

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Ultrasensitiver PSA-Wert nach Prostatektomie als Indikator für notwendige Strahlentherapie

Nivolumab in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Andrologie

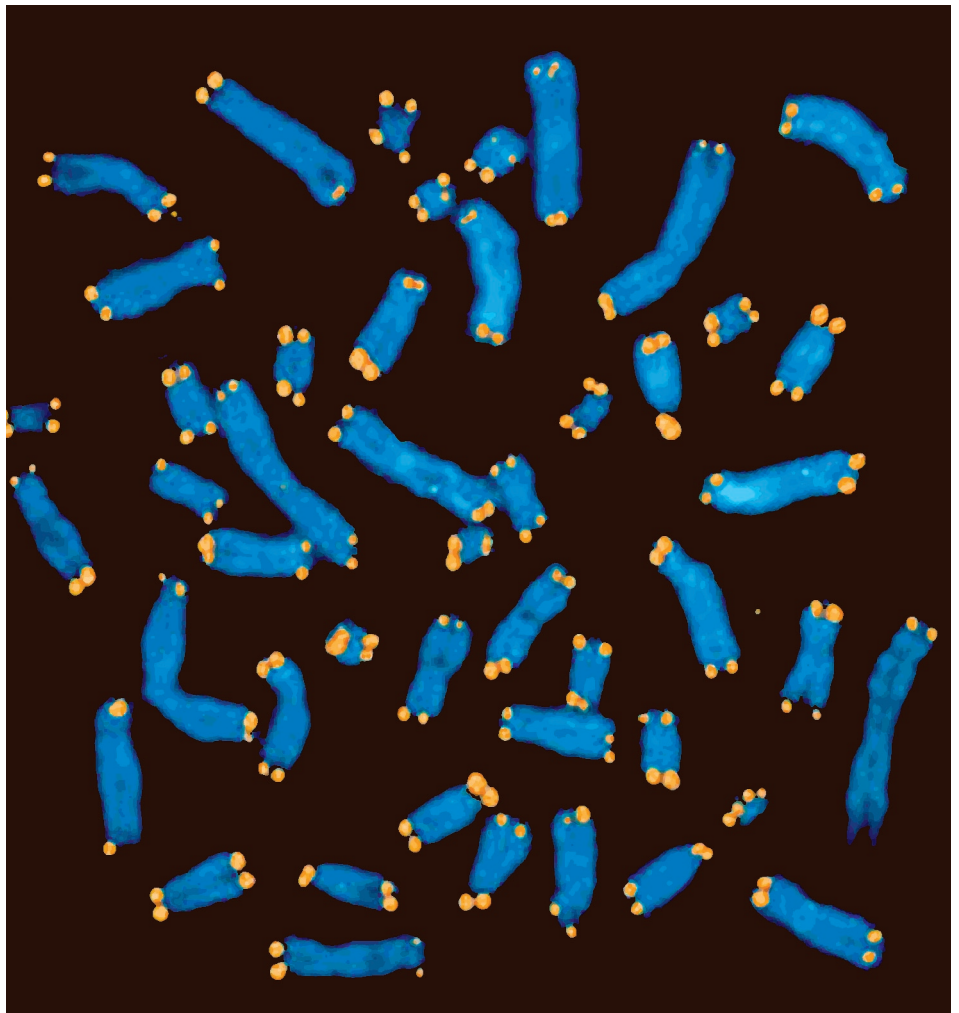
Testosterontherapie:
Keine erhöhten Inzidenzen bei Prostatakrebs und kardiovaskulären Ereignissen

Urologie

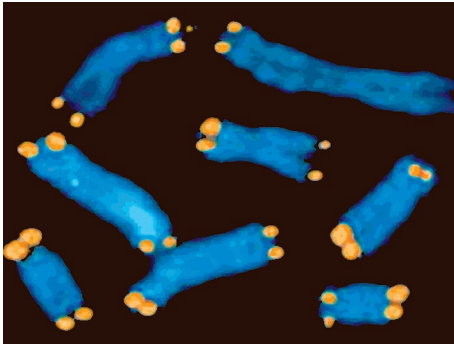
Fast-Track-Chirurgie auf der Überholspur?

Mit Recht an Ihrer Seite:

Praktisches Arbeitsrecht für Urologen – Teil II



Anzeige



URO-ONKOLOGIE

76-83 Genetische Evolution des tödlichen, metastasierenden Prostatakarzinoms

Lokalisierter Prostatakrebs:
Präoperative Risikostratifizierung bei postoperativ negativem Pathologiebefund bedeutsam?

PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor
Nivolumab in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC)

Biologische Variabilität des PSA-Wertes:
Welches Risiko bergen Abweichungen bei wiederholten PSA-Bestimmungen?

Hochrisiko-Prostatakrebs:
Ultrasensitiver PSA-Wert nach Prostatektomie als Indikator für notwendige Strahlentherapie

Marker-Panel für die Prostatakrebs-Detektion im Urin mit Einzelzell-Sensitivität

4-Kallikrein-Panel zur Prädiktion hochgradiger Prostatakarzinome in Biopsien

Strahlentherapie plus Androgendeprivationstherapie (ADT) nach radikaler Prostatektomie (RP):
Beeinflusst die Dauer der ADT das Ergebnis?

Verkürzte Telomere in Prostata-Stromazellen mit Prostatakrebsrisiko assoziiert

Hochrisiko-Prostatakrebs:
Senkt Aspirin bei Strahlentherapie nach Prostatektomie das Rezidivrisiko?

Selen-Supplementierung bei Prostatakrebs:
Auswirkung auf krankheitsbedingte Mortalität?

UROLOGIE

84-87 Fast-Track-Chirurgie auf der Überholspur?

Holmium-Laser-Enukleation oder photoselektive Vaporisation der Prostata bei chronischem Harnverhalt

Sexuelle Auswirkungen der BPH-bedingten Thulium-Laser-Enukleation der Prostata

Kalkherde in der Prostata und Sexualstörungen bei Männern mit CP/CPPS

ANDROLOGIE

90-93 Effekt von Testosteron auf zentralen Blutdruck durch Lebensstil-Intervention bei übergewichtigen/adipösen Männern

Testosterontherapie:
Keine erhöhten Inzidenzen bei Prostatakrebs und kardiovaskulären Ereignissen

Kurzinterview
Therapie des Hypogonadismus:
"RHYME – eine der wichtigsten Studien"

Sexualfunktion unter Testosteronausgleich:
Einfluss des CAG-Polymorphismus im AR-Gen

Medizinrecht

88-89 Ärztliche Leitlinien und juristischer Haftungsmaßstab

Mit Recht an Ihrer Seite

94-95 Praktisches Arbeitsrecht für Urologen – Teil II

Pharmaforum / Meldungen

95-99 Blasenkrebs – oft ein Zufallsbefund

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC):
Individuelles Therapiemanagement und alternative Dosierungsoptionen

Behandlung bei Prostatakrebs: OP, Bestrahlung oder Brachytherapie? Radioonkologen empfehlen, über Nebenwirkungen intensiv aufzuklären

Neue Diagnose-Methode ermöglicht Prostatatumoren besser zu erkennen

Gräserpollenextrakt erfolgreich bei Chronic Pelvic Pain Syndrom

G-BA bestätigt beträchtlichen Zusatznutzen für Enzalutamid

TURP-Fibel als DOWNLOAD

Androgenrezeptorforschung: Astellas Pharma stiftet Research Grant 2015

Impressum

99

Genetische Evolution des tödlichen, metastasierenden Prostatakarzinoms

Die Ausbreitung einer Krebserkrankung unterliegt einem ständigen Selektions- und Evolutionsprozess der Tumorzellen, der zur Entstehung von multiplen, konkurrierenden Subklonen innerhalb eines Tumors und zur Ausbildung von Metastasen führt. Trotz der enormen klinischen Relevanz ist bisher wenig über die molekularen Grundlagen der Metastasierung von Tumorzellen bekannt. Die gängige Vorstellung, dass jede Metastase ihren Ursprung in einer einzelnen Zelle (Zellklon) innerhalb des Primärtumors hat, wird durch jüngste Tiermodellexperimente in Frage gestellt, welche auf weit komplexere Mechanismen der Metastasierung (polyklonaler Ursprung von Metastasen) hinweisen.

In einer Studie von Gundem et al. (2015) wurden von zehn Patienten, die an einem kastrationsrefraktären Prostatakarzinom gestorben sind, verschiedene Metastasen und die Primärtumoren mittels Gesamtgenomsequenzierung analysiert. Die bioinformatische Analyse der subklonalen Architektur aller untersuchten Metastasen eines Patienten ermöglichte erstmals die detailgenaue Identifizierung der Metastasierungsmuster. Hierbei konnte erstaunlicherweise eine häufige Metastasierung zwischen verschiedenen Metastasen, entweder als Streuung einer Metastase in andere Bereiche (Tochtermetastasen) oder als Austausch (Kommunikation) von multiplen Tumorklonen zwischen Metastasen, aufgezeigt werden. Die Ergebnisse der Studie erklären in hoher Detaildichte die komplexen Muster der metastatischen Tumorausbreitung und erweitern unser Verständnis von der Entstehung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

Kommentar

Die Studie untermauert erstmals unser Verständnis der metastatischen Ausbreitung von Prostatakarzinomzellen mit detaillierten genomischen Daten. Der Grund, warum aus gesunden Zellen Tumorzellen werden und diese die Fähigkeit zur

Metastasierung erlangen, sind genetische Veränderungen wie z.B. Mutationen oder strukturelle Genveränderungen, welche den Zellen einen Selektionsvorteil verschaffen. Tumorentstehung und Metastasierung können also mit den Gesetzen der Evolution beschrieben werden. Hierbei handelt es sich um ein Zusammenspiel von Zufall (eine Mutation entsteht) und Selektion (die Zelle hat in der aktuellen Situation einen Wachstumsvorteil durch die Mutation). Innerhalb eines Organs oder Tumors unterliegt jede einzelne Zelle wiederum diesen Gesetzen, so dass innerhalb einer Zellpopulation wiederum zahlreiche Subgruppen mit unterschiedlichen genetischen Veränderungen entstehen können (Klone).

Im Prinzip bestanden bisher zwei verschiedene Modelle der metastatischen Ausbreitung beim Prostatakarzinom. Allen Modellen ist gemeinsam, dass die Zellen zunächst die Fähigkeiten zur Metastasierung „erwerben“ müssen.

So müssen z.B. Tumorzellen zunächst aus dem natürlichen Zellverband ausbrechen können und als Einzelzelle durch die Gefäßwände von Lymph- oder Blutgefäßen aktiv in die Blutbahn gelangen, hier überleben und dann wieder durch die Gefäßwand in die neuen Organe immigrieren, sich hier an das neue Organmilieu anpassen, sich teilen, einen neuen Zellverband gründen, und die entsprechende Infrastruktur einer Metastase, wie Blutgefäße und Zellarchitektur, aufbauen. Wir gehen heute davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit der Entstehung genetischer Veränderungen, die eine Zelle metastasieren lassen, mit der Anzahl der Tumorzellen steigt.

Das sequenzielle Modell der Metastasierung geht davon aus, dass sich, ähnlich wie beim Hodentumor, die Metastasierung von einer Stufe zur nächsten „springt“, also z.B. vom Primärtumor in einen Lymphknoten, dann in den Nächsten, usw. In den Lymphknoten reift die Metastase dann weiter, akquiriert weitere Mutationen, so dass sie die Fähigkeit,

in Knochen oder die Organe zu metastasieren, erst im Lymphknoten erlernt, was auch die Rationale für eine möglichst ausgedehnte Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom darstellt.

Dem gegenüber steht das Modell der parallelen lymphogenen- und hämatogenen Aussaat, welches beschreibt, dass hämatogene Metastasen unabhängig bzw. nicht über den Schritt der lymphogenen Metastasierung entstehen können. Die Konsequenz dieses Modells wäre, dass mittels Lymphadenektomie eine parallele hämatogene Metastasierung nicht unbedingt zu beeinflussen wäre, die Entfernung des Primärtumors jedoch sehr wichtig ist.

Die Daten der vorgestellten Studie zeigen nun eindeutig, dass bei einem hohen Anteil der untersuchten Metastasen eine sogenannte polyklonale Metastasierung vorliegt, das heißt, dass die jeweiligen Metastasen nicht einen gemeinsamen Ursprung in einem einzelnen Tumorzellklon haben. Das lässt darauf schließen, dass mehrere Zellklone innerhalb des Primärtumors für eine Metastasierung verantwortlich sind und vor allen Dingen, dass metastatische Zellen zwischen einzelnen Metastasen ausgetauscht werden bzw. einzelne Metastasen den Ursprung für weitere Tochtermetastasen darstellen.

Es konnte z.B. bei einzelnen Patienten gezeigt werden, dass der Primärtumor zunächst in die Lymphbahn, von hier aus in einen Knochen und dann in andere Knochen metastasiert ist, aber parallel auch eine direkte Aussaat von der Prostata in Knochen stattgefunden hat und sogar Metastasen zurück in die Prostata metastasieren.

Bedeutung für den klinischen Alltag

Aus unserer Sicht haben die vorgestellten Daten eine sehr hohe klinische Bedeutung. Die Daten unterstreichen deutlich den Stellenwert der Tumorzellreduktion bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom, im Sinne einer ausgedehnten Lymphaden-

ektomie sowie auch der Entfernung des Primärtumors. Ferner unterstreichen sie die Rationale der SEAL-Studie, bei der wir aktuell den onkologischen Stellenwert einer ausgedehnten pelvinen Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie untersuchen. Den Effekt der Tumorzellenreduktion beim oligometastatischen Prostatakarzinom wird derzeit in der multizentrischen prospektiven randomisierten g-RAMPP-Studie zur Evaluierung des Effektes der medikamentösen Standardtherapie mit oder ohne radikale Prostatektomie bei Patienten mit einem begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom untersucht (maximal drei solitäre Metastasen). Ziel der Studie ist die Beantwortung der Frage, ob der Krankheitsverlauf von Patienten mit einer begrenzten ossären Metastasierung durch die radikale Prostatektomie günstig beeinflusst werden kann. Weiterhin soll der Einfluss der radikalen Prostatektomie auf die Lebensqualität erhoben werden.

Weiterhin haben die beschriebenen Daten große Bedeutung für das medikamentöse Management von metastatischen Prostatakarzinompatienten, da davon auszugehen ist, dass sich innerhalb der Metastasen selbst, sowie zwischen den Metastasen große Heterogenität besteht, welche die Effektivität einer systemischen Therapie, die gegen einen gemeinsamen – in allen Metastasen vorkommenden – Mechanismus gerichtet ist, in Frage stellt.

Effektiv kann eine solche Therapie aufgrund der beschriebenen Daten nur sein, wenn tatsächlich alle metastatischen Klone, welche in den Metastasen vorhanden sind, vor der Initiierung einer Therapie molekularbiologisch untersucht werden, was aber aus praktischen Gründen wahrscheinlich nie möglich sein wird. Die Untersuchung einer einzigen Läsion (z.B. der aggressivste Herd im Bereich des Prostatektomiepräparates) wird uns nicht helfen, den gemeinsamen Nenner aller Metastasen zu finden, da wie in den Daten der vorgestellten Studie beschrieben, häufig eine polyklonale Aussaat besteht. Große Hoffnung setzen wir hier in die Technik der „Liquid Biopsy“ welche die Analyse von im Blut zirkulierender Tumor-DNA erlaubt. Hier untersuchen wir derzeit in der Europäischen, multizentri-

schen CTC-SCAN Studie die Wertigkeit verschiedener Methoden zur Detektion zirkulierender Tumorzellen bei Prostatakarzinompatienten (European Commission: Research & Innovation). Diese polyklonale Metastasierung fordert auch das Konzept der fokalen Therapie heraus, die zum Ziel hat, den aggressivsten Herd (Klon) eines Prostatakarzinoms zu therapieren. Aus unserer Sicht besteht dieser Widerspruch jedoch nur vordergründig, da das Ziel der fokalen Therapie nicht die Tumorheilung, sondern nur die Reduzierung von Tumormassen sein kann, um den Tumor in ein chronisches Stadium zu überführen bzw. zu halten.

Unsere derzeitige Vorstellung der Entstehung des Prostatakarzinoms, welche auch von den Daten der hier beschriebenen Studie unterstützt wird, ist, dass das Prostatakarzinom einer Stochastik unterliegt. Aus Autopsie-Studien wissen wir, dass praktisch jeder Mann, wenn er nur alt genug wird, ein Prostatakarzinom entwickelt. Die molekularen Mechanismen hierfür sind hauptsächlich mit der Einwirkung des Testosterons auf die Prostatazellen zu erklären. Hierdurch kommt es durch das immer wiederkehrende Ablesen von androgen regulierten Genen durch Testosteroneinwirkung zu genetischen Brüchen, welche dann die Zellen sensibel für weitere genetische Veränderungen (genetische Instabilität) und letztendlich zur Tumorentstehung machen.

Dieser Prozess untersteht einer stochastischen Gesetzmäßigkeit und das Risiko einen zweiten, dritten oder sogar vierten Prostatakrebs unabhängig zu entwickeln, steigt mit dem Alter an, so dass man sich die alternde Prostata im Prinzip als genetisch verschlissenes Organ vorstellen kann, welches an vielen unabhängigen Stellen kleine Tumoren entwickelt.

