zeigt sich nicht zuletzt daran, dass das mit der Dokumentationspflicht korrespondierende Akteneinsichtsrecht lediglich bestimmten Personen zusteht, nämlich dem Patienten sowie seinen Erben und nächsten Angehörigen (§ 630g BGB). Damit besteht ein signifikanter Unterschied zum Insolvenzschuldner, sodass Strafgerichte nicht einfach auf die Parallele ver-

weisen dürfen, sondern die Frage einer Fernwirkung des Beweisverwendungsverbots aus § 630c Abs. 2 Satz 3 BGB eigenständig beantworten müssen. Die ersten Entscheidungen dazu sind von daher mit Spannung zu erwarten.

IV. Anwendung in anderen Gerichtsverfahren

Ebenfalls von Interesse ist, ob das Beweisverwendungsverbot in anderen Gerichtsverfahren analog zur Anwendung kommt. Eingekleidet werden könnte die Frage etwa in ein berufsgerichtliches Verfahren wegen eines Berufsvergehens oder in ein verwaltungsgerichtliches Verfahren nach der Bundesärzteordnung, wenn etwa der bzw. die Behandlungsfehler derart gravierend sind, dass entsprechende Maßnahmen im Raum stehen. Die besseren Gründe sprechen für eine analoge Anwendung von § 630c Abs. 2 Satz 3 BGB in den genannten Verfahren.

Eine analoge Anwendung setzt zunächst eine planwidrige Regelungslücke voraus. Eine Regelungslücke besteht insofern, als dass § 630c Abs. 2 Satz 3 BGB expressis verbis bloß Straf- und Bußgeldverfahren nennt, sodass die eingangs genannten Verfahren nicht von der Vorschrift erfasst sind. Diese Lücke ist ferner planwidrig, weil sich der Gesetzgeber offenkundig keine Gedanken darüber gemacht hat, ob die in Erfüllung der Offenbarungspflicht erlangten Informationen in anderen Gerichtsverfahren eine Rolle spielen können. Damit kommt es abschließend auf die Frage an, ob die Interessenlagen im gesetzlich geregelten Fall und im gesetzlich nicht geregelten Fall vergleichbar sind. Davon ist ebenfalls auszugehen: Es zeigt sich zum einen daran, dass dem Arzt in berufs- oder verwaltungsgerichtlichen Verfahren drakonische Sanktionen drohen, etwa im Extremfall der Entzug der Approbation. Eine solche Strafe ist im staatlichen Strafverfahren als solche gar nicht mög-

lich, weil es insofern lediglich Geld- und Freiheitsstrafe vorsieht. Freilich kann es zu einem Berufsverbot gemäß § 70 StGB kommen. In der Praxis wird es aber eher selten verhängt. Insofern ist aus Sicht des Arztes von einer vergleichbaren Interessenlage im Strafverfahren einerseits und im Standes- bzw. verwaltungsgerichtlichen Verfahren andererseits auszugehen. Aus Sicht der Allgemeinheit ist ebenfalls von einer vergleichbaren Interessenlage auszugehen, weil das Ständerecht bekanntlich bloß bei einem sog. berufsrechtlichen Überhang zum Zuge kommt. Damit spricht viel für eine analoge Anwendung, sodass § 630c Abs. 2 Satz 3 BGB nicht bloß in Straf- und Bußgeldverfahren zur Anwendung kommt, sondern darüber hinaus in anderen – aus Sicht des Arztes vergleichbar empfindlichen – staatlichen Verfahren.

V. Fazit

Auf den ersten Blick hat der Gesetzgeber mit § 630c Abs. 2 Satz 3 BGB scheinbar eine sachgerechte Norm geschaffen, um die Interessen des Arztes und seiner Patienten im Wege praktischer Konkordanz „unter einen Hut“ zu bringen. Bei näherer Betrachtung bleiben aber offene Fragen nach einer Fernwirkung der Norm sowie nach deren analogen Anwendung außerhalb von Straf- und Bußgeldverfahren. Wenngleich künftigen gerichtlichen Entscheidungen nicht vorgegriffen werden kann, sprechen die besseren Gründe dafür, beides zu bejahen. Es bleibt abzuwarten, ob (Straf-)Gerichte dies ebenso sehen werden. Die ersten (höchststrichterlichen) Entscheidungen zu dieser Frage sind von daher für Ärzte und Juristen gleichermaßen interessant und mit Spannung zu erwarten. ◀

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

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



Risiko venöser Thromboembolien nach urologischen Operationen

Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie sind lebensbedrohliche Komplikationen nach operativen Eingriffen. Auch Patienten, die sich urologischen Operationen unterziehen weisen häufig Risikofaktoren für venöse Thromboembolien auf. Diesbezüglich wurden die Raten an tiefer Venenthrombose und Lungenembolie nach verbreiteten urologischen Operationsverfahren analysiert.

Daten aus der Mitte der 1990er Jahre, die anhand der ICD-9 Kodierung erhoben worden sind, zeigten die höchste Rate an tiefen Venenthrombosen bei radikalen Zystektomien (3,7 %). Zu dieser Zeit wurde die thromboembolische Prophylaxe weithin noch nicht praktiziert.

Aus der National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)-Datenbank der USA wurden häufig durchgeführte urologische Operationen extrahiert, die in den Jahren von 2005 bis 2011 durchgeführt worden sind. Diese Auswahl schloss insgesamt 82 808 Patienten ein. In 633 Fällen

(0,76 %) kam es innerhalb von 30 Tagen nach der Operation zu einer tiefen Venenthrombose und bei 349 Patienten (0,42 %) entstand eine Lungenembolie. Die höchste Rate venöser Thromboembolien war bei den offenen Beckenoperationen zu verzeichnen: Für radikale Zystektomie betrug die Rate tiefer Venenthrombosen 3,96 % und die für Lungenembolien 2,85 %.

Bei radikaler Prostatektomie wies die Rate an tiefen Venenthrombosen kein Unterschied für offene und laparoskopische Techniken auf – beides ca. 0,5 %. Die Rate an Lungenembolien betrug bei offener Operation 0,8 % und bei Laparoskopie 0,4 %.

Bei geringem Risiko für tiefe Venenthrombose/Lungenembolie nach urologischen Operationen trat tiefe Venenthrombose am häufigsten bei Zystektomien/Harnableitung auf.

Die Daten vermitteln eine verbesserte Einschätzung des Risikos, dem Patienten bei verbreiteten urologischen Operationen ausgesetzt sind.

In der univariaten Regression waren ein pflegebedürftiger Funktionsstatus, Herzinsuffizienz und metastasierte Krebserkrankung die stärksten Prädiktoren für venöse Thromboembolien. Bei multivariater Regression kamen insbesondere ein Alter über 60 Jahre und eine mehr als zwei Stunden andauernde Anästhesie als unabhängige Prädiktoren hinzu. *Red. ◀*

Tyson MD, Castle EP, Humphreys MR, Andrews PE, 2014. Venous thromboembolism after urological surgery. *J Urol* 192:793-797.

Sensitivität auf Nahrungsmittel bei chronischer Prostatitis

Diätetische Empfehlungen für Patienten mit chronischer Prostatitis/chronischem Beckenschmerzsyndrom (CP/CPPS) beschränken sich im Wesentlichen auf Erfahrungen Einzelner, die von Selbsthilfegruppen auf Websites verbreitet werden. Zur Verdeutlichung der Prävalenz der wahrgenommenen Lebensmittelsensitivität bei Patienten mit CP/CPPS wurde eine Fragebogenaktion durchgeführt

Im Umlauf befindliche Empfehlungen zur Verringerung der Symptome des CP/CPPS sehen die Einschränkung beim Verzehr von Zitrusfrüchten, Tomaten wie auch Schokolade vor und warnen vor Alkohol und koffeinhaltigen Getränken.

Patienten mit CP/CPPS wurden angeschrieben und gebeten einen Fragebogen zur möglichen Beeinflussung der Krankheitssymptome durch 176 einzelne Lebensmittel zu beurteilen.

Unter 95 Patienten, die die Fragebögen beantworteten, waren 33, auf die auch die Kriterien für interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom zutrafen. Sie wurden gesondert analysiert. Von den 62 Männern mit reiner CP/CPPS gaben 27 an, dass bestimmte Speisen und

Getränke ihre Schmerzsymptome verstärken, 21 empfanden das nicht und 14 wussten es nicht. Vierzehn Patienten empfanden eine gewisse Linderung ihrer Schmerzen bei speziellen Nahrungsmitteln. Von den einzelnen Lebensmitteln wirkten sich pikante Speisen am ehesten verschlimmernd aus. Sie wurden gefolgt von Kaffee, scharfem Pfeffer, alkoholischen Getränken, Tee und Chili. Zwischen den erwähnten Nahrungsmitteln und den Scores der Symptom-Indices (OSPI, CPSI) bestand eine signifikante Korrelation, was darauf schließen lässt, dass die Patienten mit dem größten Leidensdruck die am stärksten ausgeprägte Lebensmittelsensitivität aufweisen. Zu den Stoffen mit einem lindernden Ef-

Zahlreiche Patienten mit CP/CPPS reagieren nachweislich sensitiv auf bestimmte Speisen, Getränke und Nahrungsergänzungsmittel.

Angesichts der meist begrenzten therapeutischen Optionen bei CP/CPPS könnten Empfehlungen zur Berücksichtigung der Nahrungssensitivität für die Behandlung der Patienten nutzvoll sein.

fekt gehörten Docusat-Natrium, Psyllium, Wasser und Polycarbophil.

Bei zugleich diagnostischen Kriterien für IC/PBS wiesen die Männer hinsichtlich der am meisten Verdruss bereitenden Nahrungsstoffe keine signifikanten Unterschiede zu den anderen CP/CPPS-Patienten auf. Als günstig wurden Calcium-Glycerophosphat, gefolgt von Backnatron und fettarmer Milch beurteilt. *Red. ◀*

Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, et al. 2013. Effects of food and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 82:1376-1380.

Prostataverkalkung und LUTS bei Männern mittleren Alters

Verkalkungen der Prostata sind ein häufiger Befund beim transrektalen Ultraschall. Vielfach wird ihnen aber wenig Bedeutung beigemessen, da sie als in der Regel nicht schädlich gelten. Andererseits spricht doch einiges dafür, dass Prostataverkalkungen bei der Entwicklung und Verschlechterung von Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) eine Rolle spielen. Anlässlich eines Routine-Checkup wurde bei Männern mittleren Alters nach dem Zusammenhang zwischen höhergradiger Verkalkung und LUTS geforscht.

Prostataverkalkung wird als entzündlicher Prozess angesehen. Beim Fortschreiten des Verkalkungsprozesses kommt es zur mechanischen Obstruktion und Kontraktion der glatten Muskulatur wodurch sich Miktionsymptome verschlechtern.

Etwa die Hälfte der untersuchten Männer (n 0 604), bei denen mittelgradige bis ausgeprägte Prostataverkalkungen nachgewiesen wurden, hatten moderate bis schwere LUTS. Die Patienten mit deutlich aus-

geprägter Prostataverkalkung waren älter und hatten ein größeres Prostatavolumen als die Männer mit nur mäßiger oder keiner Prostataverkalkung. Erstere hatten auch häufiger einen hohen International Prostate Symptom Score (IPSS) mit erhöhten Scores sowohl bei den Speicher- als auch bei den Miktionsymptomen. Das wiederum wirkte sich in einem signifikant verschlechterten Score für Lebensqualität aus. Zudem war die maximale Harnflussrate (Qmax) deutlich erniedrigt.

Mittelgradige bis stark ausgeprägte Prostataverkalkung erwies sich als unabhängiger Risikofaktor für moderate bis schwere LUTS.

Durch Prostataverkalkung verschlechterten sich bei Männern mittleren Alters der IPSS, die Qmax sowie die Speicher- und Miktionsymptome begleitet von weiter eingeschränkter Lebensqualität.

In der multivariaten Analyse waren mittelgradige bis ausgeprägte Prostataverkalkung, ein Alter >55 Jahre und ein Prostatavolumen >27 ml unabhängige Risikofaktoren für moderate/schwere LUTS.

Red. ◀

Yang HJ, Huang KH, Wang CW, et al. 2013. Prostate calcifications worsen lower urinary tract symptoms in middle-aged men. *Urology*81: 1320-1324.

Anzeige

Verbindung zwischen metabolischem Syndrom und der Schwere von Symptomen des unteren Harntrakts

Ein Zusammenhang zwischen Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) aufgrund benigner Prostatahyperplasie (BPH) und dem metabolischen Syndrom wurde in mehreren Untersuchungen ermittelt. Allerdings stammen alle bisherigen Daten aus Studien mit asiatischen Männern. Die Zulässigkeit ihrer Übertragung auf Europäer kann nicht als gesichert angesehen werden. Zudem wurde bei den Untersuchungen der Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und dem Prostatavolumen in den Vordergrund gestellt, ohne dass die Schwere von LUTS entsprechende Berücksichtigung fand.

Inwieweit LUTS bzw. die Schwere ihrer Ausprägung mit dem metabolischen Syndrom in Verbindung stehen, sollte anhand einer großen Kohorte französischer Männer im Alter über 55 Jahren analysiert werden.

Für die Analyse wurden Daten von 4 666 Männern im Alter von 55 bis 100 Jahren herangezogen. Es handelt sich um Patienten, die in einem 12-tägigen Zeitraum im Dezember 2009 einen von 379 Allgemeinärzten konsultiert hatten. Dabei waren der International Prostate Symptom Score (IPSS) sowie anthropologische und Laborwerte zur Abklärung eines metabolischen Syndroms ermittelt worden.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 67,7 Jahre. Ihr mittlerer Body Mass Index (BMI) lag bei 27,6 kg/m², und 25 %

von ihnen waren adipös (BMI ≥ 30 kg/m²). Knapp über die Hälfte (51,5 %) der Männer hatte ein metabolisches Syndrom. Deswegen häufigste Komponenten waren Bluthochdruck, ein zu großer Bauchumfang und ein erhöhter Nüchternblutzucker. Unter moderaten oder schweren LUTS litten 38,8 % bzw. 8,7 % der Männer.

Der BMI, der PSA-Spiegel und der IPSS waren jeweils signifikant mit dem metabolischen Syndrom korreliert. Zudem ergab sich eine deutliche Korrelation zwischen metabolischem Syndrom und behandelten LUTS.

Männer mit metabolischem Syndrom hatten einen höheren IPSS. Im Einzelnen wurde eine positive Assoziation zwischen metabolischem Syndrom und der Schwere von LUTS anhand des Gesamt-IPSS, so-

Zwischen der Miktionshäufigkeit sowie der Schwere von LUTS im Zusammenhang mit BPH und dem metabolischen Syndrom wurde eine signifikante Beziehung ermittelt.

Die Behandlungsbedürftigkeit von LUTS steigt mit der Anzahl vorliegender Komponenten des metabolischen Syndroms. Das stellt in Aussicht, dieses stark belastende Gesundheitsproblem mit diätetischen Maßnahmen und durch körperliche Aktivität deutlich bessern zu können.

wie der Scores für Blasenentleerung und Speicherung sowie sogar für jede einzelne Frage des IPSS ermittelt. Darüber hinaus waren die Komponenten des metabolischen Syndroms (Ausnahme: HDL-Cholesterin) in der multivariaten Analyse unabhängige Risikofaktoren für einen hohen IPSS und behandlungsbedürftigen LUTS. Ferner bestand eine positive Assoziation zwischen dem metabolischen Syndrom und dem Prostatavolumen. Red. ◀

Pashootan P, Ploussard G, Cocaul A, et al. 2014. Association between metabolic syndrome and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS): an observational study in a 4666 European men cohort. *BJU Int* doi:10.1111/bju.12931 [Epub ahead of print].

»Schenken Sie Hoffnung!«

Malteser Stiftung



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

Wir beraten Sie gerne!

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

 **Malteser**
Stiftung

Harninkontinenz nach Prostatektomie/Pro-ACT-System: Vor Implantation per Urodynamik prognostische Faktoren für den Erfolg ermitteln

Bei konservativ nicht zufrieden stellend therapierbarer Harninkontinenz nach Prostatektomie ist das Adjustable Continence Therapy (Pro-ACT)-System eine minimal invasive Option. Bei erfolgreicher Implantation des Systems kann über die bilaterale Kompression der Harnröhre ein höherer urethraler Widerstand eingestellt und darüber die Kontraktilität der Blase gesenkt werden. Urologen der Erasmus-Universität in Rotterdam wollten herausfinden, ob und welche klinischen und urodynamischen Parameter vor der Implantation als prognostische Marker für einen Erfolg dieser Therapie heranzuziehen sind.

Bei nicht konservativ behandelbarer Inkontinenz nach Prostatektomie gilt die Implantation eines artifizialen hydraulischen Sphinktersystems als chirurgischer Goldstandard. Neben der korrekten Indikation (Belastungsinkontinenz) erfordert sie ausreichende manuelle Geschicklichkeit des Patienten. Das Pro-ACT-System ist ein einfaches minimal invasives Verfahren mit der Möglichkeit der individuellen Adjustierung des urethralen Widerstands über das Füllvolumen der perineal beiderseits des Blasenhalbes implantierten Ballons. Der klinische Erfolg des Systems (trocken oder signifikant verbessert) wird mit Werten zwischen 56 % und 92 % angegeben.

Für die Studie wurden Patienten mit Inkontinenz nach Prostatektomie rekrui-

tiert. Urodynamische Messungen wurden vor und neun Monate nach der Implantation durchgeführt. Als erfolgreich galt die Behandlung, wenn die Patienten keine oder vorsichtshalber nur eine trockene Vorlage benutzten – als nicht erfolgreich bei einer oder mehreren nassen Vorlagen pro Tag.

Das Behandlungsergebnis wurde bei 37 von 49 Patienten als erfolgreich und bei zwölf als nicht erfolgreich eingestuft. Bei den erfolgreich behandelten Männern lagen der Detrusordruck bei maximalem Harnfluss nach Implantation, der Restharn und der Blasenauflass-Obstruktions-Index signifikant höher als bei den nicht erfolgreich behandelten Patienten.