Wie wir auch wissen, ist wahrscheinlich die überwiegende Anzahl von Prostatakarzinomen zeitlebens klinisch indolent. Die Tumorzellen unterliegen jedoch wieder der gleichen stochastischen Gesetzmäßigkeit wie die gesunden Zellen, und es besteht mit der Zeit das Risiko, dass auch diese Zellen wieder sekundäre oder tertiäre genetische Veränderungen akkumulieren, welche dann zu einer Metastasierung führen können.

Die fokale Therapie reduziert nun die Anzahl der Tumorzellen und damit die Wahrscheinlichkeit, dass eine Zelle zu einem metastatischen Klon entartet. Aufgrund der heute bestehenden Daten können wir davon ausgehen, dass die Wahrscheinlichkeit einer metastatischen Entartung linear mit der Anzahl der eliminierten Zellen gesenkt werden kann. Das bedeutet: Wenn wir mit der fokalen Therapie die Anzahl der Tumorzellen in einem Tumorfokus um den Faktor 1000 verringert haben, so haben wir auch das Risiko für eine weitere metastatische Entartung um den Faktor 1000 verringert.

Zusammengefasst fügen die Daten von Gudem G, et. al. ein weiteres wichtiges Puzzleteil zu unserem molekularen Verständnis der Prostatakarzinomentstehung und -ausbreitung hinzu. Sie bestärken uns klinisch in unserem täglichen Handeln, bei Tumoren mit einem hohen Metastierungspotenzial, eine möglichst ausgedehnte Tumorzellenreduktion mittels Entfernung des Primärtumors der Lymphknoten und auch die lokale oder systemische Therapie von Metastasen (multimodales Therapiekonzept) durchzuführen. Bei low-risk Tumoren, welche kein akutes Metastierungspotenzial aufweisen – dieses jedoch aufgrund des stochastischen Modells in der Zukunft akkumulieren können – bestärken uns die Daten, abhängig vom Lebensalter und konkurrierender Begleiterkrankungen eine engmaschige Kontrolle (Active Surveillance) durchzuführen oder das Risiko für einen Tumorprogress durch Reduzierung der Primärtumormasse durch fokale Therapie zu senken. ◀

Verfasser: Prof. Dr. med. Thorsten Schlomm, Hamburg.

Quelle: Gudem G, et. al. 2015. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*, 520:353-357.



Prof. Dr. med.
Thorsten Schlomm,
Martini-Klinik
am UKE GmbH,
Martinistraße 52,
20246 Hamburg

Lokalisierter Prostatakrebs

Präoperative Risikostratifizierung bei postoperativ negativem Pathologiebefund bedeutsam?

Nachdem Männer das Angebot zum PSA-Test als Screening auf Prostatakrebs vermehrt wahrnehmen, hat die Entdeckung klinisch nicht signifikanter Tumore signifikant zugenommen. Dennoch entschließt sich ein Großteil der Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs zu definitiver Behandlung mittels radikaler Prostatektomie. Bei ihnen werden in ca. 30 % der Fälle bei der pathologischen Untersuchung des resezierten Gewebes Merkmale einer aggressiven Krankheit vorgefunden. Diesbezüglich wurde analysiert, inwieweit solche Befunde für das onkologische Krankheitsergebnis relevant sind.

Für die Analyse standen Daten einer 2 660 Patienten umfassenden Kohorte zur Verfügung. Alle Männer (medianes Alter: 68 Jahre) hatten sich unmittelbar nach Diagnosestellung der radikalen Prostatektomie unterzogen. Anhand der D'Amico-Kriterien war ihre Krankheit in 1 102 Fällen als mit niedrigem, in 1 086 Fällen als mit intermediärem und in 472 Fällen als mit hohem Risiko behaftet kategorisiert worden. Der PSA-Spiegel betrug

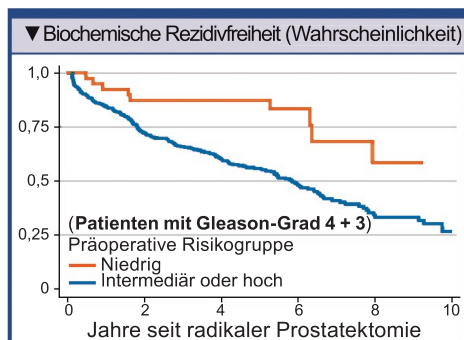
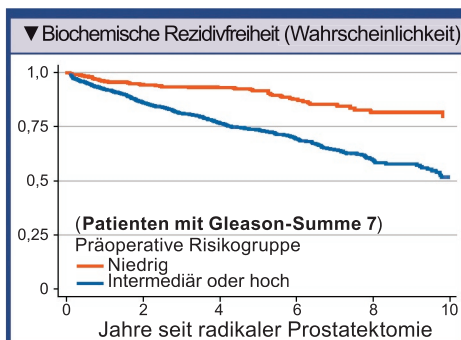
im Gesamtkollektiv median 5,3 ng/ml. Es wurden median acht Biopsiestanzen gemacht, von denen median zwei positiv waren. Die klinisch-pathologischen Merkmale sind in der **Tabelle** gesondert nach Risikokategorien aufgelistet.

Nach der radikalen Prostatektomie wurde die Krankheit bei 797 Patienten hochgestuft – davon 683 von der Gleason-Summe ≤ 6 auf 7. Bei 12 Patienten erfolgte die Hochstufung von Gleason-Summe ≤ 6 auf ≥ 8 .

Tabelle: Klinisch-pathologische Merkmale gesondert nach Risikogruppen

Risikogruppe	Niedrig (n=1102)	Intermediär (n=1086)	Hoch (n=472)
Alter bei Operation (Jahre)	67 (63–72)	68 (62–74)	70 (65–75)
PSA-Spiegel (ng/ml)	4,7 (3,5–6,3)	5,6 (4,2–8,3)	6,6 (4,8–11,9)
Zahl der Biopsiestanzen	7 (3–12)	8 (5–12)	9 (6–12)
Positive Biopsiestanzen	2 (1–3)	3 (2–5)	4 (2–6)
Biopsie Gleason-Summe (%)			
≤6	1102 (100)	165 (15)	65 (14)
7	–	921 (85)	144 (31)
≥8	–	–	263 (56)
Post-OP Gleason-Summe (%)			
≤6	556 (50)	127 (12)	36 (7,6)
7	538 (49)	905 (83)	254 (54)
≥8	8 (0,7)	54 (5,0)	182 (39)
EKA (%)	181 (16)	444 (41)	312 (66)
SBI (%)	12 (1,1)	90 (8,3)	106 (22)
LKI (%)	7 (0,7)	73 (6,9)	106 (23)
Positive Schnittränder (%)	116 (11)	184 (17)	127 (27)

EKA = Extrakapsuläre Ausbreitung; SBI = Samenbläscheninvasion; LKI = Lymphknoteninvasion



Patienten mit negativen pathologischen Merkmalen hatten ein erheblich geringeres Risiko für biochemisches Rezidiv, wenn sie präoperativ als Niedrigrisiko-Patienten eingestuft worden waren.

Die Autoren stellen den prädiktiven Wert negativer pathologischer Merkmale als Endpunkt für die Ausrichtung der Therapieentscheidung bei Niedrigrisiko-Prostatakrebs in Frage. Andererseits wird vermerkt, dass biochemisches Rezidiv im Grunde kein, dem Prostatakrebs-spezifischen Überleben gleichzusetzendes, Surrogat für das onkologische Krankheitsergebnis sei.

Der Anteil an Patienten mit extrakapsulärer Tumorausbreitung, Samenbläscheninvasion, Lymphknoteninvasion und positiven Schnitträndern in den Risikogruppen ist in der **Tabelle** zusammengefasst.

Bei dem pathologischen Gleason-Grad 7 betrug das Risiko für biochemisches Rezidiv (BCR) innerhalb von fünf Jahren im Gesamtkollektiv 21 %. Allerdings waren die Raten in den Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem D'Amico-Risiko 8 %, 22 % bzw. 40 % (**Abb. 1**). Bei Vorliegen des pathologischen Gleason Score 4 + 3 betrug das Risiko eines BCR über fünf Jahre insgesamt 41 %. Allerdings hatten präoperativ mit Niedrigrisiko eingestufte Männer nur ein 13 %iges BCR-Risiko, während das Risiko derjenigen mit intermediärer Krankheit 41 % und das bei Patienten mit Hochrisiko-Krankheit 51 % betrug (**Abb. 2**).

Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von fünf Jahren ein BCR zu erleiden, betrug bei Patienten mit präoperativer Niedrigrisiko-Krankheit, deren Stadium oder Tumorgad bei der Pathologie nicht hochgestuft worden war, etwa 5 %. Bei Hochstufung der Niedrigrisiko-Patienten erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit von 5 % auf 7 %. *Red. ◀*

Imnadze M, Sjöberg DD, Vickers AJ, 2015. Adverse pathologic features at radical prostatectomy: effect of preoperative risk on oncologic outcomes. Eur Urol <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.03.044>

PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor

Nivolumab in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC)

Das Verständnis verschiedener Mechanismen, die in der Pathogenese des RCC eine Rolle spielen, hat zur Entwicklung von Therapiemechanismen wie der Inhibition der Signalwege über den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) oder der des mammalian target of rapamycin (mTOR)-Signalwegs mit dem Zugewinn progressionsfreier Lebenszeit geführt. Aktuell wurde über die Ergebnisse einer Phase-II-Studie zur Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Sicherheit des PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitors Nivolumab in der Behandlung des mRCC berichtet [1].

Nivolumab ist ein vollständig humanes Immunglobulin G4. Es wirkt als Programmed Death-1 (PD-1)-Immun-Checkpoint-Inhibitor, durch den die Bindung des PD-Ligand-1 an PD-1 selektiv blockiert wird. Dadurch lässt sich die Immunaktivität der T-Zellen wiederherstellen.

In der verblindeten, randomisierten, multinationalen Phase-II-Studie wurden in 39 Zentren insgesamt 168 Patienten randomisiert dreiwöchentlich mit 0,3 mg/kg (Arm 1, n=60), 2 mg/kg (Arm 2, n=54) und 10 mg/kg (Arm 3, n=54) Nivolumab behandelt. Als primärer Endpunkt wurde der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) über die drei Dosierungsarme herangezogen. Sekundär wurden die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, das Gesamtüberleben sowie Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse verglichen.

Die objektive Ansprechrates in den Armen 1–3 betrug 20 %, 22 % bzw. 20 %. Das jeweilige Ansprechen trat nach median 2,8, 3,0 bzw. 2,8 Monaten ein. In den Armen mit 0,3 und 2 mg/kg Nivolumab wurde die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Im Arm 3 betrug sie 22,3 Monate.

Das PFS für die Behandlungsarme 1–3 betrug median 2,7, 4,0 bzw. 4,2 Monate (Abb. 1). Diesbezüglich konnte keine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung ermittelt werden.

Das Gesamtüberleben in den Behandlungsarmen 1–3 erreichte median 18,2 Monate, 25,2 Monate bzw. 24,7 Monate. Gesondert nach den Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikogruppen günstig, intermediär und schlecht ergaben sich deutliche Unterschiede des Gesamtüberlebens (Abb. 2).

Ein deutlich längeres Gesamtüberleben wurde auch für Patienten mit einer gegenüber denen mit mehr als einer vorausgegangenen Therapie registriert.

Nivolumab bewies bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) in allen drei untersuchten Dosierungsarmen (0,3 mg/kg, 2 mg/kg und 10 mg/kg) antitumöröse Aktivität. Dabei wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt.

Die Ergebnisse der Dosisbereichsstudie in Verbindung mit denen einer großen Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei verschiedenen Krebsentitäten [2] weisen 3 mg/kg Nivolumab alle zwei Wochen als günstige Wahl für nachfolgende Studien aus. Diesbezüglich läuft zurzeit u.a. eine Vergleichsstudie zwischen Nivolumab und Everolimus bei mit antiangiogenetischer Therapie vorbehandelten mRCC-Patienten. Darin ist Gesamtüberleben der primäre Endpunkt.

Es wurden Sicherheitsdaten für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Nivolumab erhalten hatten (n=167), erfasst. In der Gesamtkohorte erlitten 122 Patienten (73 %) behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse irgendeines Grades. Diese verteilten sich auf die Behandlungsarme 1–3 wie folgt: 75 %, 67 % bzw. 78 %. In 19 Fällen (11 %) traten Grad 3/4-Ereignisse auf (4, 5 %, 17 % bzw. 13 %).

Von den behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen trat Fatigue am häufigsten auf. In den Dosierungsarmen 1–3 betraf es 24 %, 22 % bzw. 35 % der Patienten. In keinem Arm trat Pneumonitis der Grade 3 oder 4 auf. Die Rate unerwünschter Ereignisse in den Dosierungsarmen 1–3, die zur Nichtfortsetzung der Therapie führten, betrugen 2 %, 11 % bzw. 7 %. Darunter waren kardiale, endokrine, neuronale, respiratorische und thorakale Affektionen. Behandlungsbedingte Todesfälle wurden nicht registriert.

Red. ◀

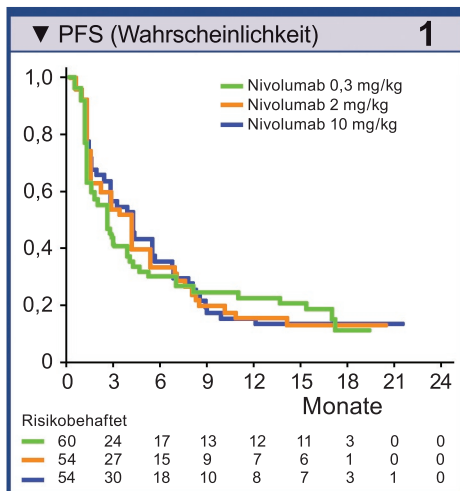


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) in den drei Dosierungsarmen

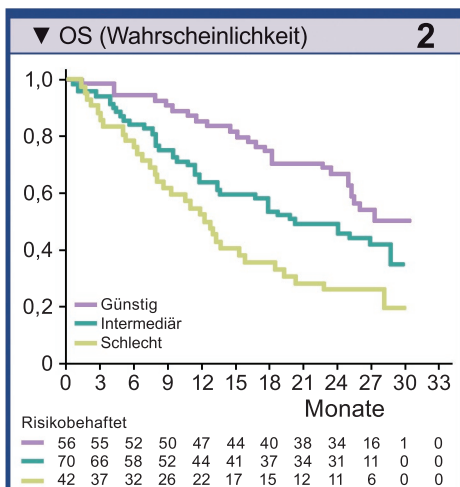


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) der Patientengruppen in den MSKCC-Risikogruppen.

[1] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. 2015. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 33: 1430-1437.

[2] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. 2012. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 366:2443-2454.

Biologische Variabilität des PSA-Wertes Welches Risiko bergen Abweichungen bei wiederholten PSA-Bestimmungen?

Mit Daten von Teilnehmern der Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian Trial (PLCO)-Studie, die initial einen normalen PSA-Spiegel (<4 ng/ml) aufgewiesen hatten, wurde analysiert, welchen Schwankungen der PSA-Wert unterliegt, und inwieweit ansteigendes PSA mit Prostatakrebs im Zusammenhang steht.

Die Analyse basiert auf den Daten der Männer im Interventionsarm der PLCO-Studie, von denen aus einem Zweijahreszeitraum zwei PSA-Testergebnisse vorlagen und deren erster Wert <4 ng/ml betrug.

Der zeitliche Abstand zwischen der ersten und zweiten PSA-Bestimmung betrug median 344 Tage. Der Baseline-PSA-Spiegel stand mit dem Alter signifikant im Zusammenhang und korrelierte deutlich negativ mit dem BMI. Die Variation der beiden Testergebnisse betrug median 3,4 % (Interquartilbereich -15 % bis +26 %). Somit lag das Ergebnis der zweiten Bestimmung bei einem Viertel der Männer um 15 %

niedriger als bei der ersten Messung und bei einem Viertel 26 % höher.

Veränderungen des PSA-Werts standen mit dem Zeitabstand zwischen der ersten und zweiten Bestimmung nicht signifikant im Zusammenhang. Bezüglich der Gesamtabweichung veränderte sich der PSA-Wert positiv oder negativ um durchschnittlich 18 %. In der multivariaten Analyse war höheres Alter signifikant mit höheren Abweichungen zwischen beiden Messungen assoziiert.

Veränderungen des PSA-Spiegels standen nicht mit einem höheren Gleason-Grad in Verbindung. Im Vergleich zu Männern mit gleichbleibendem oder erniedrigtem

Mit der Zeit ansteigende PSA-Spiegel sind zwar mit erhöhtem Prostatakrebs-Risiko assoziiert, stehen aber nicht mit aggressiveren Tumoren im Zusammenhang.

Relativ niedrige PSA-Werte sind für sich kein guter Indikator für Prostatakrebsrisiko, da sie nicht hilfreich sind, aggressive von indolenten Tumoren unterscheiden zu können.

PSA-Wert hatten Männer mit einem um ≥ 50 % erhöhten PSA-Wert das 4,2-fache Risiko der Diagnose eines Herdes mit Gleason-Grad ≤ 5 , das 2,0-fache Risiko für ein Karzinom mit dem Gleason Score ≥ 6 bis <8 und das 2,5-fache Risiko für ein Karzinom mit Gleason Score ≥ 8 . Red. ◀

Boniol M, Autier P, Perrin P, Boyle P, 2015. Variation of prostate-specific antigen value in men of high-grade prostate cancer: analysis of the Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial study. *Urology* 85:1117-1122.

Hochrisiko-Prostatakrebs Ultrasensitiver PSA-Wert nach Prostatektomie als Indikator für notwendige Strahlentherapie

Die Nachweisgrenzen ultrasensitiver Prostata-spezifisches Antigen (uPSA)-Assays sind erheblich gesunken, so dass aktuell die praktische Anwendung der uPSA-Werte zur Debatte steht. Diesbezüglich wurde bei Hochrisiko-Patienten die Eignung des uPSA-Werts als Prädiktor eines biochemischen Rezidivs (BCR) nach radikaler Prostatektomie mit der konventioneller Risikofaktoren verglichen.

Retrospektiv wurden 247 Hochrisiko-Patienten identifiziert, von denen 79 % positive Schnittränder und 56 % extraprostatistische Tumorausbreitung aufwiesen. Postoperativ war während des Follow-up von median 44 Monaten nach median 3,0, 7,2, 12,1, 18,6 und 23,9 Monaten PSA bestimmt worden.

Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne BCR (definiert als $\geq 0,2$ ng/ml) betrug 54 %. Wenn kein postoperativer uPSA-Wert höher als 0,01 ng/ml lag, kam es nur in 50 % der Fälle letztlich dennoch zum BCR. Bei einem uPSA von 0,02 ng/ml waren es schon 75 % und bei 0,03 ng/ml 98 %.

Lag der erste postoperative uPSA-Wert unter 0,03 ng/ml betrug die 5-Jahresrate der BCR-Freiheit 65 % gegenüber nur 10 %

bei $\geq 0,03$ ng/ml. In der univariaten Analyse waren neben uPSA weitere klassische Risikofaktoren (Gleason-Grad, T-Stadium, präoperativer PSA-Wert, und Schnittrand-Status) Prädiktoren für BCR. Die Zeit bis zum Rezidiv betrug bei uPSA $\geq 0,03$ ng/ml median fünf Monate, bei einem Gleason Score ≥ 8 median 31 Monate, bei extraprostatistischer Tumorausbreitung median 36 Monate und bei einem präoperativen PSA ≥ 10 ng/ml median 31 Monate.

In der multivariaten Analyse waren postoperatives uPSA $\geq 0,03$ ng/ml, Gleason-Grad und T-Stadium unabhängige Prädiktoren eines BCR. Ein Wert $\geq 0,03$ ng/ml bei der ersten postoperativen Bestimmung war bei weitem der prominenteste Risikofaktor für BCR (Hazard Ratio, 8,5; $p < 0,0001$).

Ein mit ultrasensitivem PSA-Test ermittelter PSA-Wert $\geq 0,03$ ng/ml ist ein unabhängiger Faktor für biochemisches Rezidiv.

Mit dem uPSA-Wert lässt sich ein BCR präziser vorhersagen als mit den traditionellen Risikofaktoren, so dass sich insbesondere für die fristgerechte Entscheidung zur Salvage-Strahlentherapie eine längere Vorlaufzeit ergibt.

Bei Anwendung des uPSA-Schwellenwerts von $\geq 0,03$ ng/ml hätten lediglich 24 % der Patienten fünf Jahre BCR-frei überlebt, während es nach der konventionellen BCR-Definition (PSA $\geq 0,2$ ng/ml) 54 % waren. Daraus resultierte der Vorteil einer Vorlaufzeit für den Beginn der notwendigen postoperativen Strahlentherapie von durchschnittlich 24 Monaten (median 18, Bereich: 1-95 Monate). Red. ◀

Kang JJ, Reiter RE, Steinberg ML, King CR, 2015. Ultrasensitive prostate specific antigen after prostatectomy reliably identifies patients requiring postoperative radiotherapy. *J Urol* 193:1532-1538.

Marker-Panel für die Prostatakrebs-Detektion im Urin mit Einzelzell-Sensitivität

Bei Prostatabiopsien aufgrund erhöhter PSA-Spiegel wird in mehr als der Hälfte aller Fälle bei der Biopsie kein Prostatakrebs (PCa) nachgewiesen. Ursächlich ist in erster Linie die unzulängliche Spezifität des PSA-Tests. Das bestärkt Bemühungen, alternative, präzisere Assays zur Entdeckung von PCa im Urin (PCA3, TMPRSS2-ERG) oder Blut (Prostate Health Index, Vier-Kallikrein-Score) zu entwickeln. Aktuell wurde ein neues Urin-PCa-Marker-Panel (UCMP) zur sensitiven Entdeckung von PCa-Zellen im Urin beschrieben.

Aus dem Urin von Patienten nach digitaler rektaler Untersuchung (DRU) wurden Zellen auf einer durchsichtigen Filtermembran aufgefangen und diese zur direkten mikroskopischen sowie immunhistochemischen Untersuchung auf einen speziell lichtstreuend behandelten Objektträger gebracht. Mit monoklonalen Mausantikörpern wurden Prostata-Epithelzellen anhand der PSA- oder Prostein-Expression identifiziert und mit ERG und Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase (AMACR) auf Tumorzellen getestet.

Die Spezifität der Methode beruht entscheidend auf der Sensitivität, mit der Zellen aufgefangen werden. Dem wurde durch

Optimierung der Sensitivität für Einzelzellgewinnung und Downstreamanalysen durch Spiking von gereinigtem Kontrollurin mit einer bekannten Anzahl kultivierter Prostatakrebszellen Rechnung getragen.

Zur Evaluierung des UCMP-Tests dienten 63 post-DRU-Urinproben, die prospektiv von Patienten vor einer diagnostischen Prostatabiopsie, gesammelt worden waren. Hiervon konnten 57 Proben auf PCA-Marker (ERG, AMACR) und Prostataepithelzell-Marker analysiert werden. Die im UCMP-Test positiven Proben wurden mit den verblindeten Ergebnissen der Biopsie verglichen. Dabei erreichte der Test eine Sensitivität von 64 % (16 positive UCMP von 25 positiven Biopsien) und eine Spe-

Der UCMP-Assay wurde für die Detektion minimaler zellulärer Bestandteile aus Urinproben zur Entdeckung von Krebszellen optimiert. Als wesentlicher Vorteil des leicht in den Routinebetrieb eines Pathologie-Labors zu integrierenden Tests wird insbesondere das Erkennen falsch negativer Biopsien hervorgehoben. Andererseits sind bei Nichtfreisetzen von Krebszellen in den Urin nach einer DRU falsch negative UCMP-Ergebnisse vorprogrammiert.

zifität von 68,8 % (22 negative UCMP von 32 negativen Biopsien). Diese Werte entsprechen in etwa denen, die bei den für post-DRU-Urin entwickelten PCA3- und TMPRSS2-ERG-Assays ermittelt worden sind. Eine Anwendung bei Patienten, die nach negativer Biopsie zur Rebiopsie anstehen, ist somit denkbar. *Red. ◀*

Nickens KP, Ali A, Scoggins T, et al. 2015. Prostate cancer marker panel with single cell sensitivity in urine. *Prostate* 75:969-975.

4-Kallikrein-Panel zur Prädiktion hochgradiger Prostatakarzinome in Biopsien

Einem erhöhten PSA-Wert liegt aufgrund der unzureichenden Spezifität des Markers nur in einer Minderheit der Fälle ein hochgradiges Prostatakarzinom (PCa) zugrunde. Inwieweit sich die Prädiktion hochgradiger PCa anhand eines statistischen Modells auf der Basis von vier Kallikreinen (Gesamt-PSA [tPSA], freies PCA [fPCA], intaktes PCA und humane Kallikrein-verwandte Peptidase 2) verbessern lässt, wurde untersucht.

Bei 749 aufgrund eines PSA-Spiegels $\geq 3,0$ ng/ml, des prozentualen fPSA (%fPSA) ≤ 20 % oder einer auffälligen digitalen rektalen Untersuchung biopsierten Männern wurde in 293 Fällen (39 %) Prostatakrebs entdeckt – davon 156 (21 %) hochgradige Karzinome (Gleason-Grad ≥ 7). Das %fPSA lag bei median 17 (Interquartilbereich 13-22). Es diente als Kriterium für die Biopsie.

Männer mit und ohne Indizien für hochgradigen Krebs wurden durch eine Area under the curve (AUC) von 0,777 in der ROC-Analyse unterschieden. Beim Basismodell mit Alter und PSA-Wert waren es nur 0,720. Durch Einbeziehung des Er-

gebnisses der digitalen rektalen Untersuchung in ein Modell mit Alter und vier Kallikrein-Markern erhöht sich die AUC nicht signifikant.

In einer Modellrechnung hätten sich bei Festlegung eines 8 %igen Risikos zur Biopsie von 1 000 Männern, bei denen eine Biopsie klinisch indiziert ist, nach dem 4-Kallikrein-Modell 764 der Prozedur unterzogen. Dabei wären 195 von 208 hochgradigen PCa gefunden worden. Die Diagnose der restlichen 13 hochgradigen PCa (60 % $3 + 4$, 20 % $4 + 3$ und 20 % ≥ 8) wäre danach erst mit Verzögerung erfolgt.

Bei Einbeziehen des Spiegels an Mikrosminoprotein- β (MSMB) im Blut in das

In einer Kohorte aufgrund eines erhöhten tPSA-Spiegels und niedrigem %fPSA biopsierter Männer verbesserte sich die Prädiktion des Biopsie-Ergebnisses durch Hinzuziehen eines vorgegebenen Modells auf der Basis von vier Kallikreinen signifikant.

Bei Anwendung des 4-Kallikrein-Modells zur Identifizierung von Patienten mit hochgradigem PCa lässt sich die Anzahl Männer reduzieren, bei denen eine Biopsie erforderlich ist.

Modell auf der Basis von Alter und den 4-Kallikrein-Markern wurde keine Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit erreicht. MSMB war aber signifikant mit PCa jedes Grades bei der Prostatabiopsie assoziiert. *Red. ◀*

Braun K, Sjöberg DD, Vickers AJ, et al. 2015. A four-kallikrein panel predicts high-grade cancer on biopsy: independent validation in a community cohort. *Eur Urol* [Epub ahead of print].

Strahlentherapie plus Androgendeprivationstherapie (ADT) nach radikaler Prostatektomie (RP)

Beeinflusst die Dauer der ADT das Ergebnis?

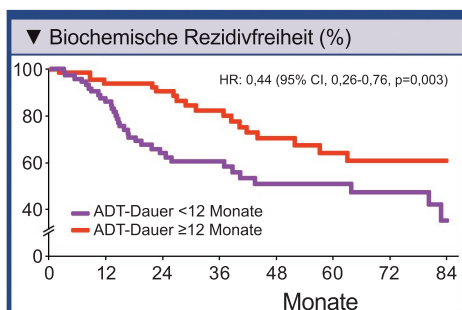
Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakrebs profitieren bei externer kurativer Strahlentherapie (EBRT) von der Ergänzung mit einer langfristigen ADT gegenüber der mit einer kürzeren ADT signifikant. Diesbezüglich wurde untersucht, ob auch bei prostatektomierten Patienten mit postoperativer EBRT plus ADT das Krankheitsergebnis durch die Dauer der ADT beeinflusst wird.

Prostatakrebs-Fälle aus den Jahren 1986 bis 2010, in denen nach RP mit adjuvanter EBRT (n=105) oder Salvage-EBRT (n=575) behandelt worden war, wurden retrospektiv ana-

lysiert. Im Zentrum standen 144 Patienten, die Strahlentherapie plus ADT erhalten hatten.

Patienten mit post-RP-EBRT plus ADT erlitten signifikant seltener als diejenigen ohne ADT ein biochemisches Rezidiv (BCR). Hingegen bestanden keine Unterschiede hinsichtlich Fernmetastasen, des Prostatakrebs-spezifischen Überlebens (PCSS) und des Gesamtüberlebens (OS).

Erhielten Patienten mit post-RP-EBRT zugleich eine langfristige ADT über mehr als 12 Monate, blieb ein signifikant größerer Anteil der Männer als bei kürzerer ADT-Dauer biochemisch rezidivfrei (Abb.).



Bei Prostatakrebs-Patienten mit Merkmalen einer Hochrisiko-Krankheit, die nach radikaler Prostatektomie mit Strahlentherapie plus ADT behandelt werden, steht die langfristige (≥12 Monate) ADT mit einem vorteilhafteren klinischen Ergebnis im Zusammenhang als bei kürzerer ADT.

In einer Propensity-Score-Analyse mit Korrekturen für prä- und posttherapeutische Faktoren war die Anwendung einer ADT gegenüber keiner ADT mit weniger BCR nicht aber mit weniger Fernmetastasen, PCSS und OS assoziiert. Beim Vergleich ≥12 vs. <12 Monate ADT waren bei der längeren ADT auch Fernmetastasen signifikant reduziert. Red. ◀

Jackson WC, Schipper MJ, Johnson SB, et al. 2015. Duration of androgen deprivation therapy influences outcomes for patients receiving radiation therapy following radical prostatectomy. Eur Urol <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.009>

Verkürzte Telomere in Prostata-Stromazellen mit Prostatakrebsrisiko assoziiert

Die Länge der tandem-repetitive DNA enthaltenden Telomere spielt eine wesentliche Rolle für die chromosomale Stabilität. Bei kritischer Verkürzung der Telomere und nachfolgendem Bruch-Fusions-Brücken-Zyklus resultiert genomische Instabilität. Es kommt zu maligner Transformation und Tumorprogression. Diesbezüglich war in einer vorausgegangenen Studie beobachtet worden, dass Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs, deren krebsassoziierte Stromazellen verkürzte Telomere aufwiesen, und eine stärker variierende Telomerlänge im Tumor vorkam, signifikant wahrscheinlicher Fernmetastasen entwickelten und am Krebs verstarben. Aktuell wurde die Hypothese überprüft, dass kürzere Telomere in Stromazellen mit der Entdeckung von Prostatakrebs bei Biopsien im Zusammenhang stehen.

Telomerlängen in normal aussehenden Stromazellen und luminalen Epithelzellen aus Biopsien von Prostatakrebsfällen (n=32) und Kontrollen (n=50) des Placebo-Arms der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) wurden mittels Telomer-spezifischer In-situ-Hybridisierung (FISH) analysiert. Prostatakrebs wurde bei Biopsien von Verdachtsfällen oder anlässlich der routinemäßigen Studienabschluss-Biopsie entdeckt.

Die Intensität der FISH-Signale, die die jeweilige Telomerlänge widerspiegelt,

war in den normal erscheinenden Prostatazellen bei einigen Männern kräftig ausgeprägt, während die Signale bei anderen deutlich weniger intensiv ausfielen. Allerdings bestand in keiner der Zellarten zwischen der Zell-zu-Zell-Variabilität der Telomerlänge und Prostatakrebs ein signifikanter Zusammenhang.

Der Vergleich der medianen Telomerlänge in Einzelzellarten ergab bei Männern mit verkürzten Telomeren (< median) in normal erscheinenden basalen wie auch luminalen Epithelzellen und denen mit län-

Verkürzte Telomere in Prostata-Stromazellen, die nicht unmittelbar an Krebsherde angrenzen, standen bei Biopsien der PCPT im Zusammenhang mit erhöhtem Prostatakrebs-Risiko.

geren Telomeren (≥ median) keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen von Prostatakrebs.

Hingegen wurde bei Patienten mit verkürzter Telomerlänge in den Stromazellen gegenüber denen mit längeren Telomeren die 2,66-fache Wahrscheinlichkeit für die Entdeckung von Prostatakrebs registriert ($p = 0,04$). Der positive Zusammenhang zwischen verkürzter Telomerlänge in Stromazellen und dem Vorliegen von Prostatakrebs bestand sowohl für Niedrigrisiko- als auch für Hochrisikofälle, Red. ◀

Heaphy CM, Gaonkar G, Peskoe SB, et al. 2015. Prostate stromal cell telomere shortening is associated with risk of prostate cancer in the placebo arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. Prostate DOI 10.1002/pros.22997

Hochrisiko-Prostatakrebs

Senkt Aspirin bei Strahlentherapie nach Prostatektomie das Rezidivrisiko?

Aufgrund der antikoagulatorischen und fibrinolytischen Eigenschaften des Zyklooxygenase-2-Hemmers Aspirin, die zur Thrombose- und Embolie-Prophylaxe genutzt werden, wird seit langem theoretisiert, damit auch die Krebsprogression durch Inhibierung der Mikrometastasierung verhindern zu können. Allerdings gibt es bislang wenige Daten hierzu. Aktuell wurden bei Prostatakrebs-Patienten, die nach radikaler Prostatektomie mit externer Strahlentherapie (EBRT) behandelt worden waren, Aspirin-vermittelte Effekte hinsichtlich biochemischem Rezidiv untersucht.

Daten von Prostatakrebs-Patienten (pathologisches Stadium: T2a-4a, N0/X, M0), die zwischen 1991 und 2008 in einem radiologisch-onkologischen Zentrum nach radikaler Prostatektomie eine Strahlentherapie als adjuvante Behandlung oder als Salvage-Maßnahme erhalten hatten, wurden identifiziert. Unter insgesamt 189 Patienten waren 60 (32 %) Aspirin-Anwender.