Als unabhängige Parameter für einen Misserfolg nach der Implantation des

Die erfolgreiche Implantation eines im Volumen adjustierbaren Ballons bewirkt einen erhöhten urethralen Widerstand bei der Entleerung und eine erniedrigte Blasenkontraktion.

Wenn die konservative Therapie der postoperativen Harninkontinenz fehlschlägt und die Implantation des Pro-ACT-Systems geplant ist, sollte der Eingriff möglichst früh erfolgen, da das Risiko eines Misserfolgs mit der Dauer der Inkontinenz ansteigt. Unabhängig davon wirken sich eine geringe Blasenkapazität und fünf oder mehr nasse Vorlagen täglich prognostisch ungünstig aus.

Pro-ACT-System erwiesen sich eine bereits länger bestehende Inkontinenz, der Verbrauch von fünf oder mehr nassen Vorlagen pro Tag sowie eine geringere zystometrische Blasenkapazität.

Red. ◀

Utomo E, Groen J, Vroom IH, et al. 2013. Urodynamic effects of volume-adjustable balloons for treatment of postprostatectomy urinary incontinence. *Urology* 81:1308-1314.

High-grade-Prostatakrebs Ist das Risiko für Männer unter Dutasterid- Einnahme bei Alkoholkonsum erhöht?

Obwohl kein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Risiko für Prostatakrebs besteht, ergab eine Analyse des Prostate Cancer Prevention Trial, dass sich das Prostatakrebsrisiko bei den Männern, die in die Gruppe mit dem 5 α -Reduktaseinhibitor (5-ARI) Finasterid randomisiert worden waren, signifikant erhöht hatte. Diesbezüglich wurden aktuell auch Daten der REDUCE-Studie mit Dutasterid-Einnahme daraufhin analysiert.

Die Analyse zur Ermittlung des Einflusses von Dutasterid auf das Prostatakrebsrisiko beruht auf Daten von 6 374 Teilnehmern der REDUCE-Studie. Hierunter waren 998 Männer mit der Diagnose eines low-grade und 435 mit der Diagnose eines high-grade Prostatakarzinoms.

Etwa 25 % der Teilnehmer gaben an, keinen Alkohol zu trinken, während 49 %

mäßigen und 26 % hohen Alkoholkonsum einräumten. Beides stand mit einem erhöhten Risiko für high-grade Prostatakrebs signifikant im Zusammenhang (Odds Ratio [OR]: 1,57 bzw. OR: 1,86).

Der Effekt von Dutasterid auf das Prostatakrebsrisiko war im Gesamtkollektiv mit einer signifikanten Risikoreduktion aller Karzinome sowie der Low-grade-Karzinome verbunden (OR: 0,73 bzw.

In der Analyse der REDUCE-Studie bestätigte sich mit Dutasterid der zuvor mit Finasterid erhobene Befund, dass Alkoholkonsum bei Einnahme eines 5 α -Reduktaseinhibitors das Risiko für High-risk-Prostatakrebs erhöht.

0,67). Nach Alkoholkonsum stratifiziert blieben diese Ergebnisse stabil. Im Gegensatz dazu stand Dutasterid nur bei den Abstinenzlern mit der Erniedrigung des Risikos für High-risk-Prostatakrebs in Verbindung. Bei mäßigem und starkem Alkoholkonsum betragen das OR jeweils 0,99.

Red. ◀

Fowke JH, Howard L, Andriole GL, Freedland SJ, 2014. Alcohol intake increases high-grade prostate cancer risk among men taking dutasteride in the REDUCE trial. *Eur Urol* 66:1133-1138.

Testosteron und benigne Prostatahyperplasie

In den letzten Jahren ist die Verbindung zwischen Testosteron, benigner Prostatahyperplasie (BPH) und Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) in einer Reihe von Untersuchungen beleuchtet worden. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse weisen – entgegen einer zuvor verbreiteten Ansicht – auf die Verbesserung von LUTS unter einer Testosteron-Ausgleichstherapie (TRT) hin – auch wenn Daten mit hohem Evidenzgrad bislang fehlen. Diesbezüglich wurde aktuell eine Übersicht zum gegenwärtigen Verständnis des Zusammenspiels von Testosteron, BPH, LUTS und metabolischem Syndrom zusammengestellt [1].

Testosteroneffekte an der Prostata

Während der Pubertät wächst die Prostata unter Testosteroneinfluss auf ihre volle physiologische Größe bei jungen Erwachsenen von ca. 20 g heran. Nach Jahren, in denen sich eine Remodellierung aller Prostatazonen (periphere, zentrale und

Übergangszone) vollzieht, kommt es zu einer zweiten altersmäßig weniger eng eingegrenzten Wachstumsphase der Prostata. Diese führt dazu, dass etwa 50 % der 50- und 90 % der über 80-jährigen Männer mit einer benignen Prostatavergrößerung bzw. daraus resultierenden LUTS konfrontiert sind.

Zwischen dem Serum-Testosteronspiegel und dem Prostatavolumen besteht bei eugonadalen Männern keine Korrelation. Demzufolge werden bei hypogonadalen Männern unter einer Testosteronausgleichstherapie (TRT) keine signifikanten Veränderungen der Prostatagröße registriert. In einer Reihe retrospektiver und kleinerer randomisierter Studien wird nachgewiesen, dass sich LUTS unter einer TRT nicht verschlechtern, sondern eher eine Besserung eintritt. Das steht in gewisser Weise im Widerspruch zu den Richtlinien der European Association of Urology (EAU), die eine Testosteronsubstitution bei Patienten mit schweren LUTS (IPSS >21) als kontraindiziert ausweisen.

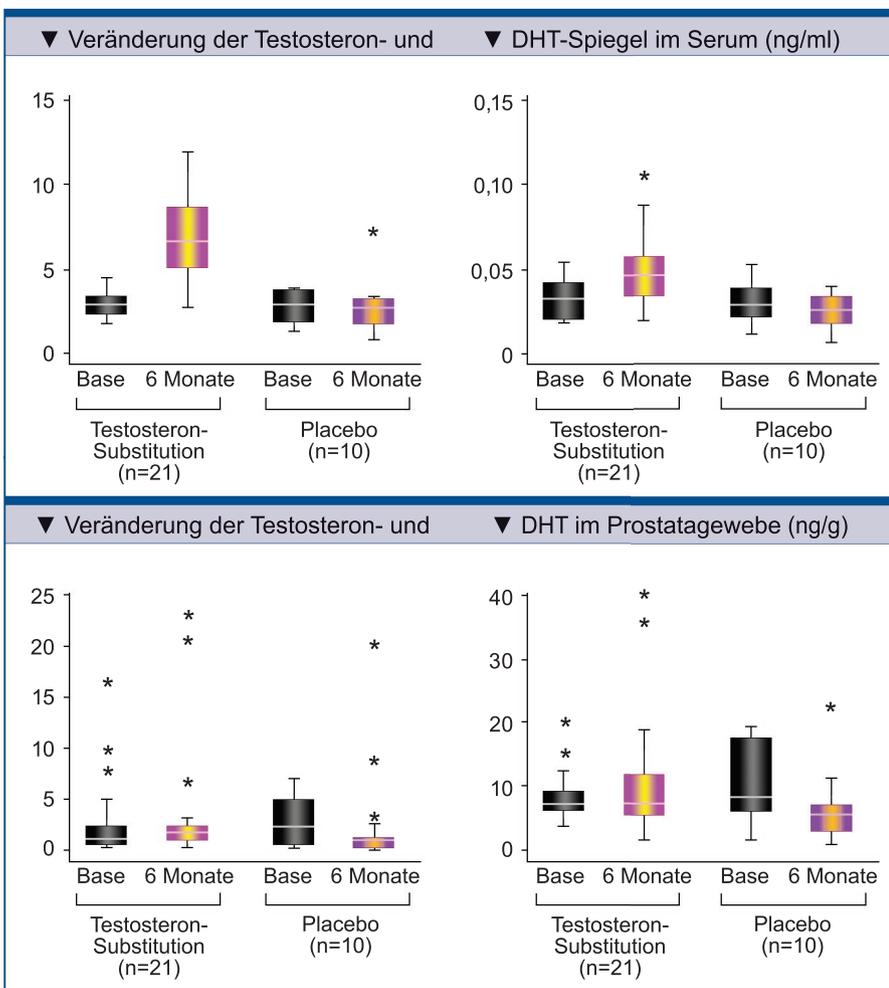


Abb. 1: Effekt einer Testosteron-Substitutionstherapie bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus auf die Konzentrationen von Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) im Serum sowie im Prostatagewebe [4].

Die Verbindung zwischen Testosteron und BPH wird am Beispiel von Eunuchen wie auch nicht mit Testosteron substituierten hypogonadalen Männern offensichtlich. Im Alter bleibt das durch BPH verursachte Wachstum der Prostata aus. Andererseits kann bei Männern mit primärem Hypogonadismus das Wachstum der Prostata durch eine TRT auf normale Größe angeregt werden. Bei diesen Männern kann sich dann mit zunehmendem Alter auch eine BPH entwickeln.