Sowohl in der uni- als auch in der multivariablen Analyse wurden zwei Defini-

tionen für biochemisches Rezidiv geprüft (Phoenix: PSA-Nadir + 2 ng/ml und konventionell: PSA $\geq$ 0,2 ng/ml). In univariater Analyse war Aspirin-Anwendung nach beiden Definitionen ein signifikanter Prädiktor für biochemisches Rezidiv. Bemerkenswerterweise waren weder die Strahlendosis noch der Zeitabstand zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie für das Krankheitsergebnis prädiktiv.

In der multivariaten Analyse war Nichtanwendung von Aspirin in einem Modell,

Bei Prostatakrebs-Patienten mit adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie war das Risiko eines biochemischen Rezidivs bei Aspirin-Anwendung signifikant verringert.

das den präoperativen PSA-Wert, den Gleason Score, die PSA-Verdopplungszeit, Warfarin oder Clopidogrel-Anwendung, die Strahlendosis, den Zeitabstand zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie sowie die Art der Strahlentherapie beinhaltet, ein signifikanter Prädiktor für biochemisches Rezidiv nach der Definition PSA-Nadir + 2 ng/ml. Im gleichen Modell ergab sich für die Definition $\geq$ 0,2 ng/ml nur der Trend für biochemisches Rezidiv.

Red. ◀

Zaorsky NG, Li T, Cohen RJ, et al. 2015. Aspirin use decreases the risk of prostate cancer recurrence after post-prostatectomy radiotherapy. J Radiat Oncol 4:193-201.

Selen-Supplementierung bei Prostatakrebs

Auswirkung auf krankheitsbedingte Mortalität?

Die Supplementierung von Selen zur Prävention von Prostatakrebs (PCa) hatte in der Nutritional Prevention of Cancer Trial insbesondere bei Männern mit geringen Baseline-Selenspiegeln eine signifikant verringerte PCa-Inzidenz gezeigt. In der randomisierten, kontrollierten Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial bestätigte sich das allerdings nicht. Da über Effekte der Selen-Supplementierung nach einer PCa-Diagnose wenig bekannt ist, wurde dieser Fragestellung aktuell prospektiv nachgegangen.

Männer der Health Professionals Follow-Up Study, bei denen zwischen 1988 und 2010 nicht metastasierter PCa festgestellt worden war, kamen in die Auswertung. Dabei wurde analysiert, ob Selen-Supplementierung nach der Diagnosestellung mit biochemischen Rezidiven sowie mit PCa-spezifischer, kardiovaskulärer und Gesamtmortalität im Zusammenhang stand.

Bei 4 459 Männern mit nicht metastasiertem PCa bei der Diagnose wurden während eines Follow-up von median 8,9 Jahren 965 Todesfälle registriert. Davon waren 226 Fälle (23,4 %) auf PCa und 267 (27,7 %) auf kardiovaskuläre Krankheit zurückzuführen. Die Anwender der höch-

sten Selendosen ($\geq$ 140 µg/d) waren körperlich aktiver, rauchten seltener, wendeten vielfach auch andere Supplemente an und hatten häufiger das klinische Krebsstadium T1 als die Anwender geringerer Selendosen oder die Nichtanwender.

Die Rohdaten ergaben bei den Nichtanwendern von Selen 5,6 PCa-verursachte Todesfälle pro 1000 Personenjahre und bei den Selen-Anwendern 10,5. In der multivariaten Analyse hatten Männer, die 1–24 µg/d, 25–139 µg/d oder $\geq$ 140 µg/d Selen eingenommen hatten gegenüber Nichtanwendern das 1,18-, 1,33- bzw. 2,6-fache Risiko für PCa-spezifischen Tod. Zwischen der Selen-Supplementierung nach der Prostatakrebs-Diagnose und dem Risiko für ein

Die Selen-Supplementierung nach diagnostiziertem Prostatakrebs mit 140 µg/d oder darüber kann das Risiko, an Prostatakrebs zu sterben, signifikant erhöhen.

biochemisches Rezidiv wurde keine statistisch signifikante Assoziation ermittelt (Hazard Ratio [HR] = 1,14, 95% CI, 0,78–1,66, p = 0,47).

Im Vergleich mit Nichtanwendern hatten PCa-Patienten, die nach der Diagnose die höchste Selen-Dosierung ($\geq$ 140 µg/d) einnahmen, eine statistisch allerdings nicht signifikante Reduzierung der kardiovaskulären Mortalität von immerhin 36 % (HR = 0,64, 95% CI = 0,32–1,28; p = 0,38). Eine inverse Assoziation bestand in geringerer Ausprägung auch für die Gesamtmortalität (HR = 0,88, 95% CI, 0,63–1,22; p = 0,76).

Red. ◀

Kenfield SA, Van Blarigan EL, DuPre N, et al. 2015. Selenium supplementation and prostate cancer. J Natl Cancer Inst doi:10.1093/jnci/dju360

Fast-Track-Chirurgie auf der Überholspur?

Der Begriff Fast Track in der operativen Medizin wird häufig verwendet. Zwischenzeitlich nehmen viele Kliniken für sich in Anspruch, Fast-Track-Prinzipien nach elektiven chirurgischen Eingriffen zu folgen. Beim genaueren Hinsehen zeigt sich oft, dass der Begriff Fast Track unkritisch verwendet wird. In unserer Klinik wurde erst durch die Bildung eines entsprechenden Teams deutlich, dass die Umsetzung im klinischen Alltag komplex ist.

Fast Track – Early Recovery After Surgery

Das Konzept des Fast Track, besser Early oder Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), wird seit ca. 20 Jahren zunehmend untersucht und wissenschaftlich aufgearbeitet. Die erste größere Publikation stammt aus dem Jahr 1999 von Kehlet et. al. im British Journal of Surgery. In der ersten Zeit wurden überwiegend allgemeinchirurgische Prozeduren betrachtet. Das ERAS-Konzept lässt sich jedoch auch auf alle elektiven chirurgischen Eingriffe anwenden. In den letzten zehn Jahren wurden für viele größere operativen Prozeduren evidenzbasierte Konzepte und Protokolle erarbeitet. Im Jahre 2010 entstand die ERAS-Society als eigene Fachgesellschaft. Vor zwei Jahren wurde die Leitlinie für die perioperative

Vorgehensweise im Rahmen der radikalen Zystektomie publiziert (Cerantola Y, et al, 2013).

Prinzipien des Enhanced Recovery After Surgery

Das Enhanced Recovery After Surgery, ist ein multimodales und interdisziplinäres/professionelles Vorgehen. Ziel ist es, die pathophysiologischen Veränderungen, die nach operativen Eingriffen auftreten, zu untersuchen und so zu beeinflussen, dass die normalen physiologischen Vorgänge möglichst wenig beeinflusst bzw. möglichst schnell wieder erreicht werden. Im Rahmen des operativen Vorgehens werden zahlreiche Körperfunktionen beeinflusst und müssen folglich im Rahmen des Fast-Track-Vorgehens mitbetrachtet werden (**Tab.**). In der klassischen Klinikorganisation legen die einzelnen Prozessbeteiligten üblicherweise ausschließlich Wert auf einzelne, von ihnen als Kernaufgabenbereiche erachtete, Abläufe. So werden z.B. Darmvorbereitungen oder Nahrungskarenz häufig als ausschließlich vom Operateur zu entscheidenden Aspekte angesehen, um die sich z.B. der Anästhesist nicht zu kümmern hat. Umgekehrt werden regional- versus allgemeinanästhesiologische Aspekte ausschließlich auf Seiten der Anästhesie gesehen.

Tab.: Ursachen für verzögerte Rekonvaleszenz postoperativ

- Posttraumatische Stressreaktion
- Schmerz
- Immobilisation
- Fasten – gastrointestinale Atonie
- Perioperative Übelkeit und Erbrechen
- Perioperative Flüssigkeitsüberlastung
 - Kontinuierlich
 - Episodisch
- Hypoxämie
- Schlafstörungen
- Fatigue
- Chirurgische und anästhesiologische Traditionen
- Psychosoziale Faktoren

Traditionell ist die Sichtweise des Operateurs häufig einseitig auf den operativen Prozess selbst konzentriert. Zwar werden die präoperative Diagnostik und die Aufklärung für notwendig angesehen und sollen auch adäquat durchgeführt werden, jedoch werden häufig Aspekte wie optimale Patientenvorbereitung für den operativen Eingriff nicht entsprechend einbezogen. Im Rahmen des ERAS-Konzeptes werden präoperative, operative, postoperative und Nachsorgeaspekte gleichmäßig betrachtet (**Abb. 1**).

Insgesamt müssen in dem Fast-Track-Konzept sämtliche Aspekte des Behandlungsablaufes beleuchtet und aufeinander abgestimmt werden (**Abb. 2**). Insbesondere im Rahmen der häufig älteren und multimorbiden Blasenkarzinom-Patienten hat es sich auch bewährt präoperativ ein mehrwöchiges kardiovaskuläres und pulmonales Training zu initiieren. Mit der Einführung der ERAS-Prinzipien sehen wir in unserer Klinik deutlich raschere und bessere postoperative Verläufe. Analog zu den Metaanalysen aus der kolorektalen Chirurgie

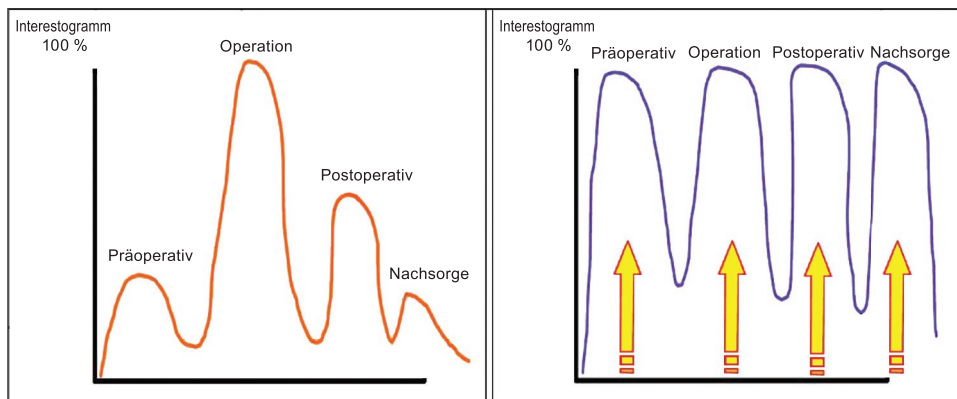


Abb. 1: „Klassische“ Interessenslage des Operateurs (links) und ERAS angepasste Interessenslage (rechts).

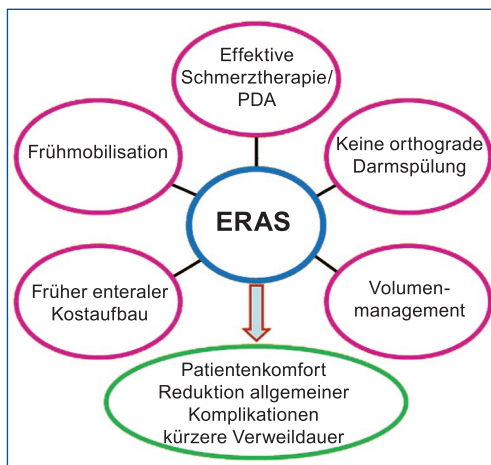


Abb. 2: Perioperatives ERAS-Management.

gie sehen wir eine deutliche Verkürzung der stationären Verweildauer. Es zeigt sich auch eine deutliche Tendenz hinsichtlich geringerer allgemeiner postoperativer Komplikationsraten (Throm-

bosen/Embolie, Pneumonie, Wundheilungsstörungen etc.).

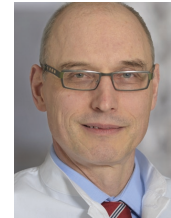
Fazit für die Praxis

Die Evidenz für den Vorteil von Fast-Track-Konzepten bei elektiven operativen Eingriffen wird zunehmend größer. Fast Track ist jedoch kein einfaches Konstrukt, denn es bedarf einer interdisziplinären und multiprofessionellen Betrachtung des Behandlungsablaufes und die Festlegung auf Vorgehensweisen. Die Schaffung eines entsprechenden ERAS-Teams in den Kliniken ist für eine erfolgreiche Umsetzung unerlässlich. Nach Umsetzung dieser Prinzipien lassen sich dann deutliche Vorteile sowohl für den Patienten als auch für das Krankenhaus im Sinne einer Kostenreduktion durch verkürzte Liegezeiten und geringere allgemeine Komplikationsraten generieren. ◀

Literatur:

- [1] Karl A, et al. 2011. „Fast track“ bei der radikalen Zystektomie. *Der Urologe* 1072-1075
- [2] Cerantola Y, et al. 2013. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr* 32:879-887
- [3] Patel HRH, et al. 2014. Enhanced Recovery After Surgery: Are We Ready, and Can We Afford Not to Implement These Pathways for Patients Undergoing Radical Cystectomy? *Eur Urol* 65:263-266
- [4] Melnyk M, et al. 2011. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *CUAJ* 5:342-348.

Verfasser: Dr. med. Jörn H. Witt, Gronau.



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

Anzeige

Holmium-Laser-Enukleation oder photoselektive Vaporisation der Prostata bei chronischem Harnverhalt

Benigne Prostatahyperplasie (BPH) schreitet unbehandelt meist kontinuierlich fort und kann über allmählich schwächer werdenden Harnstrahl zu akutem oder chronischem Harnverhalt führen. Letzterer Zustand ist bislang nicht einheitlich definiert und standardisierte Therapieempfehlungen sind durch die begrenzte Datenlage ausgeschlossen. Häufig lässt sich aber die Notwendigkeit eines Dauerkatheters oder die intermittierende Katheterisierung bei Patienten mit chronischem Harnverhalt durch operative Behandlung vermeiden. Diesbezüglich wurden bei Patienten mit BPH und chronischem Harnverhalt die kurzfristigen Ergebnisse nach Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP) und photoselektiver Vaporisation der Prostata (PVP) mit dem Schwerpunkt der Unabhängigkeit von Katheterisierung verglichen.

Daten der Patienten mit chronischem Harnverhalt, die sich innerhalb dreier Jahre an der urologischen Abteilung der Mayo Klinik Rochester, MN, USA, einer HoLEP (n=72) oder PVP (n=31) unterzogen hatten, wurden retrospektiv analysiert. Chronischer Harnverhalt wurde als persistierendes Restharnvolumen von >300 ml oder als refraktärer Harnverhalt mit der Notwendigkeit zur Katheterisierung definiert.

Das Alter der HoLEP- und PVP-Patienten betrug median 71 bzw. 70 Jahre. In der HoLEP-Gruppe waren noch 44 und in der PVP-Gruppe noch 28 Patienten in der Lage, ihre Blase spontan zu entleeren. Zwischen beiden Gruppen bestand bezüg-

lich des International Prostate Symptom Score (IPSS), der Q_{max} und des Restharnvolumens präoperativ kein signifikanter Unterschied. Bei den Männern der HoLEP-Gruppe lag ein signifikant größeres Prostatavolumen vor als in der PVP-Gruppe (median 88,5 ml vs. 49 ml; $p<0,001$). Urodynamische Untersuchungen bei 40 HoLEP- und 23 PVP-Patienten zeigten, dass in der HoLEP-Gruppe ein höherer Anteil Patienten als in der PVP-Gruppe eine hypoaktive oder akontraktile Blase hatte (71 % vs. 59 %; $p=0,34$).

Die Nachbeobachtungszeit betrug median 6 Monate. In der HoLEP-Gruppe waren postoperativ 71 Männer (99 %) und in der PVP-Gruppe 23 Männer (74 %) in

Sowohl HoLEP als auch PVP erwiesen sich bei Männern mit chronischem Harnverhalt als wirksame Methoden zur Verbesserung urologischer Parameter (IPSS, Q_{max} , Restharn).

Mit HoLEP konnte bei 99 % der Patienten trotz größerer Prostatavolumina die Obstruktion erfolgreich beseitigt werden, so dass die Männer keine weitere Katheterisierung benötigten.

der Lage, die Blase mit geringem Restharn spontan zu entleeren, so dass sie ohne Katheter auskamen. Bei den spontan die Blase entleerenden Männern beider Gruppen wiesen der IPSS (3 vs. 4; $p=0,06$), die Q_{max} (23 vs. 18 ml/sek; $p=0,28$) und das Restharnvolumen (57 vs. 54 ml; $p=1,0$) keine signifikanten Unterschiede auf.

Bezüglich der aufgetretenen Komplikationen bestand zwischen HoLEP und PVP kein signifikanter Unterschied (15 % vs. 26 %; $p=0,27$).

Red. ◀

Jaeger CD, Mitchell CR, Mynderse LA, Krambeck AE, 2015. Holmium laser enucleation (HoLEP) and photoselective vaporisation of the prostate (PVP) for patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic urinary retention. BJU Int 115:295-299.

Sexuelle Auswirkungen der BPH-bedingten Thulium-Laser-Enukleation der Prostata

Die Indikation für die operative Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) steht in engem Zusammenhang mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS). Als Alternative zur transurethralen Resektion der Prostata ("Gold"-Standard) wird zunehmend auch die Laser-Enukleation der Prostata durchgeführt. Dabei stellt die Thulium-Laser-Enukleation der Prostata (ThuLEP) eine neuere Option dar, durch die mit einem Gewebemorzellator die komplette Enukleation auch größerer Prostatae ermöglicht wird. Aktuell wurden die Auswirkungen einer ThuLEP auf Sexualfunktionen bei einer Gruppe von Patienten mit BPH-bedingen LUTS untersucht.

In der prospektiven Studie wurden bei 110 aufeinander folgenden Patienten nach einer ThuLEP Veränderungen der erektilen und ejakulatorischen Funktion sowie der Blasensymptome untersucht. Dabei fanden 5 Fragebögen Verwendung:

- Der ICIQ-MLUTSsex (Sexuelle Belange im Zusammenhang mit LUTS),

- Der MSHQ-EjD (Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction),
- Der IIEF-5 (5-Punkte-Version des International Index of Erectile Function),
- Der PPSS (international Prostate Symptom Score) und
- Der QoL-Index der Intraklassenkorrelationskoeffizienten.

Bei Patienten mit BPH, die sich einer ThuLEP unterzogen hatten, blieben die erektile Funktion und die antegrade Ejakulation überwiegend erhalten.

Die Bewertungen erfolgten vor der ThuLEP sowie drei und sechs Monate danach.

Das Alter der Patienten betrug im Mittel 67,8 Jahre (52,3-85,1 Jahre). Von ihnen waren 69 Männer (62,7 %) zuvor mit Alpha-Blockern behandelt worden. Sechs von ihnen hatten zusätzlich einen 5 α -Reduktasehemmer erhalten. Ferner war bei 31 Männern vor der ThuLEP ein transrektaler Ultraschall (TRUS) mit Biopsie durchgeführt worden.

Die Auswertung der Fragebögen (Tabelle) zeigt, dass sich drei Monate und

Tabelle: Veränderung der Scores in den verwendeten Fragebögen

Ergebnisse	Präoperativ	Nach 3 Mon.	Nach 6 Mon.
IPSS Mittel ± SD	18,1±6,7	6,9±5,4	4,4±5,0
QoL-Index Mittel ± SD	4,2±1,4	2,2±1,8	1,5±1,6
IIEF-5 Mittel ± SD	16,8±4,5	16,5±3,2	18,1±3,8
Erektion erhalten ICIQ-MLUTSsex n(%)	87 (79,1)	87 (100)	87 (100)
Ejakulation erhalten MSHQ-EjD n(%)	74 (67,2)	58 (52,7)	58 (52,7)

noch deutlicher sechs Monate nach der ThuLEP bei den LUTS und damit ver-

bunden auch der Lebensqualität signifikante Verbesserungen eingestellt hatten.

Hinsichtlich der erektilen Funktion wurde bei den Patienten nach der Operation keine signifikante Veränderung im IIEF-5 Score registriert.

Die Ejakulation war nach der ThuLEP bei 52,7 % der Männer erhalten geblieben. Wenn Patienten mit zuvor bestehender erektiler Dysfunktion, mit keiner Gelegenheit zum Geschlechtsverkehr und mit präoperativer Ejakulationsstörung ausgeschlossen wurden, erhöhte sich die Rate des Ejakulationserhalts auf 78,4 %. *Red. ◀*

Carmignani L, Bozzini G, Macchi A, et al. 2015. Sexual outcome of patients undergoing thulium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl* [Epub ahead of print].

Kalkherde in der Prostata und Sexualstörungen bei Männern mit CP/CPPS

Chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom (CP/CPPS) ist ein belastendes Leiden, von dem Männer aller Altersstufen nicht selten betroffen sind. Ein Zusammenhang von CP/CPPS mit Sexualstörungen wie erektiler Dysfunktion (ED), vermindertem sexuellem Verlangen und Ejaculatio praecox ist weithin anerkannt – die Pathogenese ist jedoch nicht geklärt. Da sich bei zahlreichen Männern Verkalkungen in der Prostata finden, deren klinische Signifikanz hinsichtlich urologischer Krankheiten bislang ebenfalls unklar ist, wurde vermutet, dass bei Männern mit CP/CPPS eine Verbindung zwischen Kalkherden in der Prostata und Sexualstörungen bestehen könne. In der prospektiven Studie wurden CP/CPPS-Patienten mit und ohne Verkalkungen in der Prostata (VidP) hinsichtlich ihrer Sexualstörungen verglichen.

Bei 358 Patienten mit CP/CPPS erfolgte die Symptomeinordnung mittels National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NHI-CPSI). Das Vorliegen von VidP wurde auf Ultraschallbildern diagnostiziert und die erektile und sexuelle Funktion der Männer anhand des 15-Punkte International Index of Erectile Function (IIEF-15)-Fragebogens bewertet.

Bei 175 von 358 CP/CPPS-Patienten (48,9 %) wurden in der Prostata verkalkende Ablagerungen entdeckt. Zwischen den Gruppen mit und ohne VidP bestanden keine signifikanten Unterschiede be-

züglich Body Mass Index, Prostatavolumen, Rauchen und Komorbiditäten. Der mittlere NIH-CPSI war bei Männern mit VidP in allen Subdomänen höher als bei Männern ohne VidP. Die Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Ferner waren bei Männern mit VidP häufiger die weißen Blutzellen vermehrt, und in ihrem Prostataexprimat fanden sich mehrfach positive Bakterienkulturen.

Die mittleren Scores für IIEF-15, die Domäne für erektile Funktion IIEF-EF und die Domäne für Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr (intercourse satisfaction) IIEF-IS waren bei Männern mit

Verkalkungen in der Prostata standen mit ED – aber nicht mit sexuellem Verlangen, der Orgasmusfunktion und Ejaculatio praecox – signifikant im Zusammenhang. Patienten mit VidP hatten signifikant erniedrigte Scores für IIEF-15 gesamt, IIEF-ED und IIEF-IS. Zudem bestand bei ihnen anders als bei den Patienten ohne VidP die Tendenz, ihre erektile Potenz selbst als ED einzuschätzen.

VidP niedriger als bei Männern ohne VidP (jeweils $p < 0,001$). Keine deutlichen Unterschiede bestanden bei den IIEF-Domänen sexuelles Verlangen, Orgasmusfunktion und sexuelle Gesamtzufriedenheit. Bei CP/CPPS-Patienten standen VidP im Zusammenhang mit der Selbststeinschätzung von ED. *Red. ◀*

Zhao Z, Xuan X, Zhang J, et al. 2014. A prospective study on association of prostatic calcifications with sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *J Sex Med* 11:2528-2536.

Anzeige

Ärztliche Leitlinien und juristischer Haftungsmaßstab

Anlässlich eines jüngeren BGH-Urteils zum Arzthaftungsrecht soll – anknüpfend an frühere Gedanken (Krüger, urologen.info 2014, 134) – untersucht werden, ob der Fall nach dem Patientenrechtegesetz vom Frühjahr 2013 ähnlich oder anders entschieden worden wäre. Hintergrund der BGH-Entscheidung waren mögliche ärztliche Fehler während Schwangerschaft bzw. Geburt, die zu Langzeitschäden beim Kind geführt haben. Eltern sind deutlich eher bereit, deswegen zu klagen, als wenn sie „bloß“ selbst geschädigt sind. Neben emotionalen Aspekten dürfte maßgeblicher Grund dafür der finanzielle Mehraufwand für die Langzeitbetreuung eines dauerhaft in seiner körperlichen Integrität geschädigten Kindes sein.

Sachverhalt

Im konkreten Fall wurde die Mutter der KI. Mitte 1995 in der 27. Schwangerschaftswoche u.a. wegen vorzeitiger Wehen in eine Klinik eingewiesen. Eine Woche danach wurde wegen diverser Komplikationen beschlossen, eine Notsectio durchzuführen. Dabei kam es zu Komplikationen, an deren Folgen die KI. noch immer leidet. Der Behandlungsfehlervorwurf wird maßgeblich darauf gestützt, dass die Mutter im von der Bekl. betriebenen Krankenhaus der Grundversorgung aufgenommen und behandelt worden ist, anstatt der Mutter die Aufnahme in einem Perinatalzentrum nahezulegen. Darüber hatte der BGH am 15.04.2014 zu befinden (Az.: VI ZR 382/12). Wenngleich es sich um einen Fall aus der Geburtshilfe handelt, sind seine Überlegungen für sämtliche (fach)medizinischen Bereiche relevant. Er hat sich nämlich intensiv mit der Frage befasst, welche Rolle Leitlinien ärztlicher Fachgremien für die Bildung des medizinischen Standards und dessen juristische Bestimmung spielen. Hierzu heißt es: „Das Berufungsgericht ist zutreffend davon ausgegangen, dass die Übernahme der Behandlung der Mutter der KI. nur dann als Behandlungsfehler qualifi-

ziert werden kann, wenn sie dem im Zeitpunkt der Behandlung bestehenden medizinischen Standard zuwiderlief [...]. Der Standard gibt Auskunft darüber, welches Verhalten von einem gewissenhaften und aufmerksamen Arzt in der konkreten Behandlungssituation aus der berufsfachlichen Sicht seines Fachbereichs im Zeitpunkt der Behandlung erwartet werden kann. Er repräsentiert den jeweiligen Stand der naturwissenschaftlichen Erkenntnisse und der ärztlichen Erfahrung, der zur Erreichung des ärztlichen Behandlungsziels erforderlich ist und sich in der Erprobung bewährt hat [...].“

Normative Relevanz von Leitlinien ärztlicher Fachgremien für den medizinischen Standard

Es könne nicht festgestellt werden, dass es im Behandlungszeitpunkt bereits einen medizinischen Standard gegeben habe, Risikoschwangere in ein Perinatalzentrum zu verlegen, heißt es weiter sowie ferner noch: „Es habe in der Zeit von 1989 bis 1995 einen Diskussionsprozess über die Zentralisierung von Risikogeburten gegeben, der noch nicht zu einem festen Ergebnis geführt habe. Es habe zwar – vor allem von Seiten der Neonatologen – vernünftige Argumente für die Zentralisierung von Risikogeburten gegeben, nicht hingegen eine Evidenz durch Zahlen. Die Fachwelt im hier maßgeblichen Fachbereich der Gynäkologen und geburtshilflichen Ärzte sei im Zeitraum bis 1995 einschließlich noch nicht einheitlich überzeugt gewesen. Dies werde u.a. durch die seitens der DGGG als der maßgeblichen Vertreterin für die Leitlinienbildung im November 1995 veröffentlichten „Mindestanforderungen an prozessuale, strukturelle und organisatorische Voraussetzungen für geburtshilfliche Abteilungen“ belegt. Darin sei eine Empfehlung, Risiko-Schwangerschaften auf keinen Fall in Kliniken der Grundversorgung aufzunehmen, gerade nicht ausgesprochen worden. Ziffer 3.4.2 empfehle die Regionalisierung von Hochrisikofällen vielmehr nur für solche, deren

Bewältigung offenbar und voraussehbar die personellen und organisatorischen Möglichkeiten des Krankenhauses übersteige. Auch der Einleitung der „Mindestanforderungen“ – Stand: Dezember 2011 – sei zu entnehmen, dass erst viel später das zum Standard geworden sei, was 1995 gefordert worden sei. Denn danach hätten die „Mindestanforderungen“ von 1995 dazu beigetragen, das Niveau der klinischen geburtshilflichen Versorgung zu verbessern, und definierten den heute gebotenen Standard der Versorgung. Die Forderungen im Beschluss des Vorstandes der DGGG von Juni 1991 seien als Vorstufe zu den Leitlinien zu sehen, die sich noch nicht als Standard durchgesetzt hätten, sondern zur Verbesserung des Standards für die Zukunft erhoben worden seien. Die Umsetzung dieser Forderungen sei zum damaligen Zeitpunkt in Deutschland gar nicht möglich gewesen, weil die dafür erforderlichen Strukturen noch nicht vorhanden gewesen seien. [...]

Entgegen der Auffassung der KI. fassen Leitlinien nicht nur das zusammen, was bereits zuvor medizinischer Standard war. Handlungsanweisungen in Leitlinien ärztlicher Fachgremien oder Verbände dürfen nicht unbesehen mit dem medizinischen Standard gleichgesetzt werden. Dies gilt in besonderem Maße für Leitlinien, die erst nach der zu beurteilenden medizinischen Behandlung veröffentlicht worden sind. Leitlinien ersetzen kein Sachverständigengutachten. Zwar können sie im Einzelfall den medizinischen Standard für den Zeitpunkt ihres Erlasses zutreffend beschreiben; sie können aber auch Standards ärztlicher Behandlung fortentwickeln.“

Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften

„Ohne Erfolg rügt die KI. als willkürlich, dass das Berufungsgericht [...] nicht der Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin „Aufgaben des Neugeborenen-Notarztdienstes“ vom 8. Dezember 1993 den Vorzug [...]

gegeben hat. Zwar bestimmt Ziffer 3 dieser Leitlinie, dass Schwangere mit hohen Risiken über die Möglichkeit und Notwendigkeit einer präpartalen Verlegung aufzuklären sind; dabei sind als Beispiel für eine Hochrisikoschwangerschaft insbesondere Wehen vor der 33. Woche aufgeführt. Die Frage, welches Verhalten von einem gewissenhaften und aufmerksamen Arzt in der konkreten Behandlungssituation im Zeitpunkt der Behandlung erwartet werden kann, bestimmt sich indes aus der berufsfachlichen Sicht seines Fachgebiets und nicht derjenigen anderer Fachbereiche [...].

Die Ärzte der Bekl. waren nicht als Neonatologen, sondern im Fachbereich Gynäkologie und Geburtshilfe tätig. Die in diesem Fachgebiet zuständige Fachgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, hatte aber im November 1995 und damit kurz nach der Geburt der Kl. mit der Leitlinie „Mindestanforderungen an prozessuale, strukturelle und organisatorische Voraussetzungen für geburtshilfliche Abteilungen“ Handlungsanweisungen herausgegeben, die inhaltlich hinter den Forderungen der Leitlinie „Aufgaben des Neugeborenen-Notarztdienstes“ zurückblieben und dem betroffenen Krankenhaus die Beurteilung überließen, ob eine Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum erfolgen musste. Gemäß Ziffer 3.4.2 war die geburtshilfliche Abteilung zur Regionalisierung nur solcher Hochrisikofälle verpflichtet, deren Bewältigung offenbar und voraussehbar die personellen und organisatorischen Möglichkeiten des Krankenhauses überstieg. Unter anderem aus dieser Leitlinie 1995 sowie aus der Einleitung ihrer Neufassung, Stand 2011, hat der Sachverständige [...] abgeleitet, dass im Zeitpunkt der Behandlung im Juni 1995 im maßgeblichen Fachbereich der Gynäkologie und Geburtshilfe noch nicht der erforderliche Konsens bestanden habe, dass Hochrisiko-Schwangeren vor der Geburt die Aufnahme in einem Perinatalzentrum naheulegen war bzw. sie in ein solches Zentrum zu verlegen waren. Dabei hat der Sachverständige ausdrücklich auch den Beschluss des Vorstands der DGOG von Juni 1991 in seine Erwä-

gungen miteinbezogen, in dem empfohlen wird, innerhalb der drei Ebenen der Krankenhausversorgung – Grundversorgung, Schwerpunktkrankenhaus und Krankenhaus der Maximalversorgung – stärker als bisher eine graduelle und dem Bedarf angepasste Verschiebung von Risikofällen in die nächst höhere Versorgungsstufe vorzunehmen und entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien auch in Verdachtsfällen ein Perinatalzentrum zu konsultieren. Er hat den Beschluss als fordernde Vorstufe zu den Leitlinien mit Empfehlungscharakter qualifiziert; die darin ausgesprochenen Empfehlungen hätten sich [aber] noch nicht als Standard durchgesetzt, sondern der Verbesserung des Standards für die Zukunft gedient.“

Damit hat es der BGH gebilligt, Haftungsansprüche der Kl. abzulehnen, und zwar explizit unter Hinweis auf die zum Behandlungszeitpunkt geltenden Leitlinien der maßgeblichen ärztlichen Fachgesellschaft.

Rechtslage nach dem Patientenrechtegesetz

Unter dem Regime des Patientenrechtegesetzes vom Frühjahr 2013 wäre der Fall nicht anders zu entscheiden, einmal abgesehen davon, dass natürlich vom aktuellen medizinischen Standard auszugehen wäre. Als Haftungs- und Sorgfaltsmaßstab sieht § 630a Abs. 2 BGB vor, dass die medizinische Behandlung „nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden, allgemein anerkannten fachlichen Standards zu erfolgen“ hat. Damit wurde der sog. Facharztstandard festgeschrieben, der zuvor aus § 276 Abs. 2 BGB abgeleitet wurde, wonach fahrlässig handelt, „wer die im Verkehr erforderliche Sorgfalt außer Acht lässt“. Es würde sich damit nichts ändern, wenn § 630a Abs. 2 BGB (wieder) gestrichen würde. Es verwundert nicht: Schließlich wurden mit dem Patientenrechtegesetz bloß „die bisherigen richterrechtlich entwickelten Grundsätze des Arzthaftungs- und Behandlungsrechts gesetzlich [...] kodifiziert“ (BT-Drucksache 17/10488 S. 9). Ein gewisser Paradigmenwechsel zeichnet sich aber dennoch ab und betrifft genau die normative Rele-

vanz von Leitlinien ärztlicher Fachgremien für die Bestimmung des medizinischen Standards und damit für die Bestimmung des juristisch relevanten Haftungs- bzw. Sorgfaltsmaßstabs. Während dies Juristen zuweilen noch skeptisch sehen, sprechen die Motive zum Patientenrechtegesetz eine deutliche Sprache (BT-Drucksache 17/10488 S. 19): „Maßgeblich sind insoweit [d.h. für § 630a Abs. 2 BGB] regelmäßig Leitlinien, die von wissenschaftlichen Fachgesellschaften vorgegeben sind.“ Weil sie es aber bloß „regelmäßig“ – und damit nicht immer – sind, bleibt für Ärzte und Juristen gleichermaßen Raum, im Einzelfall die Handlungsanweisungen in Leitlinien ärztlicher Fachgremien wegen der konkreten Umstände im jeweiligen Behandlungsfall als normativ unverbindlich anzusehen. Einmal mehr gilt der von Ärzten gehasste und von Juristen geliebte Satz: Es kommt darauf an.