Die genauen Zusammenhänge, über die in der Prostata durch Aktivierung der Androgenrezeptoren die Bildung bestimmter Wachstumsfaktoren angeregt und darüber proliferative Prozesse stimuliert werden, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Andererseits steht heute fest, dass die Reduktion des Testosterons zu Dihydrotestosteron (DHT) dabei eine zentrale Rolle spielt. Denn werden die involvierten Katalysatoren 5 α -Reduktase vom Typ 1 und 2 durch Inhibitoren (Finasterid, Dutasterid) blockiert, kann sich das Prostatavolumen um etwa 25 % verringern.

Der Anteil an Männern mit BPH steigt mit zunehmendem Alter. Zugleich wächst aber auch der Anteil an Männern, deren Serum-Testosteronspiegel deutlich, zum

Teil bis in den hypogonadalen Bereich abgefallen ist [2]. Daraus lässt sich nur schließen, dass zwischen Serum-Testosteron und Prostatavolumen keine Korrelation besteht. Das bestätigen die Ergebnisse einer Studie mit 148 Männern im mittleren Alter von 60 Jahren, deren Serum-Testosteronspiegel (Gesamt-, freies und bioverfügbares Testosteron) nicht mit der Prostatagröße und dem International Prostate Symptom Score (IPSS) zusammenhängen [3]. Das steht im Einklang mit Befunden einer randomisierten, kontrollierten Studie, wonach sich bei hypogonadalen Männern unter einer TRT die Spiegel an DHT weder im Serum noch im Prostatamilieu signifikant verändern (Abb. 1) [4].

Testosteronausgleich und benigne Prostatavergrößerung

Zahlreichen Untersuchungen zufolge hat die TRT bei älteren hypogonadalen Männern keine signifikante Auswirkung auf das Prostatavolumen. Als Erklärung für die ausbleibende Wachstumsstimulation der Androgen-abhängigen Prostata bei Zufuhr exogenen Testosterons bietet sich die so genannte Sättigungstheorie an [5]. In ihr wird davon ausgegangen, dass die Prostata gegenüber Konzentrationsveränderungen des Testosterons im Serum innerhalb eines weiten Grenzbereichs relativ insensitive ist. Dieser Bereich erstreckt sich von mildem Hypogonadismus bis hin zu physiologisch hohen Spiegeln. Entscheidend ist dabei, dass innerhalb des Prostata-Milieus eine Androgenkonzentration vorliegt, bei der alle Androgenrezeptoren abgesättigt sind und somit bereits maximale Androgeneffekte ausgeübt werden. Das ändert sich bei sehr niedrigen Serum-Testosteronspiegeln, wie sie nach Kastration oder unter einer Androgendeprivationstherapie vorliegen.

Auch wenn LUTS weithin als klinische Erscheinungsform einer vergrößerten Prostata und einer dadurch bedingten Blasenauslassobstruktion gelten, ist ihre Ätiologie doch multifaktoriell und nicht krankheitsspezifisch. Zudem hat es sich gezeigt, dass die Schwere von LUTS nicht unbedingt im Zusammenhang mit dem Prostatavolumen steht. Ferner treten LUTS auch bei älteren Männern ohne BPH auf.

Testosteronausgleich und LUTS

Endogenes Testosteron im Serum unterstützt die Funktion des unteren Harntrakts. Das spricht dafür, dass Testosteronmangel ein pathophysiologischer Mechanismus sein könnte, durch den LUTS mit metabolischen Störungen in Verbindung stehen [6].

Aus einer Reihe neuerer Untersuchungen geht hervor, dass sich LUTS unter einer TRT nicht verschlechtern [7]: Die retrospektive Durchsicht einer prospektiven Datenbank ergab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen TRT und IPSS. Dem Anteil an Patienten, bei dem sich LUTS unter der TRT verschlechterten stand der gleiche Anteil an Männern mit verbesserten LUTS gegenüber. Eine Reihe von Daten weist diesbezüglich sogar auf eine mehrheitliche Besserung von LUTS bei Testosteronausgleich hin.

Über den exakten Mechanismus, der bei Testosteronausgleich zur Besserung von LUTS führt, wird in der Fachwelt noch debattiert. Dabei steht auch die enge Beziehung zum metabolischen Syndrom im Raum. So wird Hypogonadismus verschiedentlich auch als ergänzendes klinisches Merkmal des metabolischen Syndroms gewertet. Letzteres spielt auch eine Rolle in der Pathogenese und Progression der BPH und damit assoziierter LUTS.

Metabolisches Syndrom, LUTS und Testosteronausgleich

In einer Kohorte mit 1 224 Polizisten wurden verschiedene urologische Parameter zwischen Männern mit und ohne metabolischem Syndrom verglichen: Mit zunehmender Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms hatten die Männer einen höheren IPSS, ein größeres Prostatavolumen und ein größeres Restharnvolumen [8].

Jüngst wurde bei einer kleinen Gruppe hypogonadaler Männer mit metabolischem Syndrom nachgewiesen, dass sich LUTS durch eine TRT über fünf Jahre verbessern/stabilisieren lassen [9]. Dabei ergaben sich gegenüber angepassten Kontrollen, bei denen aus unterschiedlichen Gründen der Testosteronausgleich nicht durchgeführt werden konnte, keine Unterschiede bezüglich IPSS, Restharnvolumen oder Prostatagröße (Abb. 2). Bei den mit Testosteron substituierten Männern traten seltener Episoden mit Prostatitis auf als bei den unbehandelten Kontrollen. Zudem kam es zu Verbesserungen einiger Komponenten des metabolischen Syndroms.

Red. ◀

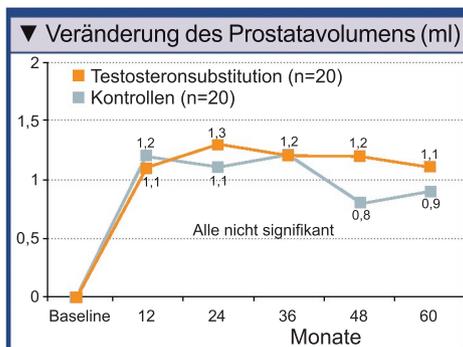


Abb. 2: Veränderung des Prostatavolumens bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus und metabolischem Syndrom unter einer langfristigen Testosteron-Substitutionstherapie [9].

[1] Jarvis TR, Chughtai B, Kaplan SA, 2014. Testosterone and benign prostatic hyperplasia. Asian J Androl [Epub ahead of print].

[2] Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, et al. 2014. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. PLOS ONE 9:e109346.

[3] Liu CC, Huang SP, Li WM, et al. 2007. Relationship between serum testosterone and measures of benign prostatic hyperplasia in aging men. Urology 70:677-680.

[4] Marks LS, Mazer NA, Mostaghel EA, 2006. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism. JAMA 296:2351-2361.

[5] Morgentaler A, Traish AM, 2009. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. Eur Urol 55:310-321.

[6] Chang IH, Oh SY, Kim SC, 2009. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. J Urol 182:215-220.

[7] Pearl JA, Berhanu D, François N, et al. 2013. Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms. J Urol 190:1828-1833.

[8] Park YW, Kim SB, Kwon H, et al. 2013. The relationship between lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and the number of components of metabolic syndrome. Urology 82:674-679.

[9] Francomano D, Ilacqua A, Bruzziches R, et al. 2014. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome. Urology 83:167-173.

Sexualstörungen bereits bei Manifestation eines Diabetes Typ 2

Manifester Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) wie auch bereits prädiabetische Stoffwechseleränderungen können bei Männern die sexuelle Gesundheit beeinträchtigen. In einem Patientenkollektiv mit neu oder erst unlängst diagnostizierten T2DM sollten die Prävalenz von ED und damit in Verbindung stehende, bestimmende Faktoren erfasst werden

In der multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie wurden männliche Patienten mit kürzlich (im Mittel <16 Monate) diagnostizierten T2DM von den behandelnden Diabetologen nach Veränderungen ihrer Sexualfunktion befragt und gegebenenfalls eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Zur Bewertung depressiver Symptome diente die Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D).

Von 499 Patienten hatten 19,4 % leichte, 15,4 % leichte bis moderate, 10,4 % moderate und 21,6 % schwere ED. Zudem bestanden Ejaculatio praecox, verzögerte Ejakulation und hypoaktives sexuelles Verlangen (HSD, hypoactive sexual desire) bei 28,3 %, 32,9 % bzw. 58,4 % der Män-

ner. Das Risiko für moderate bis schwere ED stand im Zusammenhang mit zugleich auftretenden ejakulatorischen Störungen und HSD – nicht aber mit Lifestyle-Faktoren. Auch bei Diabetes-bedingten organischen Komplikationen, einem hohen CES-D Score und der Therapie mit Beta-Blockern erhöhte sich das ED-Risiko. Bei Vorliegen schwerer depressiver Symptome und Hyperprolaktinämie hatten die Patienten ein erhöhtes Risiko für HSD. Hierbei bestand zugleich Bezug zu Adipositas, verzögerter Ejakulation und der Wahrnehmung eines verminderten Ejakulatvolumens.