Fazit

Dennoch lässt sich ein über den Einzelfall gehendes Fazit ziehen: Die bei Juristen zuweilen noch anzutreffende Skepsis gegenüber Leitlinien ärztlicher Fachgremien als normativ relevanter Haftungs- bzw. Sorgfaltsmaßstab sollte aus Respekt vor dem Willen des Gesetzgebers schwinden. Auf die erste BGH-Entscheidung zu einem Fall, der sich nach Inkrafttreten des Patientenrechtegesetzes im Frühjahr 2013 abgespielt hat, darf man gespannt sein, wenngleich es dazu vielleicht erst in einigen Jahren kommen wird. Wenn man sich den Zeitablauf in der aktuellen Entscheidung vor Augen führt (Geburt der Kl. im Jahre 1995 und BGH-Urteil in 2014), kann aber noch geraume Zeit vergehen. Bis dahin müssen sich Ärzte in Geduld üben – und juristischen Rat von medizin- bzw. arzt Haftungsrechtlich versierten Experten einholen. ◀

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



Effekt von Testosteron auf zentralen Blutdruck durch Lebensstil-Intervention bei übergewichtigen/adipösen Männern

Adipositas steht in engem Zusammenhang mit Hypertonie und ist ein wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität. Darüber hinaus werden bei adipösen Männern häufig niedrige Testosteronspiegel beobachtet. Sowohl niedrige Serum-Testosteronspiegel [1] als auch hoher Blutdruck stehen im Zusammenhang mit kardiovaskulären Krankheiten. Hierbei gilt der nicht-invasiv mit Hilfe der Pulswellenanalyse gemessene zentrale Blutdruck gegenüber dem am Arm gemessenen Blutdruck als zuverlässiger für die Prädiktion kardiovaskulärer Krankheiten.

In einer aktuellen Studie untersuchten japanische Sportwissenschaftler bei übergewichtigen und adipösen Männern, die sich einem 12-wöchigen Programm mit Lebensstilveränderungen unterzogen, wie sich Testosteron auf den zentralen Blutdruck auswirkt. Sie überprüften ihre Hypothese, wonach sich der Testosteronspiegel durch diätetische Maßnahmen und körperliches Training erhöht und dadurch zur Absenkung des zentralen Blutdrucks beiträgt [2].

Die rekrutierten Patienten (Alter: 51 ± 2 Jahre) unterzogen sich über 12 Wochen einem angeleiteten Ernährungsregime mit reduzierter Kalorienzufuhr und einem sich an Intensität

steigernden Trainingsprogramm. Jeweils vor und nach der 12-wöchigen Lebensstil-Anpassung wurden die anthropometrischen Messungen und die biochemischen Analysen vorgenommen.

Das Programm wurde von 44 Männern abgeschlossen. In den 12 Wochen verringerten sich der Body Mass Index von 29 ± 1 auf 25 ± 1 kg/m^2 , der Bauchumfang von 100 ± 2 auf 88 ± 2 cm und das LDL-Cholesterin von $3,2 \pm 0,2$ auf $2,7 \pm 0,2$ mmol/l. Der Spiegel an Gesamttestosteron hatte sich signifikant von $12,3 \pm 0,9$ auf $13,2 \pm 1,1$ nmol/l erhöht (Abb. 1).

Messungen des Blutdrucks am Arm und zentral ergaben jeweils niedrigere Werte als vor Beginn der Lifestyle-Intervention ($124/85$ mmHg vs. $119/75$ mmHg bzw. 114 ± 3 vs. 101 ± 4 mmHg; Abb. 2). Diesbezüglich wurde eine signifikante, positive Korrelation zwischen der Veränderung des zentralen systolischen Blutdrucks und der Abnahme des Körpergewichts sowie eine signifikante negative Korrelation zwischen der Veränderung des Serum-Testosteronspiegels und der des zentralen Blutdrucks registriert.

In einer schrittweise multivariaten linearen Regressionsanalyse war die Veränderung des zentralen systolischen Blutdrucks signifikant mit der Veränderung des Testosteronspiegels – nicht aber mit der des Körpergewichts – korreliert. Die Untersucher schließen daraus auf Einflüsse des Testosterons auf Mechanismen, die

Bei übergewichtigen und adipösen Männern führte eine 12-wöchentliche Veränderung des Lebensstils mittels kombinierter Kalorieneinschränkung und aeroben Trainings zum Anstieg des Serum-Testosteronspiegels und der Erniedrigung des zentralen systolischen Blutdrucks. Beide Parameter waren in der multivariaten Analyse signifikant korreliert. Daraus wird abgeleitet, dass der bei Lebensstil-Intervention erhöhte Testosteronspiegel zumindest teilweise zur Normalisierung des zentralen Blutdrucks beiträgt.

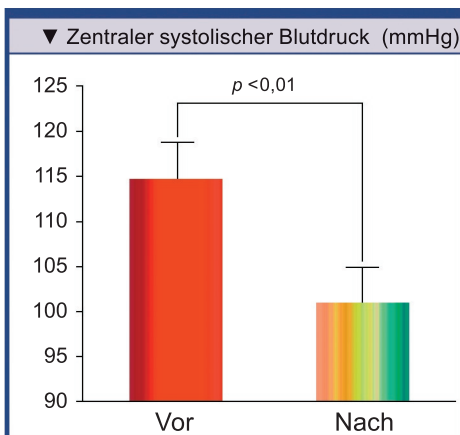
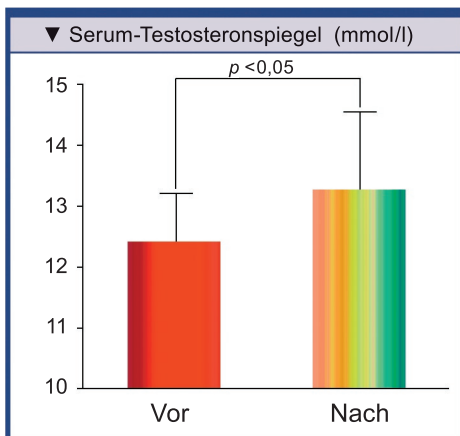
die Regulierung des zentralen Blutdrucks bewirken. Andererseits ist unter den Studienbedingungen keine eindeutige Zuordnung möglich. Mit Sicherheit spielt auch reduzierte arterielle Steifigkeit als Folge des bei aerobem Training erhöhten Blutflusses eine Rolle.

Der Testosteronspiegel der zumeist nur übergewichtigen Studienteilnehmer lag grenzwertig im unteren Normbereich. In der Praxis werden aber häufig auch adipöse, hypogonadale Männer behandelt. Bei diesen Patienten bleiben positive Veränderungen anthropometrischer Parameter allein mit Kalorienrestriktion und zumutbar moderater aerober körperlicher Aktivität relativ gering ausgeprägt. Erst zusätzlicher Testosteronausgleich führt zur signifikanten Abnahme des Körpergewichts, des Bauchumfangs und des BMI [3]. Zentrale Blutdruckmessung unter solchen Voraussetzungen wären sicher aufschlussreich. Red. ◀

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

[2] Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T, et al. 2015. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocr J* [Epub ahead of print].

[3] Francomano D, Bruzziches R, Barbaro G, et al. 2014. Effects of testosterone undecanoate replacement and withdrawal on cardio-metabolic, hormonal and body composition outcomes in severely obese hypogonadal men: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 37:401-411.



Anzeige

Testosterontherapie:

Keine erhöhten Inzidenzen bei Prostatakrebs und kardiovaskulären Ereignissen

Hypogonadismus ist eine insbesondere bei älteren Männern häufig auftretende, durch Testosteronmangel bewirkte klinische Störung, die mit charakteristischen Symptomen einhergeht. Aktuell wird die Behandlung hauptsächlich mit verschiedenen Hormonausgleichstherapien vorgenommen. Über deren klinische Ergebnisse liegen bislang aufgrund fehlender prospektiver Studien nur unzureichende Daten vor. Die Assoziation zwischen Testosterontherapie und Prostatakrebsrisiko wie auch dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wird in einer großen Kohorte hypogonadaler Männer untersucht.

Die prospektive Registerstudie RHYME (Registry of Hypogonadism in Men) erfasst seit zwei Jahren den Gesundheitszustand von 999 Patienten mit gesichertem Hypogonadismus an 25 Institutionen in sechs EU-Ländern. Drei Viertel der Patienten erhalten eine Testosterontherapie. Vier von zehn Patienten haben Übergewicht und 44 % sind adipös. Die Hälfte weist eine Hypertonie auf, ein Drittel eine Hypercholesterinämie und etwa jeder Dritte einen Diabetes mellitus Typ 2. Die Patienten wurden nach drei, sechs, zwölf und 24

Monaten untersucht. Die Hormon- und PSA-Bestimmungen erfolgten in einem Zentrallabor. Prostatabiopsien wurden verblindet ausgewertet.

Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden gewertet: Tiefe Venenthrombose, Herzinfarkt, Hirninsult, Lungenembolie, Vorhofflimmern, die Notwendigkeit von Stents, oder Bypass, perkutane Koronareingriffe, zudem transiente ischämische Attacken sowie Herztod aufgrund von Ischämie oder Herzinsuffizienz.

Für beide Parameter wurden die Inzidenzraten pro 100 000 Personenjahre berechnet. Im Beobachtungszeitraum wurden 55 Prostatabiopsien aufgrund von Verdachtsmomenten, in zwölf Fällen inzidentell entnommen.

Der Prozentsatz positiver Ergebnisse war in der behandelten und unbehandelten Gruppe vergleichbar (37,5 % versus 37,0 %). Die Inzidenzrate war mit 0,52 nicht signifikant unterschiedlich.

Sechs der Männer unter 60 Jahren und zwölf der älteren Patienten entwickelten unter Testosterontherapie ein Prostatakarzinom. In der Vergleichsgruppe von 249 hypogonadalen Männern, die älter

Unabhängig davon, ob mit Testosteron behandelt worden war oder nicht, ergab sich im Gesamtkollektiv gegenüber der allgemeinen Bevölkerung keine erhöhte Prostatakrebs-Inzidenz (1 221,4 versus 1 251,9 pro 100 000 Personenjahre).

Die Inzidenz positiver Prostatabiopsien war unter Hormongabe nicht erhöht. „Damit stützen die Ergebnisse die Langzeitsicherheit an der Prostata bei älteren hypogonadalen Männern“, resümieren die Autoren.

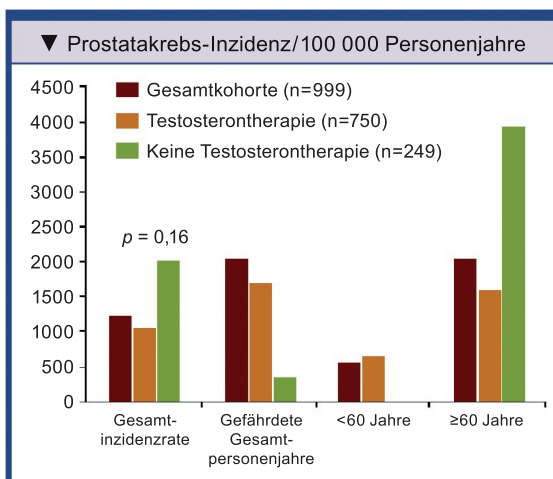
Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese erwiesen sich als Prädiktor für erneute Probleme im Gesamtkollektiv. Die Ergebnisse zu diesen Zwischenfällen sollten allerdings mit Vorsicht interpretiert werden, da die Studie nicht spezifisch für kardiovaskuläre Ereignisse „gepower“ war.

als 65 Jahre waren, wurden sieben Prostatakarzinome dokumentiert.

Bei 41 Männern wurden kardiovaskuläre Ereignisse erhoben – fünf verstarben. Patienten mit diesbezüglicher Anamnese hatten ein doppelt so hohes Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis wie „Herzgesunde“. Neu betroffene Männer waren eher adipös und die Ereignisse traten etwas häufiger unter Testosterontherapie (eher bei topischen Produkten) als in der Vergleichsgruppe ohne auf (78,1 versus 75,0 %).

Le ◀

Debruyne FMJ, Schröder FH, Roehrborn CG, et al 2015: Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or cardiovascular events: Results from the Registry for Hypogonadism in Men (RHYME), Poster 239 beim 15. EAU-Kongress in Madrid, 21.3.2015.



Kurzinterview

Therapie des Hypogonadismus: „RHYME – eine der wichtigsten Studien“

Die Testosterontherapie des Hypogonadismus sorgt immer wieder für Diskussionen. Jetzt sind erstmals Ergebnisse der prospek-

tiven Erhebung in mehreren EU-Ländern vorgestellt worden. Prof. Dr. Hermann M. Behre, Direktor des Zentrums für Repro-

duktionsmedizin und Andrologie der Universität Halle/Saale, bezieht als Leiter des deutschen Studienzentrums Stellung.

Le: Sie halten die RHYME-Studie für eine der aktuell wichtigsten Studien zum Thema Hypogonadismus des Mannes. Warum?

Behre: Als Besonderheit der Registerstu-



Prof. Dr. med.
Hermann Behre
(Halle/Saale)

die werden nicht nur mit Testosteron behandelte hypogonadale Patienten erfasst, sondern auch entsprechende Patienten ohne Testosterontherapie. Die positiven Effekte und die möglichen Nebenwirkungen der Behandlung über einen mehrjährigen Zeitraum können hierdurch gegenüber einer Kontrollgruppe beurteilt werden. Die

hohe Qualität der Studie beruht auch auf dem prospektiv genau festgelegten Analyseplan, der zusätzlich zentralen Analyse der relevanten Hormone und des PSA und der hohen Anzahl der eingeschlossenen Patienten in verschiedenen europäischen Studienzentren.

Le: Wie lange soll die Studie insgesamt laufen?

Behre: Wir waren in Halle eines der ersten Studienzentren für die RHYME-Studie. Bisher liegen Daten bis zu drei Jahren vor. Wir hoffen, dass die Studie verlängert werden kann, dies hängt jedoch von der Finanzierung der Gesamtstudie ab.

Le: Drei Jahre Nachbeobachtung sind ein guter Anfang, aber sicher nicht ausreichend hinsichtlich der Prostata-Sicherheit.

Behre: Aus diesem Grund ist ein wichtiger Aspekt der Studie die Beurteilung von histologischen Veränderungen in Prostatabiopsien, die klinisch erkennbaren Prostataveränderungen bei hypogonadalen Patienten um Jahre vorausgehen können.

Le: Waren kardiovaskuläre Ereignisse als ein Endpunkt geplant?

Behre: Im Rahmen der Registerstudie werden selbstverständlich auch die kardiovaskulären Risikofaktoren und entsprechenden Ereignisse wie Thrombosen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall erfasst, so dass auch diesbezüglich wichtige Daten angesichts der aktuellen kontroversen Diskussionen durch die Studie bereitgestellt werden.

Le ◀

Sexualfunktion unter Testosteronausgleich: Einfluss des CAG-Polymorphismus im AR-Gen

Der CAG-Polymorphismus des Androgenrezeptor (AR)-Gens bestimmt die Länge des Poly-Glutamin (Gln)-Trakts in der Transaktivierungsdomäne des AR-Proteins und beeinflusst dadurch dessen Transkriptionsaktivität. Die geringere Aktivität des Testosterons bei einer höheren Anzahl CAG-Triplets führt zu geringeren Hormoneffekten an den Zielgeweben als bei einer geringen Anzahl an CAG-Repeats. Unter anderem wurden Auswirkungen auf die Sexualfunktion beobachtet. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, inwieweit unter einer Testosteronausgleichstherapie (TRT) auch die Besserung der Sexualfunktion durch den AR-Gen-Polymorphismus beeinflusst wird. Diesbezüglich wurden bislang nur die Effekte einer TRT bei der seltenen Form des postoperativen hypogonadotropen Hypogonadismus untersucht. Aktuell wurde der Verbesserung der Sexualfunktion unter TRT bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus (LOH) unter Berücksichtigung der Rolle des CAG-Polymorphismus im AR-Gen Rechnung getragen.

Für die Analyse wurden die Unterlagen 73 Patienten mit LOH eines andrologischen Zentrums ausgewertet. Die Bewertung der Sexualfunktion zu

Beginn der Testosteronausgleichstherapie und vor der 6. Injektion mit Testosteron-Undecanoat (1000 mg) erfolgte anhand des International Index of Erectile Function (IIEF-15)-Fragebogens.

In der Patientenkohorte verteilte sich die Anzahl der CAG-Repeats über den Bereich von 12 bis 25 (median 19, Abb.). Unter der TRT erhöhten sich die Spiegel an Gesamttestosteron, freiem Testosteron und Estradiol signifikant. Keine Veränderungen wurden beim Body Mass Index und dem Sexualhormon-bindendem Globulin registriert.