In der Studiengruppe erfüllten 17,6 % der Männer die European Male Ageing Study (EMAS)-Kriterien für Hypogona-

Bei Männern mit relativ kurz zurückliegender Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 wurde eine hohe Prävalenz an sexuellen Funktionsstörungen ermittelt.

Die Autoren befürworten die Aufnahme des Screenings auf sexuelle Funktionsstörungen in die routinemäßige medizinische Grundversorgung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus.

dismus: zumindest drei sexuelle Symptome (ED, HSD, fehlende/nachlassende morgendliche Erektionen) und Gesamttestosteron <3,2 ng/ml). Nach der Korrektur für Alter waren schwere depressive Symptome, verzögerte Erektionen und verringertes Ejakulatvolumen mit dem erhöhten Risiko für Hypogonadismus assoziiert.

Red. ◀

Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, et al. 2014. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. J Sex Med 11:2065-2073.

Gehört Vitamin-D-Mangel zu den Risikofaktoren für erektile Dysfunktion?

Die seit geraumer Zeit etablierte Rolle von Vitamin D bei der Regulierung zahlreicher Zellfunktionen wurde unlängst auch auf die Beeinflussung der endothelialen Funktion ausgedehnt. Deren Bedeutung für die erektile Funktion ließ vermuten, dass ein Mangel an Vitamin D auch mit erektiler Dysfunktion (ED) im Zusammenhang stehen könnte. Um dies zu überprüfen, wurde bei einer Gruppe von Patienten mit neu diagnostizierter ED der Vitamin-D-Status im Serum bestimmt.

Bei Patienten eines andrologischen Zentrums wurden ED-Diagnose und ED-Schwere mit dem Score der Fünfpunkte-Version des International Index of Erectile Funktion (IIEF-5) ermittelt. Zudem wurde die Ätiologie der ED basal und nach intrakavernöser Injektion von Prostaglandin E1 mit dem Echo-Farbdoppler als arteriogen, als borderline oder als nicht arteriogen eingestuft.

Die insgesamt 143 ED-Patienten hatten einen medianen IIEF-5 Score von 14,0 und ihr medianer Vitamin-D-Spiegel betrug 21,3 ng/ml (95% CI, 5,7 bis 52,9 ng/ml). Im Gesamtkollektiv hat-

ten 45,9 % der Patienten einen deutlichen Mangel an Vitamin D, bei 33,5 % war der Spiegel unzureichend und nur 22,5 % der Männer hatten einen optimalen Vitamin-D-Spiegel. Bei Patienten mit leichter ED (IIEF-5: 16 bis 20) und denen mit schwerer ED (IIEF-5 ≤10) unterschied sich der Vitamin-D-Spiegel signifikant [26,1 (95% CI, 11,8 bis 52,9) vs. 19,8 (95% CI, 5,7 bis 45,4)]. Die ED der Patienten wurde in 50 Fällen als arteriogen, in 28 Fällen als borderline und in 65 Fällen als nicht arteriogen eingestuft. Die zugehörigen mittleren IIEF-5 Scores betragen 11, 16 bzw. 15.

Ein deutlicher Anteil der ED-Patienten – insbesondere der Fälle mit arteriogener Ätiologie – weist einen Vitamin-D-Mangel auf.

Die Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels bei ED Patienten ist insbesondere bei arteriogener ED empfehlenswert. Bei niedrigen Werten ist eine Substitution mit Vitamin D angezeigt.

Bei den Männern mit arteriogener ED lag der Vitamin-D-Spiegel mit 18,2 ng/ml (95% CI, 5,7 bis 38,0 ng/ml) signifikant niedriger als bei den Borderline-Fällen mit 22,5 ng/ml (95% CI, 10,2 bis 31,4 ng/ml) und bei den Männern mit nicht arteriogener ED mit 25,3 ng/ml (95% CI, 6,5 bis 52,9 ng/ml).

Red. ◀

Barassi A, Pezzilli R, Colpi GM, et al. 2014. Vitamin D and erectile dysfunction. J Sex Med 11: 2792-2800.

Starten Sie 2015 mit Ihrer Praxis durch: Spezialisierungen effektiv in Patienteninformationen und auf dem Praxisschild kommunizieren

2015 kann ein Jahr des erfolgreichen Umbruchs für Ihre Praxis werden. Das ärztliche Berufsrecht und das Vertragsarztrecht bieten interessante Gestaltungsmöglichkeiten für Ihr Praxismarketing. Außerdem kann eine Spezialisierung, sofern noch nicht vorhanden, Ihre Praxis von anderen urologischen Praxen abheben und für Patienten noch attraktiver werden lassen. Eine Spezialisierung könnte z.B. die Männermedizin sein.

Am besten entwickeln Sie eine Marketingkonzeption

Jede Werbung sollte nach einer Marketingkonzeption geplant werden. Unter Marketing können – kurz gesagt – alle Maßnahmen verstanden werden, die dazu dienen, den gewollten bestehenden Patientenstamm der Praxis zu halten und neue gewollte Patienten hinzuzugewinnen. Eine Konzeption sollte mehrjährig angelegt sein und ein ausreichendes Budget umfassen. In der Marketingkonzeption werden die einzelnen Maßnahmen zu Festigung und Ausbau der Spezialisierung festgelegt. Sinnvoll ist es, verschiedene Werbemaßnahmen (sog. Marketing-Mix) zu wählen. Hierzu können Anzeigen in Printmedien gehören.

Die Basis: Praxisinformation

Eine professionell gestaltete Praxisinformation ist die Grundlage der Werbung des Männerarztes. Mit ihr stellt er sich selbst, das Team, seine Diagnostik und Therapie sowie seine Räumlichkeiten vor. Aufgenommen werden können Angaben zu Sprechzeiten (auch Telefonsprechstunde), zum Bestellsystem und zu Terminvereinbarungen, organisatorische Hinweise (Parkplätze, Bushaltestelle usw.). Empfehlenswert ist es, die Praxisinformation als eine Werbung zu konzipieren, die breit gestreut werden kann.

Versand an umworbene Patienten ist streitig

Praxisflyer dürfen in der Praxis ausgelegt, aber auch an bestehende Patienten verschickt werden. Die Auslage von Flyern in Apotheken, Fitness-Studios usw. sowie der Postversand an potenzielle Patienten (Zielgruppenversand) hält die Bundesärztekammer für berufswidrig. Diese Ansicht ist aber umstritten. Ärzte, die Praxisinformationen außerhalb der Praxis auslegen oder an Adressaten versenden, die noch keine Patienten sind, müssen damit rechnen, dass die Kammer dies beanstandet. Es bestehen jedoch gute juristische Möglichkeiten, diese Werbung als rechtmäßig zu begründen.

Diagnostik und Therapie der Männermedizin in Merkblättern

Die Vorstellung von Krankheiten, besonderer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der Männermedizin und Vorbereitungsmaßnahmen (z.B. vor bestimmten Untersuchungen) können zwar in die Praxisinformation aufgenommen werden. Um den Flyer schlank zu halten, ist es aber empfehlenswert, hierfür Merkblätter zu entwickeln, die dann den Patienten gezielt überreicht oder zugesendet werden können. Umfrageergebnisse belegen, wie positiv solche Informationen von Patienten aufgenommen werden. In einer früheren Umfrage bestätigten 92 % der befragten Patienten, dass sie gerne ein Infopakete des Arztes zu ihrer Krankheit hätten. 80% der Patienten wünschen sich zu ihrer Erkrankung schriftliche Hinweise mit wichtigen Regeln und Tipps. Nutzen Sie die sich Ihnen hier bietenden Gelegenheiten, sich von anderen Praxen besonders abzusetzen: 84 % der befragten Patienten gaben an, von ihrem Arzt noch nie persönlich abgestimmte Patienteninforma-

tionen erhalten zu haben. Geben Sie Ihren Patienten etwas in die Hand!

Vordrucke genau prüfen

Es kann sinnvoll sein, Vordrucke von Verbänden oder Pharmaunternehmen zu verwenden. Soweit möglich achten Sie aber auf eine individuelle Note. Dies kann neben dem Praxisstempel z. B. ein farbiger Aufkleber mit einem besonderen Hinweis auf Ihre Spezialisierung oder dem Praxislogo sein. Verwendet ein Arzt Informationen, ist er immer für deren Inhalt selbst verantwortlich. Eine kritische Prüfung zur Verwendung sowohl in medizinischer und auch oft in rechtlicher Hinsicht ist deshalb unerlässlich.

Eine professionelle Gestaltung sollte sein

Eine Patienteninformation über die Männerarztpraxis ist die Basis des Marketings. Sie sollte am besten mehrseitig im Westentaschenformat sein, damit sie gut versendet und mitgenommen werden kann. Die Patienteninformation zeigt das Leistungsspektrum der Praxis und ist außerdem ein gutes Mittel zur Werbestreuung, denn solche Flyer werden häufig aus dem Wartezimmer mitgenommen und weitergereicht. Ein oft vorkommender Fehler ist es, zu viele Informationen aufzunehmen. Empfehlenswert ist es, weniger Text zu verwenden und dafür mehr Bilder und Symbole. Denken Sie daran, ein Bild sagt mehr als 1000 Worte.