Die deutliche Verbesserung der Sexualfunktion zeigte sich anhand aller IIEF-Domänen. Bei den Veränderungen aller

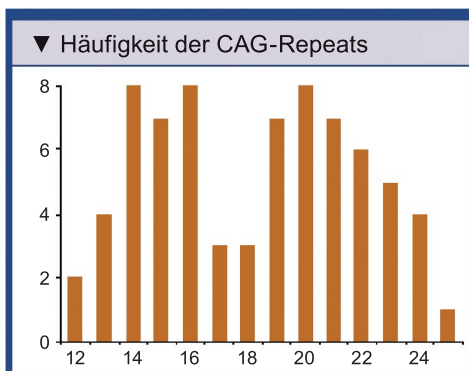
Männer mit LOH und hoher Anzahl CAG-Repeats im AR-Gen erreichten unter Testosteronausgleich im Vergleich zu Männern mit geringer Anzahl von CAG-Repeats eine weniger deutliche Verbesserung der Sexualfunktion.

Domänen außer der allgemeinen Befriedigung ergab sich eine signifikante negative Korrelation mit Anzahl der CAG-Repeats im AR. Der Anstieg des Testosteronspiegels korrelierte hingegen positiv mit den veränderten Sexualdomänen außer mit der allgemeinen Befriedigung und der mit dem Geschlechtsverkehr. Der veränderte Estradiolspiegel hatte keine signifikanten Einflüsse.

Bei Berücksichtigung des Baseline-Testosteronspiegels als Kovariable in der Analyse blieb die Anzahl der CAG-Triplets nur mit dem Gesamt-IIEF-15 Score und dem Score für die Domäne der erektilen Funktion signifikant, während die Veränderung des Spiegels an Gesamttestosteron nur unabhängig und signifikant mit der Veränderung bei der erektilen Funktion assoziiert war.

Red. ◀

Tirabassi G, Corona G, Biagioli A, et al. 2015. Influence of androgen receptor CAG polymorphism on sexual function recovery after testosterone therapy in late-onset hypogonadism. J Sex Med 12:381-388.



Praktisches Arbeitsrecht für Urologen – Teil II

Redaktion: In der letzten Ausgabe von **urologen.info** hatten wir einige arbeitsrechtliche Probleme mit Ihnen erörtert. Einige Punkte sind offen geblieben, z.B. die Beendigung des Arbeitsverhältnisses. Was gibt es hierbei zu beachten?

Dr. Stebner: Zunächst ist es wichtig zu wissen, dass eine Beendigung des Arbeitsverhältnisses immer schriftlich erfolgen muss. Eine mündliche Erklärung ist nicht wirksam. Es gibt zwei Formen der Kündigung: die ordentliche oder fristgerechte Kündigung und die außerordentliche oder fristlose Kündigung. Bei einer ordentlichen Kündigung sind die im Arbeitsvertrag vereinbarten Kündigungsfristen einzuhalten, jedoch auf jeden Fall die Mindestkündigungsfrist nach § 622 Abs. 2 BGB. Bei einer außerordentlichen Kündigung ist ein wichtiger Grund Voraussetzung, aufgrund dessen das Fortbestehen des Arbeitsverhältnisses für den Arbeitgeber unzumutbar geworden ist.

Redaktion: Und wenn das Arbeitsverhältnis dem Kündigungsschutzgesetz unterliegt?

Dr. Stebner: Das ist dann der Fall, wenn der Urologe mehr als zehn Mitarbeiter beschäftigt, was wohl eher die Ausnahme ist. Das Kündigungsschutzgesetz enthält eine differenzierte Regelung über die Anwendbarkeit, z.B. auch bei Teilzeitarbeit. Man muss also im Einzelfall genau hinschauen, wie die festgestellte Anzahl der Arbeitnehmer ist, auch durchschnittlich über mehrere Jahre, um zu entscheiden, ob das Kündigungsschutzgesetz anwendbar ist oder nicht.

Ist das Kündigungsschutzgesetz anwendbar, ist für eine ordentliche Kündigung ein personen-, betriebs- oder verhaltensbedingter Grund erforderlich. Hinzu kann dann auch die Notwendigkeit einer Sozialauswahl treten. Alles ist recht schwierig zu handhaben, weshalb Arbeitgebern vor der Kündigung eine rechtliche Beratung zu empfehlen ist, erst recht, wenn es um eine außerordentliche Kündigung geht.

Redaktion: Gibt es noch andere Möglichkeiten, ein Arbeitsverhältnis zu beenden?

Dr. Stebner: Ein Arbeitsverhältnis kann über eine Vereinbarung befristet sein oder auch durch den Eintritt einer arbeitsvertraglich vereinbarten Bedingung wie durch Beendigung der Ausbildung zur medizinischen Fachangestellten oder auch mit einem Aufhebungsvertrag. Über das Ende des Arbeitsverhältnisses hinaus ist der Arbeitnehmer übrigens zur Verschwiegenheit verpflichtet. Weiterhin hat er alles herauszugeben, was Eigentum des Praxisinhabers ist. Der Urologe hingegen ist verpflichtet, ein Arbeitszeugnis auszustellen.

Redaktion: Ich denke, über die Beendigung des Arbeitsverhältnisses haben wir genug erfahren. Es bleiben noch einige Fragen zum Tarifvertrag und Mindestlohn unbeantwortet. Wie sieht es mit der Bindung des Praxisinhabers an Tarifverträge aus?

Dr. Stebner: Für die medizinische Fachangestellte gelten Mantel- und Gehaltstarifvertrag nur dann, wenn sie Mitglied der Gewerkschaft ist und wenn der Praxisinhaber dem Arbeitgeberverband angehört. Normalerweise ist das so nicht der Fall. Eine Ausnahme besteht, wenn die Tarifverträge ausdrücklich mit dem Arbeitsvertrag einbezogen werden. Deshalb ist es ganz wichtig, nicht unkritisch Muster-Arbeitsverträge einzusetzen.

Redaktion: Was können Sie uns noch zu Teilzeit sagen?

Dr. Stebner: Die Teilzeitbeschäftigte hat zunächst einmal dieselben Arbeitnehmerrechte wie die Vollzeitmitarbeiterin. Dies gilt auch für die sog. Mini-Jobber, die übrigens auch einen Anspruch auf Lohnfortzahlung im Krankheitsfall und auf Urlaubsgewährung haben.

Redaktion: Bei Neueinstellungen wird oft Urlaubsgeld, Weihnachtsgeld, sog. ver-



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

mögenswirksame Leistungen und ein 13. Monatsgehalt oder gar ein 14. Monatsgehalt verlangt. Wie beurteilen Sie diese Forderung?

Dr. Stebner: Empfehlenswert ist es aus Arbeitgebersicht, in die Verhandlungen mit einem Jahresgehalt einzusteigen. Wie das Jahresgehalt dann aufgeteilt wird, spielt wirtschaftlich keine Rolle. Wenn die Arbeitnehmerin möchte, dass sie Sonderzahlungen erhält, ist dies möglich und wird erfasst durch das Jahresgehalt. Die beste Lösung im Interesse aller Beteiligten dürfte nach meiner Erfahrung jedoch sein, monatlich ein Zwölftel des Jahresgehaltes auszuzahlen. Steuerliche Nachteile für den Arbeitnehmer ergeben sich nicht.

Redaktion: Wer hat Anspruch auf Elternzeit?

Dr. Stebner: Der Anspruch auf Elternzeit (früher Erziehungsurlaub) ist im Bundeselterngeld- und Elternzeitgesetz (BEEG) geregelt. Die Elternzeit soll den im Arbeitsverhältnis stehenden Eltern (und seit dem 24.01.2009 auch Großeltern!) die Kindererziehung in einer entscheidenden Lebensphase des Kindes gewährleisten.

Redaktion: Nehmen wir einmal an, im Arbeitsvertrag sind Sonderzahlungen vereinbart. Diese entfallen dann doch während der Elternzeit, oder?

Dr. Stebner: Wenn sich weder aus dem Arbeitsvertrag noch aus dem Gesamtzusammenhang ergibt, dass z.B. der Anspruch auf Weihnachtsgeld entfällt oder



gekürzt werden kann, falls der Arbeitnehmer Elternzeit in Anspruch nimmt und dementsprechend keine Arbeitsleistung erbringt, bleibt der Anspruch bestehen (grundlegendes Urteil des Bundesarbeitsgerichts vom 10.12.2008, AZ: 10 AZR 35/08).

Redaktion: Ich kann mir vorstellen, dass manche Arbeitgeber in diese Falle getappt sind und über Jahre hinaus – auch wenn während der Elternzeit eine zweite oder gar dritte Schwangerschaft erfolgt – Sonderzahlungen leisten mussten. Wie kann dem vorgebeugt werden?

Dr. Stebner: Die Elternzeit kann bis zur Vollendung des 3. Lebensjahres des Kindes dauern (§ 15 Abs. 2 BEEG). Wird die Arbeitnehmerin in der Elternzeit erneut Mutter, kommt es zu entsprechenden Verlängerungen. Möchte der Arbeitgeber in dieser Zeit keine vereinbarten Sonderzahlungen leisten, müssen sie für die Elternzeit vertraglich ausgeschlossen sein. Dass ein Arbeitnehmer in der Elternzeit keine Sonderzahlungen bekommt, ergibt sich vielfach aus der Motivation der Vereinbarung solcher Leistungen: Sie sollen besonderen Arbeitseinsatz belohnen und zu tatkräftigem Engagement motivieren. Diese Intention

scheidet bei der Elternzeit aus, weshalb es gerechtfertigt ist, keine Sonderzahlungen in dieser Zeit leisten zu wollen.

Redaktion: Sie wollten unseren Lesern noch eine Buchempfehlung geben.

Dr. Stebner: Ich empfehle das Buch „Übersicht über das Arbeitsrecht/Arbeitsschutzrecht 2014/2015“, herausgegeben vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales, jährliche Ausgabe, 923 Seiten mit CD-ROM, 36,00 Euro, ISBN: 978-3-8214-7287-4.

Redaktion: Vielen Dank für das Gespräch!

Blasenkrebs – oft ein Zufallsbefund

Urologen wollen das Bewusstsein von Risikopatienten schärfen

Harnblasenkrebs ist die zweithäufigste urologische Tumorerkrankung. Der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BDU) macht wiederholt darauf aufmerksam, dass ein Tumor in der Blase zunächst ohne charakteristische Symptome wächst. „Ein gesetzliches Früherkennungsprogramm gibt es zurzeit nicht“, sagt BDU-Präsident Dr. Axel Schroeder. „Auch verschiedene Blasenkrebs-Schnelltests, die seit einiger Zeit Schlagzeilen machen, sind noch nicht weit genug entwickelt, um für ein generelles Screening in der Bevölkerung geeignet zu sein.“ Umso wichtiger sei eine risiko-adaptierte Früherkennung für Personen mit einem erhöhten Gefährdungspotenzial.

Das Robert-Koch-Institut verzeichnet jährlich rund 29 000 Neuerkrankungen. Im Jahr 2010 erkrankten 21 550 Männer und 7 240 Frauen in Deutschland an Blasenkrebs. Damit sind Männer fast dreimal so oft betroffen wie Frauen. Blasenkrebs ist die vierthäufigste Krebsart des Mannes. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt bei Männern 72 Jahre, bei Frauen etwa 74 Jahre.

Mögliche Symptome wie Blut im Urin, Schmerzen oder Störungen beim Wasserlassen treten oft erst spät auf, sind unspezifisch

und können auch gänzlich andere Ursachen haben. Häufig wird der Tumor als Zufallsbefund etwa bei einer Ultraschalluntersuchung entdeckt, überwiegend in frühen Stadien. Dennoch sind etwa 25 bis 30 % der Tumore bei Diagnosestellung nicht mehr oberflächlich, sondern bereits in die Blasenmuskulatur eingewachsen oder haben auf andere Organe übergreifen. „Haupttrisikofaktor ist Tabakkonsum“, sagt Schroeder. Nach Angaben der Deutschen Krebshilfe sind 30-70 % aller Blasenkrebserkrankungen auf Zigarettenrauchen zurückzuführen. Auch der, meist berufliche, Kontakt mit krebserregenden Stoffen, wie aromatischen Aminen, die in der Gummi-Industrie, in Farben und in der chemischen und pharmazeutischen Industrie zum Einsatz kommen, erhöht das Risiko. Daher wird Blasenkrebs zum Teil auch als Berufskrankheit anerkannt. Weitere Risikofaktoren sind chronische Harnwegsinfekte und bestimmte Medikamente. Familiäre Häufungen werden beobachtet, ebenfalls gibt es Hinweise auf genetische Faktoren bei der Entstehung von Harnblasenkrebs. Gezielte Früherkennung für diese Risikogruppen hält der Präsident des Berufsverbandes für sinnvoll.

Das Internet-Tool **www.risikocheck-blasenkrebs.info** kann die Einschätzung des individuellen Blasenkrebsrisikos durch einen Urologen unterstützen. „Der Risiko-Check ist in zwölf verschiedenen Sprachen verfügbar und wird regelmäßig aktuellen Änderungen angepasst. Verifiziert wurde er von der IQUO in Berlin, dem Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen in Deutschland e.V.“, erklärt Dr. Gerson Lüdecke (Gießen), der den kostenlosen Online-Check entwickelt hat.

Schnelltests auf urinlösliche Blasenkrebsmarker kommen bei der Früherkennung inzwischen zum Einsatz und können die Diagnostik unter Umständen ergänzen. „Während herkömmliche Tests nur ‚positiv‘ oder ‚negativ‘ anzeigen, können die neuesten Verfahren die Wahrscheinlichkeit, dass ein Tumor in der Harnblase vorliegt, quantifizieren“, sagt Dr. Lüdecke. Eine Blasenpiegelung zur sicheren Diagnostik ersetzen sie dennoch nicht. Vor freiverkäuflichen Blasenkrebs-Schnelltests warnen die Experten. Die Früherkennung von Harnblasenkrebs gehört in die Hände eines erfahrenen Urologen. ◀

Quelle: Berufsverband der Deutschen Urologen e.V.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Individuelles Therapiemanagement und alternative Dosierungsoptionen

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist eine auf den Patienten individuell zugeschnittene Therapie von entscheidender Bedeutung. Über Möglichkeiten des individuellen Therapiemanagements sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinien-Behandlung des mRCC referierten namhafte Experten bei einem Fachjournalisten-Workshop von Pfizer Oncology in Hannover.

Möglichst lange Behandlungsdauer, adäquate Dosierung und ein proaktives Nebenwirkungsmanagement

Wenn eine Substanz beim mRCC-Patienten Wirksamkeit zeigt, ist es therapeutisch angezeigt, die Patienten so lange wie möglich unter dieser Therapie zu halten, betonte Prof. A. Merseburger (Lübeck). Auch bei Patienten, die die Therapie nicht optimal vertragen, kann die Behandlungsdauer mit Hilfe eines patientenorientierten Therapiemanagements in vielen Fällen verlängert werden. Eine bessere Verträglichkeit der Therapie bei gleichbleibender Wirksamkeit kann z.B. durch Umstellung des Einnahmeschemas erreicht werden. Aktuelle Erkenntnisse deuten in der Erstlinien-Behandlung mit Sunitinib (Sutent®) darauf hin, dass die Umstellung des Einnahmeschemas von 4/2 (4 Wochen Therapie und 2 Wochen Pause) auf ein alternatives Regime, z.B. das 2/1-Schema (2 Wochen Therapie und 1 Woche Pause), eine effektive Maßnahme sein kann, die Behandlung in der Erstlinie bei gleichbleibender Dosierungsstärke so lange wie möglich aufrechtzuerhalten.

Dass das 2/1-Therapieschema von Sunitinib eine praktikable Alternative für Patienten ist, die das 4/2-Therapieschema nicht vertragen, weisen auch neue Studiendaten aus, berichtete Merseburger. So konnte unter dem 2/1-Therapieschema unter anderem die Häufigkeit von Fatigue und dem Hand-Fuß-Syndrom signifikant reduziert werden ($p=0,0003$ bzw. $0,0004$). Auch das Auftreten von Mukositis ließ sich damit signifikant senken ($p=0,03$) (Najjar YG, et al. 2014. EUR J Cancer 50: 1084-1089). Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Therapiebeginn mit Sunitinib im 4/2-Schema und darauf folgendem Wechsel auf das 2/1-Schema wurde mit median 43,9 Monaten ermittelt (retrospektive Analyse) (Abb. 1). Da die Ansprechraten im Verlauf der Therapie ansteigen (siehe Sunitinib-Zulassungsstudie), kommt dem protrahierten PFS Bedeutung zu. Nach einer Behandlungsdauer von median sechs Monaten hatten 37 % der Patienten auf die Therapie mit Sunitinib angesprochen. In der Follow-up-Auswertung nach median elf Monaten Therapiedauer lag die Ansprechrate bei 47 % (sekundärer Studienendpunkt der Open-label-Studie, beides Investigator Assessment).

Auch in der Zweitlinie patienten-individuell therapieren

„Ist die Erstlinie mit Sunitinib vollständig ausgeschöpft, lohnt ein Wechsel auf Axitinib (Inlyta®) in der Zweitlinie“, erklärte Prof. V. Grünwald (Hannover). So zeigte sich in einer retrospektiv-prospektiven Analyse, dass bei einem Therapiestart mit Sunitinib gefolgt von Axitinib in der Zweitlinie Überlebenszei-

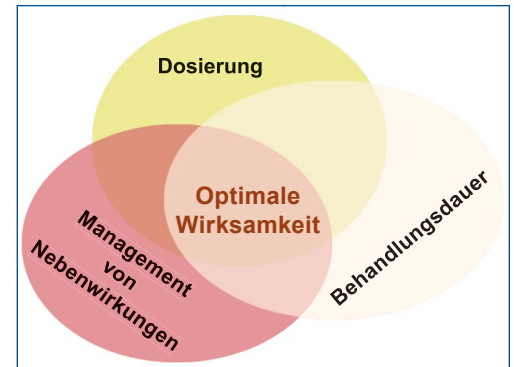


Abb. 2: Die drei wesentlichen Faktoren für ein erfolgreiches Therapiemanagement bei mRCC-Patienten sind: Eine möglichst lange Behandlungsdauer, adäquate Dosierung und ein proaktives Nebenwirkungsmanagement.

ten von median 33,7 Monaten möglich sind. „Allerdings entscheidet das Therapiemanagement maßgeblich darüber, ob der Patient in die nächste Sequenz gelangt“, so der Onkologe. Für die Zweitlinien-Therapie steht nach Versagen von Sunitinib oder einem Zytokin der hochselektive TKI Axitinib zur Verfügung. Es wird in den ESMO- und EAU-Leitlinien empfohlen. Auch in der Zweitlinie gilt, dass eine Therapie, von der der Patient profitiert, so lange wie möglich gegeben werden sollte. Wichtige Stellschrauben um dies zu erreichen sind neben der Aufklärung des Patienten vor Therapiebeginn, den vom Patienten selbst durchführbaren prophylaktischen Maßnahmen und einem adäquaten Nebenwirkungsmanagement, vor allem eine sich am jeweiligen Patienten orientierende Dosierung. „Aktuelle Daten vom ASCO-GU 2015 weisen darauf hin, dass eine auf den Patienten individuell abgestimmte Dosierung die Therapiedauer verlängern könnte“, so Grünwald. So lässt sich die Dosierung von Axitinib je nach Patient, ausgehend von der empfohlenen Dosierung von 2 x täglich 5 mg, stufenweise erhöhen oder reduzieren. „Die Vielfalt an möglichen Dosisanpassungen mit Axitinib liefert dem behandelnden Arzt reichlich Gestaltungsspielraum, um die Therapie auf den Patienten und seine Bedürfnisse zuzuschneiden, sodass wir ihn möglichst lange therapieren können“, erläuterte Grünwald.

mk ◀

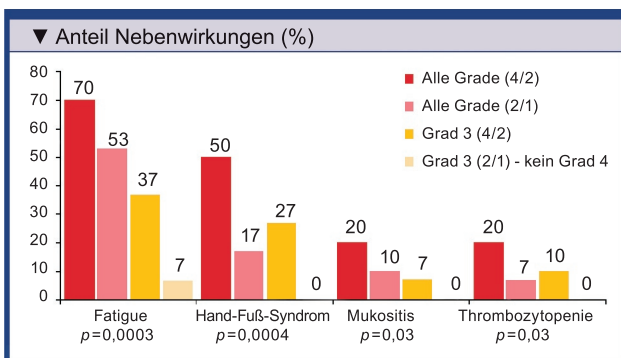


Abb. 1: Das Sunitinib 2/1-Einnahmeschema ist mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Nach Umstellung von 4/2- auf das 2/1-Einnahmeschema sind die Nebenwirkungen Grad ≥ 3 signifikant zurückgegangen (97 % $\rightarrow$ 27 %; $p<0,0001$) (Najjar YG, et al. 2014. Eur J Cancer 50:1084-1089).

Quelle: Fachjournalisten-Workshop „Potenziale von Sunitinib, Axitinib und Temozolomid voll ausschöpfen: Therapiemanagement bei mRCC“ am 26.05.2015 in Hannover. Veranstalter: Pfizer Oncology.

Behandlung bei Prostatakrebs: OP, Bestrahlung oder Brachytherapie? Radioonkologen empfehlen, über Nebenwirkungen intensiv aufzuklären

Inkontinenz und andere Blasenstörungen gehören für Prostatakarzinom-Patienten zu den schlimmsten Folgen der Behandlung. Dies kam in einer Studie heraus, die die Lebensqualität mithilfe von Tests aus der ökonomischen Spieltheorie untersucht hat. Frühere Studien hatten gezeigt, dass die Strahlentherapie gegenüber der Operation Vorteile bringt. Es kommt seltener zu Komplikationen an den Harnwegen, erklärt die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO).

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakrebs gibt es drei Behandlungsoptionen: Bei einer Operation wird die gesamte Prostata entfernt. Da zusammen mit der Prostata auch Teile der Harnröhre und Nerven zur Steuerung der Blasenfunktion verloren gehen können, sind Harnwegskomplikationen als Folge möglich. In leichten Fällen ist dies eine Inkontinenz. In schweren Fällen kann es zu Schmerzen oder zu einer Blockade der Harnwege kommen.

Durch eine US-amerikanische Studie zu Langzeitfolgen nach Prostatakrebstherapie aus dem Jahr 2013 weiß man, dass diese Komplikationen nach einer Strahlentherapie seltener auftreten als nach der Operation. Dies gilt sowohl für die Abtötung der Krebszellen durch eine Bestrahlung von außen (externe Strahlentherapie) als auch durch Einlage von schwach strahlenden, kleinen Jod-Stäbchen („Seeds“) in die Prostata (Brachytherapie).

Ein Team um Montse Ferrer vom Hospital del Mar Research Institute in Barcelona hat nun das Thema Nebenwirkungen und Lebensqualität bei 580 Patienten, deren Prostatakrebs durch eine Operation, eine externe Strahlentherapie oder mit Brachytherapie behandelt wurde, mit Hilfe von Tests aus der ökonomischen Spieltheorie untersucht. Im ersten Test, dem „Time-Trade-Off“, wurden die Patienten nach der Behandlung gefragt, wie viele Jahre ihres Lebens sie dafür eintauschen würden, wenn sie die Nebenwirkungen der Therapie nicht länger ertragen müssten. Am ehesten waren dazu die operierten Patienten bereit, denen ein Leben ohne Operationsfolgen 5 % der restlichen Lebenszeit wert war. Nach einer Brachytherapie waren die Patienten nur zu einer Verkürzung der Lebenszeit um 3 % bereit. Im zweiten Test sollten die Patienten angeben, welchen Anteil eines fiktiven Monatseinkommens von 1 000 Euro sie für eine Beschwerdefreiheit bezahlen würden. Die operierten Patienten gaben im Durchschnitt an, 47 Euro zu zahlen, während die Patienten, die eine Brachytherapie erhalten hatten, 16 Euro weniger auszugeben bereit waren. Die extern bestrahlten Patienten gaben 30 Euro als Summe an. Im dritten Test wurde den Patienten eine fiktive Therapie angeboten, die die Komplikationen beseitigt, dafür aber mit einem Sterberisiko verbunden war. Patienten mit Komplikationen waren hier bereit, ein deutlich höheres

Risiko einzugehen. Patienten mit ausgeprägten Harnwegssymptomen nach der Operation wären eher bereit, Geld oder Lebenszeit zu investieren oder sogar ein Lebensrisiko einzugehen, um von ihren Beschwerden befreit zu werden, als diejenigen, die durch eine der beiden Formen der Strahlentherapie behandelt worden waren. Störungen der Darmkontrolle und der Sexualfunktion wurden dagegen von allen Patienten eher akzeptiert.

„Es ist bekannt, dass Harnwegskomplikationen nach der Operation häufiger auftreten können als nach einer externen Bestrahlung oder einer Brachytherapie“, erläutert DEGRO-Sprecher Wenz. „Die jetzige Studie zeige, dass Inkontinenz und Harnverhalt sehr stark auf die Lebensqualität einwirken und von vielen Patienten als sehr belastend empfunden werden. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten daher genau über mögliche Komplikationen und deren Auswirkung auf die Lebensqualität der jeweiligen Behandlungsmethode informiert werden, rät der Radioonkologe.“

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

Ávila M, Becerra V, Guedea F, et al. 2015. Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer. Estimating preferences for treatments in patients with localized prostate cancer. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics 91:277-287.

Neue Diagnose-Methode lässt MRT-Bilder mit Ultraschallaufnahmen verschmelzen und ermöglicht so Prostata Tumoren besser zu erkennen

Wenn Prof. Marc-Oliver Grimm, Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Jena (UKJ), über Tumoren der Prostata spricht, verwendet er gern die Metaphern Haustierkrebs und Raubtierkrebs. Während der eine häufig aufgrund langsamen Wachstums keine Gefahr darstellt, ist der andere äußerst aggressiv. Die bösartigen Tumoren lassen sich heute mit einer neuen Diagnose-Methode besser nachweisen. Das UKJ verfügt jetzt als einziges Universitätsklinikum in Mitteldeutschland über ein System, das in der Lage ist, Bilder der Magnetresonanztomographie

(MRT) dreidimensional und dynamisch mit Ultraschallaufnahmen zu verschmelzen.

Wenn im Blut eines Mannes erhöhte Tumormarkerwerte festgestellt werden, besteht der Verdacht auf Prostatakrebs. „Bis vor kurzem haben wir systematisch, aber ungezielt biopsiert“, so Grimm. Das heißt, es wurden 10-12 Gewebeprobe aus festgelegten Bereichen der Prostata entnommen, um auf Auffälligkeiten untersucht zu werden. Das neue System macht es möglich, ganz gezielt aus verdächtigen Arealen Proben zu entnehmen. Dafür werden die vom Radiologen farblich markierten MRT-Aufnahmen mit dem

Live-Ultraschallbild in der Klinik für Urologie überlagert. „Ein Vorteil der neuen Methode ist, dass wir vor allem die aggressiveren Tumoren gut sehen“, so Grimm. Die Erkrankung könne so deutlich besser eingeschätzt werden als bisher. Gerade vor dem Hintergrund, dass durch die bisherigen Methoden zu viele Tumoren gefunden wurden, die akut keine Gefahr darstellen, sei dies ein Schritt in die richtige Richtung: Weg von einer Überdiagnostik – hin zu einer gezielten Jagd auf den Raubtierkrebs.“

Quelle: Universitätsklinikum Jena

Gräserpollenextrakt erfolgreich bei Chronic Pelvic Pain Syndrom

Zur medikamentösen Therapie bei chronischer abakterieller Prostatitis (CPPS) hat kürzlich ein gut verträgliches, antiphlogistisch wirksames Phytotherapeutikum die Arzneimittelzulassung erhalten. Ausschlaggebend für die bislang einzige Zulassung in dieser Indikation war die erfolgreiche multizentrische, randomisierte, prospektive placebokontrollierte Phase-III-Doppelblindstudie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Wolfgang Weidner (Wagenlehner FME, et al. 2009. Eur Urol 56:544-

551). In der GCP-konformen Studie wurde der Standardfragebogen des National Institute of Health „Chronic Prostatitis Symptom Index“ (NIH-CPSI) zur Evaluation der Schmerzen, der Miktionsbeschwerden und der Lebensqualität verwendet. 70,6 % der Patienten aus der Pollenextraktgruppe sprachen auf die Therapie an (Placebo 50,0 %, $p=0,0141$). Dabei war Therapieresponse als Rückgang des NIH-CPSI-Gesamtscores um mindestens 25 % bzw. um mindestens 6 Punkte definiert worden. Die Verbesserung der

Symptomatik war für die betroffenen Männer statistisch signifikant und klinisch relevant. Pollstimol® reduziert den Schmerz, lindert die Symptomatik (NIH-CPSI) und verbessert zudem die Lebensqualität bei einem Großteil der CPPS-Patienten. In der urologischen Praxis sollten darüber hinaus die Möglichkeiten der multimodalen Therapie bei CPPS ausgeschöpft werden. ◀

Strathmann GmbH & Co.KG

G-BA bestätigt erneut beträchtlichen Zusatznutzen für Enzalutamid (XTANDI™)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner gestrigen Sitzung die Entscheidung zum Zusatznutzen von XTANDI™ für den Einsatz bei erwachsenen Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, getroffen. Der Beschluss lautet: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Enzalutamid (XTANDI™) ist seit September 2013 in Deutschland verfügbar und wird zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem

Prostatakarzinom (mCRPC) eingesetzt, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Seit November 2014 kann XTANDI™ auch bei erwachsenen Männern mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, eingesetzt werden. Grundlage für dieses positive Votum sind Ergebnisse der PREVAIL-Studie. Hier hat Enzalutamid gezeigt, dass es das Risiko, am mCRPC zu versterben, signifikant um 29 % senken konnte ($HR=0,71$; 95% KI: 0,60-0,84; $p<0,001$) und das Risiko der Krankheitsprogression oder Tod sig-

nifikant um 81 % ($HR=0,19$; 95% KI: 0,15-0,23; $p<0,001$) senken konnte.

Der Beschluss ist bereits auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht. Darin werden auch weitere Details, wie Größe der Zielpopulation, Jahrestherapiekosten, etc. angegeben. ◀

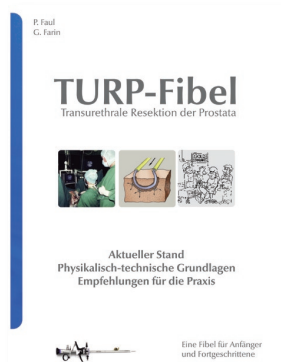
Quellen:

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

[2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Enzalutamid [online].

Astellas Pharma GmbH

TURP-Fibel als DOWNLOAD



Download unter www.farco-pharma.de

Die TURP-Fibel richtet sich an alle interessierten Urologen/Urologinnen und deren Assistenzpersonal, die die TURP erlernen oder bereits praktizieren und ihre Kenntnisse über die physikalisch-technischen Grundlagen vertiefen möchten.

Diese Fibel bietet eine Übersicht über die wichtigsten Entwicklungen der TURP in den vergangenen 20 Jahren bis heute. Zudem liefert sie eine Darstellung des aktuellen Kenntnisstandes der physikalisch-technischen Grundlagen dieses thermischen Verfahrens.

FARCO-PHARMA bietet die Fibel kostenlos zum Download als pdf und als iBook auf der Website www.farco-pharma.de an.

Kontakt: FARCO-PHARMA GmbH, Angela Grunow, Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Köln, Tel.: 0221 594061, Fax: 0221 593614, E-Mail: angela.grunow@farco-pharma.de ◀

Androgenrezeptorforschung: Astellas Pharma stiftet Research Grant 2015

Der Androgenrezeptor spielt für das Prostatakarzinom eine zentrale Rolle, denn er ist nicht nur für das Fortschreiten der Erkrankung, sondern auch für deren Behandlung von essentieller Bedeutung. Aufgrund der zunehmenden Zahl von innovativen und zielgerichteten Therapien ist ein detailliertes Verständnis über molekulare Veränderungen des Androgenrezeptors und der Androgenrezeptor-Signalkaskade von essentieller Bedeutung. Trotz des rasanten Fortschritts bei der Erforschung des Prostatakarzinoms bleiben noch immer zahlreiche Fragen unbeantwortet.

Mit dem Research Grant zum Thema Androgenrezeptorforschung sollen hervorragende wissenschaftliche Projekte, die sich mit Fragen bezüglich des Androgenrezeptors beim Prostatakarzinom beschäftigen, ausgezeichnet werden. Der Preis richtet sich an Wissenschaftler/innen aus der Klinik und dem Labor. Der von der Firma Astel-

las Pharma gestiftete Preis ist jährlich mit insgesamt 40 000 € dotiert. Eine Aufteilung des Betrages auf mehrere Projekte ist möglich. Der/die Preisträger erhalten zudem die Möglichkeit, ihr Projekt während des jährlich stattfindenden interdisziplinären Androgenrezeptor-Meetings, welches von der Astellas Pharma GmbH organisiert wird, vorzustellen.

Zur Bewerbung für den Research Grant zum Thema Androgenrezeptorforschung sind Wissenschaftler/innen berechtigt, deren Forschungsstandort in Deutschland liegt. Das wissenschaftliche Projekt darf noch nicht veröffentlicht bzw. abgeschlossen sein. Für die Bewerbung ist ein Projektplan zu erstellen der Ziele, Methoden und Ressourcen sowie eine Zeitplanung und Zusammenfassung enthält. Außerdem sind Angaben über die Qualifikation des Bewerbers erforderlich. Der Projektplan kann in deutscher oder englischer Sprache verfasst werden.

Folgende Unterlagen sind als Datei bei der Jury einzureichen unter der E-Mail: ARGrant@astellas.com:

- Ein Projektplan mit einem Umfang von maximal 5 Seiten.
- Eine Versicherung, dass die Arbeit nicht zu einer anderen Ausschreibung eingereicht ist.
- Lebenslauf
- Ein Publikationsverzeichnis mit den 5 hochrangigsten Publikationen.

Nur die Einsendung aller o.g. Unterlagen berechtigt zur Teilnahme.

Bewerbungen sind ab dem 01.06.2015 möglich. Die Bewerbungsfrist endet am 01.09.2015.

Der/Die Gewinner werden Ende Oktober 2015 bekannt gegeben. Über die Preisvergabe entscheidet eine Jury, welche sich aus Vertretern der akademischen Forschung und des Sponsors zusammensetzt. ◀

Quelle: Astellas Pharma GmbH

urologen.info

13. Jahrgang 2015

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.

Joachim F. Schindler

Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler

Chefredakteur (v.i.S.d.P.)

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. Machen

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 Mediadata 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 Verantwortungsbe- reich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