Kosten für Design und Druck

Layout und Druck ansprechender Patientenflyer sind oft kostengünstiger als viele Ärzte meinen. Je nach Layout, Papierqualität, Farbdruck (vierfarbig oder zweifarbig) sind 1.000 Exemplar schon für einige hundert Euro erhältlich. Eine höhere Auf-

lage wird verhältnismäßig wesentlich günstiger. Lassen Sie deshalb gleich mehrere Tausend Exemplare drucken. Sie werden sich wundern, wie schnell ein ansprechend gestalteter Flyer vergriffen ist. Empfehlenswert ist es, verschiedene Angebote einzuholen und zu vergleichen. Dabei sollte auf eine exakte Leistungsbeschreibung geachtet werden. Am besten wird eine Agentur/Druckerei gewählt, die bereits Werbeerfahrungen im Gesundheitswesen besitzt. Eine Alternative ist die Bestellung im Internet. Hier sind die Kosten zwar niedriger, aber möglicherweise zu Ungunsten der Qualität.

Image-, PR- und Aktionsanzeigen

Im Vordergrund stehen für Urologen Image-Anzeigen, mit denen auf das besondere Leistungsspektrum der Praxis hingewiesen wird. Sie dienen dazu, Vertrauen aufzubauen und den Bekanntheitsgrad zu steigern. Möglich sind auch sog. PR-Anzeigen. Solche Anzeigen enthalten redaktionelle Nachrichten und heben sich nur durch den Hinweis „Anzeige“ von der übrigen Berichterstattung ab. Die Person des Arztes darf nicht herausgestellt sein. Mit diesen Anzeigen können aber beispielsweise besondere Diagnose- und Therapieformen vorgestellt werden, wie Neuraltherapie oder aber auch Sauerstoff-Kuren. Interessant sind Aktionsanzeigen, mit denen beispielsweise auf eine Männer-Gesundheitswoche hingewiesen werden kann.

Die Platzierung ist wichtig

Die meisten Anzeigen gehen in einem dicht gedrängten Umfeld unter, weshalb genau auf die Platzierung der Anzeige zu achten ist. Dass die Anzeige auf einem „Anzeigenfriedhof“ landet, lässt sich durch genaue Absprache der Platzierung – eventuell persönlich oder auch nur telefonisch – verhindern. Als sehr gut hat sich die Unterbrechung redaktioneller Beiträge durch einen Anzeigentext erwiesen. Sinnvoll kann eine Insertion in Gesundheitsseiten sein.

Einmal ist keinmal

Wie viele Anzeigen sollten geschaltet werden? Es gilt der Grundsatz, eine An-

zeigenkampagne zu wählen. Eine einmal geschaltete Anzeige bringt regelmäßig keinen Erfolg. Eine Kampagne wirkt längerfristig, so dass ihr Erfolg nicht nach einigen Wochen bestimmt werden kann. Am besten wird von vornherein eine Serie von fünf bis zehn Anzeigen eingeplant. Die Kernbotschaft (zumindest „Männermedizin“, besser noch verfeinert) sollte gleich bleiben, während Texte variieren können. Wichtig ist aber, dass man jede Anzeige sofort als typische Anzeige Ihrer auf Männermedizin spezialisierten Praxis erkennt.

Man kann die Wirkung eines Anzeigenentwurfes sehr gut testen, indem er Außenstehenden für ein paar Sekunden gezeigt und anschließend gefragt wird, was die Betrachter noch erinnern. Möglichst vielen außerhalb des Praxispersonals sollte die Anzeige in Originalgröße so präsentiert werden, um ein realistisches Feedback zu erhalten.

Praxisschilder

Für Praxisschilder bestehen keine besonderen Vorschriften mehr in den Berufsordnungen. Die Schilder müssen sich in Größe, Beschaffenheit, Gestaltung und Text in einem angemessenen Rahmen bewegen. Ein aufdringlich überdimensioniertes Praxisschild kann also auch nach liberalisiertem Berufsrecht rechtswidrig sein, da es als eine unzulässige anpreisende Werbung einzustufen wäre. Dabei spielt auch die Größe der Einrichtung eine Rolle. Wenn Sie gemeinsam mit Ärzten in einer großen Kooperation tätig sind, ist ein (deutlich) größeres Format schon deshalb geboten, um die Namen aller Ärzte deutlich lesbar aufzuführen.

Tätigkeitsschwerpunkte

Tätigkeitsschwerpunkte können verwendet werden für Praxisschilder, Briefbögen, Rezepte, Stempel, Anzeigen usw. Verschiedene Berufsordnungen enthalten besondere Anforderungen an das Führen der Tätigkeitsschwerpunkte. Urologen ist zu raten, sich bei ihrer Kammer nach der Regelung in der Berufsordnung zu erkundigen. Grundsätzlich ist bei der Wahl von Tätigkeitsschwerpunkten zu beachten:



- Es darf keine Verwechslungsgefahr mit den Bezeichnungen der Weiterbildungsordnung bestehen.
- Die Tätigkeit darf nicht nur gelegentlich ausgeübt werden.
- Die Angabe darf nicht irreführend sein (die Methode muss existent und abgrenzbar sein).
- Das Heilmittelwerbe-gesetz (HWG) muss eingehalten werden. Ende 2012 ist die Patienten-kommunikation erheblich liberalisiert worden, sodass in § 11 HWG (<http://www.gesetze-im-internet.de/heilmwerb/g/>) nur noch wenige Beschränkungen bestehen.

Verschiedene Berufsordnungen (z.B. Baden-Württemberg) schreiben vor, dass die Behandlungsmethode mit „Tätigkeitsschwerpunkt“ bezeichnet werden muss. In der Bayerischen Berufsordnung ist das Voranstellen „Besondere Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ erforderlich. Soweit die Berufsordnung keine Regelung enthält, empfiehlt es sich, die bayerische Variante zu übernehmen.

Tätigkeitsschwerpunkt „Männermedizin“

Nach den Grundsätzen zu Tätigkeitsschwerpunkten kann der Tätigkeitsschwerpunkt „Männermedizin“ bei entsprechender Qualifikation geführt werden. Eine Verwechslungsgefahr mit der Zusatzweiterbildung „Andrologie“ ist nicht anzunehmen. ◀

Verfasser: Dr. jur. Frank A. Stebner

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



Hypogonadismus

Testosteronausgleich verbessert auch ungünstige Stoffwechsel-Parameter

Eine Testosterontherapie bessert zuverlässig Symptome eines Hypogonadismus. Zudem sind bei Männern mit Testosterondefizit und Übergewicht, metabolischem Syndrom oder Diabetes Typ 2 langfristig eine dauerhafte Gewichtsabnahme, ein verbessertes Glukose- und Lipidprofil sowie normalisierte Entzündungsmarker zu erwarten – ohne eine erhöhte Prostatakarzinomrate. Bei hypogonadalen Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) werden durch Testosteron auch Miktionsprobleme vermindert.

Beim Symposium „Mann vital“ in Hamburg belegte Prof. A. Yassin (Norderstedt) mit eigenen Untersuchungen und Registerstudien, dass sich Bauchfett mit Testosteron leichter abbauen lässt. Dies gilt auch für die Langzeittherapie des Altershypogonadismus, wie zwei gepoolte prospektive Registerstudien mit 362 adipösen Patienten nachweisen [1]: Im Verlauf der fünfjährigen Therapie sank das Gewicht kontinuierlich und signifikant. Bauchumfang und BMI nahmen ab.

Positiv für Gewicht sowie Glukose- und Lipid-Parameter

Bei 156 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verbesserten sich unter sechsjähriger Therapie der Nüchternblutzucker, der HbA_{1c}-Spiegel, der Blutdruck, Entzündungsmarker

und das Lipidprofil [2]. „Der Ausgleich eines Testosterondefizits dürfte damit bei Adipösen und speziell bei adipösen Diabetikern die Stoffwechsellage günstig beeinflussen und so das KHK-Risiko vermindern“, folgerte Yassin. Darauf weist auch eine prospektive Studie von Prof. Armin Heufelder (München) hin [3]: Hypogonadale Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes Typ 2 mussten über ein Jahr Diät halten und ein körperliches Training absolvieren (Kontrollen). Eine zweite Gruppe erhielt zusätzlich 50 mg Testosteron (Testogel®). Von diesen hatten nach 52 Wochen 18,7 % ein metabolisches Syndrom entwickelt. Bei den Kontrollen war es dagegen fast jeder Dritte (31,3 %).

Viszerales Fett ist nicht nur endokrin hochaktiv, sondern es gilt auch als Hauptrisikofaktor für Erektionsstörungen. „Schmilzt“ das Bauchfett, bessern sich die Symptome von alleine. Auch bei adipösen Patienten mit Altershypogonadismus und Miktionsbeschwerden (LUTS) aufgrund einer BPH ist die Testosterontherapie laut Yassin mit reduzierten LUTS-Symptomen verbunden: Eine prospektive Observationsstudie und Langzeit-Registerstudie weist nach fünfjähriger Testosterontherapie signifikant niedrigere Beschwerde-Scores im IPSS (International Prostate Symptom Score) und einen verminderten Restharn aus [4]. Die initial

sehr niedrigen Prostatavolumina und PSA-Werte stiegen auf Normalwerte an.

Befürchtung, Testosteron könne ein überschießendes Wachstum der Prostata begünstigen und Prostatakarzinome induzieren, scheint laut Yassin unbegründet: Ausschlaggebend seien überwiegend Konzentration und Aktivität der intraprostatatischen Androgenrezeptoren und nicht das zirkulierende Testosteron. Weder die Massachusetts Male Aging Study mit achtjähriger Nachbeobachtung noch Langzeitdaten aus drei Registern [5] mit mindestens fünfjähriger Nachverfolgung von rund 1 000 substituierten Patienten zeigten eine erhöhte Prostatakarzinom-Inzidenz. Die Häufigkeit von Karzinomen (11 Fälle) lag sogar niedriger als in den Screening-Programmen in den USA und Europa. „Die vorliegenden Daten legen damit nahe, dass eine Testosterontherapie das Risiko für ein PCa bei hypogonadalen Patienten langfristig nicht erhöht“, so Yassin abschließend. *Red. ◀*

[1] Haider A, et al. 2014. Int J Endocrinol 2014, SAT-0940.

[2] Haider A, et al. 2014. Int J Endocrinol 2014, Art ID 683515.

[3] Heufelder A, et al. 2009. J Androl 30:726–33.

[4] Yassin DJ, et al. 2014. Word J Urol 32:1049–54.

[5] Haider A, et al. 2014. J Urol 2014 DOI: 10.1016/j.juro.2014.06071.

Quelle: Symposium „Mann vital“ am 29.11.2014 in Hamburg. Veranstalter: DR. KADE/BESINS Pharma GmbH

mCRPC: Signifikante Verlängerung des PFS durch Enzalutamid im Vergleich zu Bicalutamid

Die Phase-2-Studie TERRAIN hat bei 375 Männern mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) Enzalutamid mit Bicalutamid verglichen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, indem sie für Enzalutamid im Vergleich zu Bicalutamid eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) nachgewiesen hat (HR: 0,44, 95% CI, 0,34-0,57; p < 0,0001). Das mediane PFS betrug in der Enzalutamid-Gruppe 15,7 Monate im Vergleich zu 5,8 Monaten in der Bicalutamid-Gruppe.

Die mediane Behandlungszeit lag bei 11,7 Monaten im Enzalutamid- und bei 5,8 Monaten im Bicalutamid-Arm. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 31,1 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten und bei 23,3 % unter der Therapie mit Bicalutamid. Kardiale Nebenwirkungen Grad 3 oder höher wurden bei 5,5 % der mit Enzalutamid und bei 2,1 % der mit Bicalutamid behandelten Patienten angegeben. Es sind zwei Krampfanfälle unter Enzalutamid- vs. ein Krampfanfall unter Bicalutamid-Behandlung aufgetreten. Fatigue, Hitzewallung, Hypertonie, Diarrhö, Ge-

wichtsabnahme und Gliederschmerzen traten häufiger bei den mit Enzalutamid als mit Bicalutamid behandelten Patienten auf.

Die Studie schloss Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ein, deren Erkrankung trotz Behandlung mit einem LHRH-Analogen oder nach chirurgischer Kastration fortschritt. Der primäre Endpunkt der Studie war PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zentral bestätigten radiologischen Progression, zum skelettbezogenen Ereignis, zur Einleitung einer neuen antineoplastischen Therapie oder zum Tod. Die angestrebte Rekrutierung war im Juli 2013 abgeschlossen. *Red. ◀*

Quelle: Astellas Pharma

Kastrationsresistenstes Prostatakarzinom (CRPC)

Radium-223 bei Knochenmetastasen: Stellenwert im klinischen Alltag bestätigt

Skelettmastasen gehören zu den häufigsten und folgenschwersten Komplikationen eines metastasierten Prostatakarzinoms. Mit der Progression der Erkrankung werden die Knochenmetastasen symptomatisch. Die Zulassung von Radium-223-dichlorid (Xofigo®, Radium-223) zur Behandlung von Erwachsenen mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen erfolgte vor einem Jahr und hat das medikamentöse Spektrum um eine effektive Substanz mit berechenbarem Nebenwirkungsprofil erweitert.

ALSYMPCA-Studie: Verlängertes Gesamtüberleben in allen Subgruppen

An der zulassungsrelevanten ALSYMPCA-Studie nahmen 921 Patienten mit mindestens zwei symptomatischen Knochenmetastasen aber ohne viszerale Metastasen teil [3]. Die Gabe von Radium-223 (50 kBq/kg Körpergewicht i.v., sechs Zyklen) war gegenüber Placebo mit einem signifikanten, medianen Gesamtüberlebensvorteil von 3,6 Monaten assoziiert (14,9 vs. 11,3 Monate). Das entspricht einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 30 % (HR=0,70;

$p < 0,00007$). In der Subgruppenanalyse zeigte sich unabhängig von einer Vortherapie mit Docetaxel wie auch einer begleitenden Therapie mit Bisphosphonaten ein Überlebensvorteil. Skelettbezogene Komplikationen traten unter der Therapie mit Radium-223 deutlich später auf als in der Placebogruppe (15,6 vs. 9,8 Monate, HR=0,658; $p=0,00037$) [Parker C, et al. 2013]. Die gute Wirksamkeit hat sich auch in den bisherigen Erfahrungen mit Radium-223 seit der Zulassung bestätigt, berichtete Prof. Dr. med. Kurt Miller (Berlin) bei einem Klinikworkshop.

Enge Zusammenarbeit von Urologen und Nuklearmedizinern

Mit Skelettszintigraphie, die zum Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen eingesetzt wird, lassen sich Bereiche mit einer tumorinduzierten Zunahme der Knochenstoffwechselaktivität mit hoher Sensitivität detektieren, erläuterte Prof. Dr. med. Winfried Brenner (Berlin). Bei der Therapie des CRPC mit Knochenmetastasen ist eine gute interdisziplinäre Kooperation notwendig: Die Diagnose und die Indikation zur Behandlung

stellt der Urologe oder der Onkologe. Die Verabreichung von Radium-223 (sechs Injektionen im vierwöchigen Abstand) erfolgt durch den Nuklearmediziner.

Seit Januar 2014 wurden an der Charité 31 Patienten mit Radium-223 behandelt; 23 von ihnen haben bereits alle sechs Zyklen erhalten. Die Anwendung der Substanz war unkompliziert. Als häufigste Nebenwirkungen berichteten die Patienten über Müdigkeit, Übelkeit und Diarrhoe, die sich aber allesamt gut handhaben ließen. Blutbildveränderungen waren überraschend selten, sagte Brenner.

S3-Leitlinie empfiehlt Radium-223

Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der ALSYMPCA-Studie empfiehlt die aktualisierte S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom Radium-223-dichlorid als Therapieoption sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie nach Docetaxel (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1+). *Red.* ◀

Quelle: Klinikworkshop „Therapiereport: Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen“ am 4.12.2014 in Berlin. Veranstalter: Bayer Healthcare GmbH.



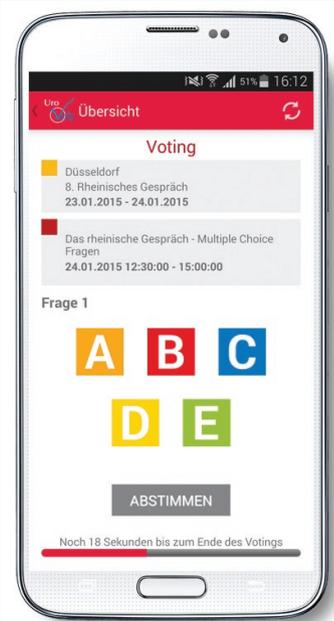
FARCO-PHARMA startet Voting-App die kostenlose App für Ihre urologische Veranstaltung

Ab sofort bietet FARCO-PHARMA den Ausrichtern urologischer Kongresse, Fortbildungen und Tagungen die Möglichkeit, mit Hilfe einer neu entwickelten App, ein individuelles Voting während der Veranstaltung durchzuführen.

Die Teilnehmer der Veranstaltung laden hierzu im App-Store/Play Store die kostenlose UroVote-App herunter, wählen die gewünschte Veranstaltung aus und stimmen unkompliziert mit ihrem Smartphone ab.

Sie möchten diesen Service von FARCO-PHARMA nutzen? Informationen erhalten Sie unter:

FARCO-PHARMA GmbH, Christiane Frank, Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Köln, Tel.: +49 221 594061, Fax: +49 221 593614, E-Mail: urovote@farco-pharma.de, www.urovote.de



Die chronische abakterielle Prostatitis als Schmerzerkrankung

Bei der chronischen abakteriellen Prostatitis (NIH-Klassifikation III) handelt es sich um ein vorwiegend im Bereich der Prostata lokalisiertes chronisches Beckenschmerzsyndrom (CPPS). Gemäß den 2012 aktualisierten Guidelines on Chronic Pelvic Pain [1] sollte der Begriff Prostatitis durch Prostatic Pain Syndrom (PPS) ersetzt werden. Wie bei anderen Schmerzzuständen muss beim Prostataschmerz zunächst das Vorliegen so genannter „Red Flags“ geprüft werden, die unverzüglich einer kausalen Therapie bedürfen. Zur Diagnose des PPS führen Untersuchungsergebnisse, die eine definierte Ursache (z. B. Infektion, Trauma oder anhaltende Entzündung) als fortbestehenden Schmerzauslöser ausschließen. Ähnlich der „Yellow Flags“ bei chronifizierenden Kreuzschmerzen, scheinen auch beim PPS neuromodulierende psychosoziale Faktoren das Risiko für eine Chronifizierung der Schmerzen zu beeinflussen. Dazu gehören z.B. Depressionen, Katastrophisieren, frühe Traumatisierungen sowie sexuelle Übergriffe in

der Kindheit, die anamnestisch zu erfassen sind. Bei chronischen Schmerzerkrankungen hat der Schmerz die Funktion der Warnung vor einer körperlichen Störung verloren. Wie bei somatischen Schmerzen führen auch bei viszeralen Schmerzen Mechanismen der Neuroplastizität und Neuropathie zu einer Hypersensibilität wie auch Schmerzfortleitung. In deren Folge können auch Organfunktionen wie die Blasenentleerung gestört sein. In die peripheren und zentralen Sensibilisierungsvorgänge sind Neurotransmitter wie z.B. Substanz P, Prostaglandin E2, Glutamat und Calcitonin Gen-related Peptid involviert und können als pharmakotherapeutische Targets in Betracht kommen. Beim PPS hat sich, wie auch beim chronischen Kreuzschmerz, eine frühzeitige multimodale Therapie als die erfolgreichste Strategie erwiesen. Diese sollte sich nach den beim jeweiligen Patienten phänotypisch im Vordergrund stehenden Beschwerden richten.

Die Phänotypisierung nach dem UPOINT Algorithmus (Urology, Psychology, Organ Specific, Infection, Neurological, Tender muscle) kann die Effizienz bei der Auswahl geeigneter Behandlungen erhöhen. Ein multidisziplinäres Team aus Psychologen, Physikalischen Therapeuten und Urologen mit schmerzmedizinischer Erfahrung sollte den PPS-Patienten betreuen. Der Patient ist mündig in das Behandlungskonzept einzubeziehen und mit ärztlicher Empathie durch die zunächst oft frustrierenden Therapieversuche zu führen. Für die symptomatische medikamentöse Behandlung bei PPS gibt es keinen Goldstandard. Die Daten für Opioide bei PPS sind unzureichend. Pregabalin hat sich bei PPS als nicht wirksam erwiesen und wird nicht empfohlen. Für Alpha-Blocker und die antimikrobielle Therapie wurden moderate Effekte auf die Scores für Schmerzen, Miktionsstörungen und Lebensqualität bei PPS ermittelt (Evidenzgrad 1a) [1]. Sie werden bei diesbezüglich naiven Patienten, die weniger als ein Jahr unter PPS leiden, empfohlen. Für NSAR wurde ein moderater allgemeiner Behandlungseffekt

festgestellt, sie können für Patienten mit PPS empfohlen werden, jedoch sind die erheblichen Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie in Betracht zu ziehen. Für die Phytotherapie wurde ein Nutzen hinsichtlich der Schmerzreduktion und ein insgesamt günstiges Ansprechen der Patienten mit PPS auf die Therapie festgestellt (Evidenzgrad 1a) [1].

Zulassung für Pollstimol® bei chronischer abakterieller Prostatitis (CPPS)

Der Gräserpollenextrakt Pollstimol® (ehemals Cernilton) hat in einer adäquat gewerteten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie unter Verwendung standardisierter Scores (NIH-CPSI, I-PPS) eine signifikante und klinisch relevante Symptomverbesserung bei Patienten mit entzündlichem PPS (NIH-Kategorie IIIA) innerhalb von zwölf Wochen bewirkt [1]. 70,6 % der Patienten aus der Pollenextraktgruppe sprachen auf die Therapie an (Placebo 50,0 %, p=0,0141). Therapiereponse war als Rückgang des NIH-CPSI-Gesamtscores um mindestens 25 % bzw. um mindestens 6 Punkte definiert [2]. Die Schmerzreduktion stand im Vordergrund der Wirkung. Der Wirkmechanismus des Gräserpollenextraktes mit Hemmung der TNF-alpha-, IL-6- und IL-2-Freisetzung in der Prostata, Hemmung der 5-Lipoxygenase und Cyclooxygenase, reduzierter Freisetzung leukotaktischer Substanzen und Hemmung der Prostaglandinsynthese, bietet dafür eine adäquate Rationale. Pollstimol® hat in Deutschland die Arzneimittelzulassung im Anwendungsgebiet chronische abakterielle Prostatitis (PPS) erhalten [3]. Das Phytopharmakon ist gut verträglich und kann in der Langzeittherapie angewendet werden.

Red. ◀

Die Säulen der Therapie bei CPPS:

- Therapieversuch mit alpha-Rezeptor-Blocker für diesbezüglich naive Patienten
- Therapieversuch mit Antibiotikum (Flurochinolon) für diesbezüglich naive Patienten
- Pollstimol® zur Linderung von Entzündungen und Schmerzen
- Myotonolytikum bei verspannter Beckenbodenmuskulatur
- Anticholinergikum bei imperativem Harndrang
- Psychotherapie
- Antidepressivum bei Bedarf
- Physikalische Therapie (z.B. Wärmeanwendung, Balneo- und Physiotherapie, Entspannungsübungen, Biofeedback-Trainig).

Pollstimol® erhielt bislang als einziges Arzneimittel in Deutschland die spezifische Arzneimittelzulassung im Anwendungsgebiet bei chronischer abakterieller Prostatitis (CPPS).

[1] Engler D, Baranowski A.P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, Oliveira P, van Ophoven A, de C. Williams AC. Guideline on Chronic Pelvic Pain, European Association of Urology 2012
 [2] Wagenlehner FME, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brähler E, Weidner W. 2009. Eur Urol. 56:544-551
 [3] Fachinformation Pollstimol®, Stand August 2012.

Deutsche Kontinenz Gesellschaft: Neuer Vorstand



Auf dem letzten Jahreskongress wählte die Deutsche Kontinenz Gesellschaft in Frankfurt einen neuen Vorstand. Prof. Dr. Klaus-Peter Jünemann (Kiel) scheidet nach elfjähriger Arbeit als Erster Vorsitzender aus. Er trat nicht mehr zur Wahl an. Sein Nachfolger wird Prof. Dr. Axel Haferkamp, Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Universitätsklinikum Frankfurt. Prof. Heinz Kölbl, neun Jahre lang als Zweiter Vorsitzender tätig, stellte sich wegen seiner neu aufgenommenen Tätigkeit an der Universität Wien für das Amt nicht mehr zur

Verfügung. Gemeinsam mit Prof. Dr. Axel Haferkamp steht nun Prof. Christl Reisenauer, Leitende Oberärztin Urogynäkologie der Frauenklinik der Universitätsklinik Tü-

bingen, an der Spitze der Deutschen Kontinenz Gesellschaft. ◀

Deutsche Kontinenz Gesellschaft

Aktualisierte Leitlinie zur Therapie des benignen Prostatasyndroms jetzt online

Die Leitlinie „Therapie des Benigen Prostatasyndroms (BPS)“ wurde bereits im letzten Jahr aktualisiert und ist jetzt online verfügbar. Neu als Therapieoption bei BPS wurde die Wirkstoffgruppe der PDE5-Inhibitoren mit dem Empfehlungsgrad A aufgenommen. PDE5-Inhibitoren verbessern die Symptomatik bei Männern mit moderaten und schweren Symptomen des unteren Harntraktes mit oder ohne erektile Dysfunktion. Mit den drei in Deutschland verfügbaren PDE5-Hemmern (Tadalafil, Sildenafil, Vardenafil) zeigte sich in Placebo-kontrollierten Studien eine Verbesserung der Symptomatik im International Prostate Symptom Score. Die beste Evidenz, die auf einer Reihe von Pla-

cebo-kontrollierten Studien und einer offenen 12-Monatsstudie für Patienten mit BPS basiert, liegt für Tadalafil (Cialis®) 5 mg täglich vor. Auf Grund der langen Halbwertszeit von 17,5 Stunden eignet sich dieses Präparat als einziges für die einmal tägliche Einnahme und ist auch bei Männern mit BPS zur Therapie zugelassen. Bereits seit Mitte letzten Jahres wird Tadalafil 5 mg täglich in dieser Indikation durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erstattet, wenn BPS der alleinige Verordnungsgrund ist. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bleibt Tadalafil auch weiterhin eine Selbstzahlerleistung. Red. ◀

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-035.html>

urologen.info

13. Jahrgang 2015

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
PD Dr. med. Tobias Jäger
Dr. Renate Leinmüller (le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. A. Bannowsky
Prof. Dr. med. H.M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. A. Heufelder
Prof. Dr. med. T. Klotz
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. H.-J. Luboldt
Dr. med. S. Machtens
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
PD Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. U. Wetterauer
Dr. med. Jörn Witt
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Druckauflage: 4 600



Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2015

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

