

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

CRPC

Immun-Checkpoint-Blockade
Überlebensbenefit bei CRPC

Zellfreie DNA prognostiziert
Ansprechen auf Taxan-
basierte Chemotherapie

mRCC

Sarkopenie als Prädiktor für
Gesamtüberleben

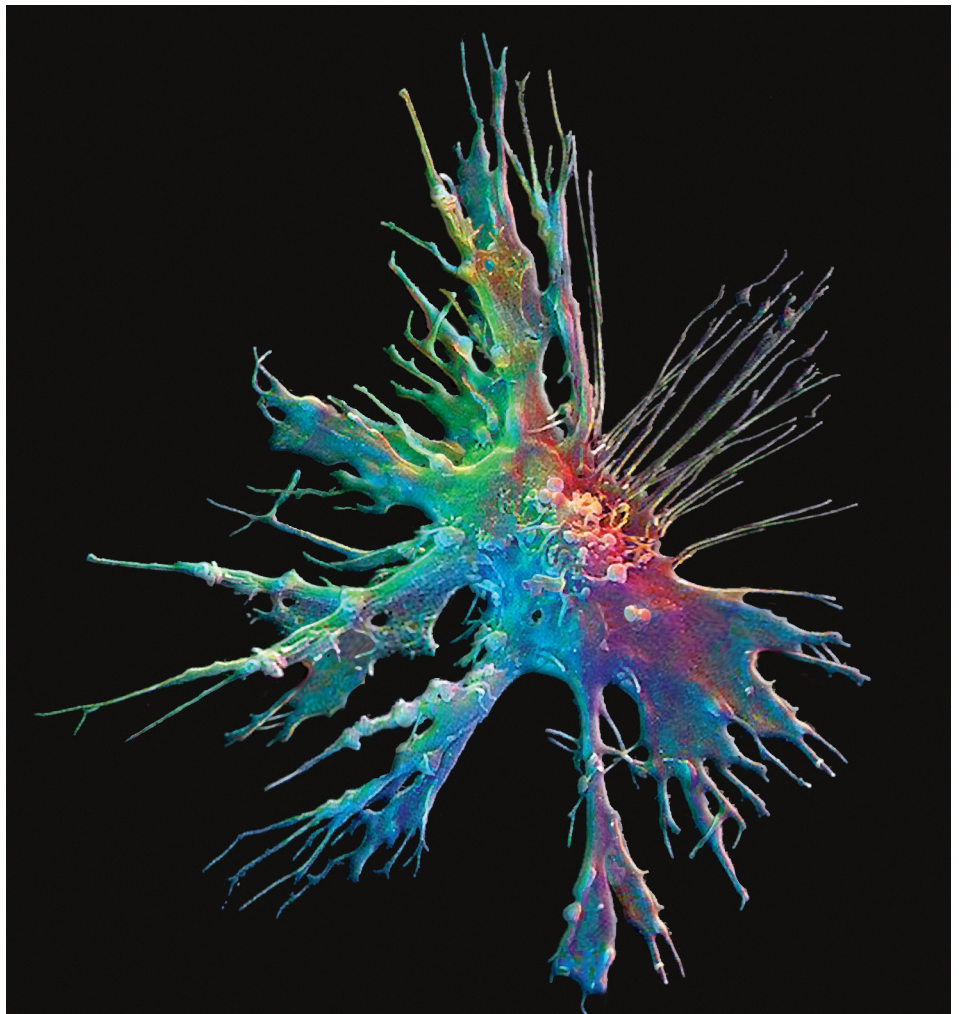
Andrologie

Diagnostik und Therapie der
erektilen Dysfunktion

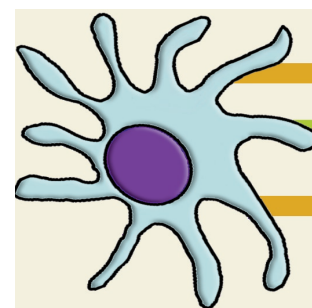
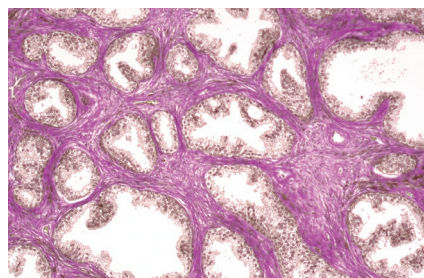
ED-Patienten vermehrt von
endokrinen und metabolischen
Störungen betroffen

Mit Recht an Ihrer Seite:

Praktisches Arbeitsrecht für
Urologen – Teil III



Anzeige



URO-ONKOLOGIE

- 140-148** Immun-Checkpoint-Blockade
Überlebensbenefit bei kastrationsresistentem
Prostatakrebs?
mCRPC
Zirkulierender Tumorzellen-Biomarker-Panel
für Überleben auf individueller Ebene
mRCC
Zytoreduktive Nephrektomie bei mRCC
Sarkopenie als Prädiktor für Gesamtüberleben
Verzögerte Intervention und Überwachung bei
kleinen Nierentumoren
CRPC
Zellfreie DNA prognostiziert Ansprechen auf
Taxan-basierte Chemotherapie
Verschlechterung metabolischer Parameter unter
Androgendeprivationstherapie

UROLOGIE

- 149-153** Antimikrobielle Stewardship
Erfolge bei Einhaltung der EAU-Richtlinie zur
Antibiotikaphylaxe in der Urologie
Flexible Uterorenoskopie bei normalgewichtigen,
adipösen und morbid adipösen Patienten
Vergleich der Charakteristika bei Patienten mit
Zystin- und Kalzium-Oxalatsteinen
ED-Patienten vermehrt von endokrinen und
metabolischen Störungen betroffen
Gemeinsames Auftreten von erektiler Dysfunktion
und benigner Prostatahyperplasie
Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion
– Patientenzentrierung gefragt
Harninkontinenz und ED nach robotischer
gegenüber offener radikaler Prostatektomie

Mit Recht an Ihrer Seite

- 161** Praktisches Arbeitsrecht für Urologen – Teil III

ANDROLOGIE

- 154-159** Reduziertes Risiko für Myokardinfarkt und Mortalität
bei Normalisierung des Serum-Testosterons
Testikuläre Spermienextraktion bei jungen vs. adulten
Nicht-Mosaik-Klinefelter-Patienten
Korrelation zwischen Spermienkonzentration und
Testosteronmangel bei Infertilitätspatienten
Einfluss der Vasektomie auf Sexualfrequenz
Die Navigation von Spermien in 3D
Verbindung von Hypospadie und pränataler
Exposition mit endogenen Disruptoren?

Kongressberichte

- 160-164** ECC15:
CheckMate 025: Rezidiertes Nierenzellkarzinom
67. DGU-Kongress
Schritt für Schritt in der urologischen Onkologie
PREFERE • Assistenten für Kontinenztherapie
• Zweitmeinungs-Initiative von BDU + DGU
• Botox-Injektionen bei Blasenfunktionsstörungen
erstmalig als Kassenleistung

Pharmaforum / Meldungen

- 165-171** Erste deutsche S3-Leitlinie ermöglicht standard-
konforme Therapie des fortgeschrittenen Nie-
renzellkarzinoms
Sexuelle Funktionsstörungen des Mannes und
die sexuelle Lebensqualität
Evidenz für Enzalutamid in unterschiedlichen
Therapieszenarien wächst weiter
Metastasiertes Nierenzellkarzinom
Sequenz Sorafenib-Sunitinib bei älteren
Patienten
Gräserpollen-Extrakt bei chronischer Prostatitis
Männergesundheit braucht Initiative!
Diagnostischer Nutzen des ersten quantitativen
Blasenkrebs-Schnelltests bestätigt

Impressum

171

Immun-Checkpoint-Blockade Überlebensbenefit bei kastrationsresistentem Prostatakrebs?

Für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) ist das therapeutische Potenzial heute deutlich breiter gefächert als noch vor gut einem Jahrzehnt. Mit Docetaxel konnte bei CRPC erstmals mit einer Chemotherapie gegenüber der damaligen Standardbehandlung mit Mitoxantron ein Überlebensvorteil erreicht werden. Diese Entwicklung hat mit der Einführung von Cabazitaxel eine Fortsetzung gefunden. Basierend auf der bahnbrechenden Erkenntnis, dass die intratumorösen Androgenspiegel während der Progression des CRPC durch De-novo-Steroidsynthese ansteigen und Androgenrezeptoren reaktiviert werden [1], ließen sich neue „Hormontherapien“ in die therapeutische Landschaft bei CRPC integrieren. Zudem konnte das Gesamtüberleben bei der Behandlung von Knochenmetastasen mit dem Alphastrahler $^{223}\text{Radium}$ verlängert werden [2]. In jüngster Zeit sind auch Immuntherapien als vielversprechende Option bei CRPC auf den Plan getreten [Reviews 3-6]. Das scheint nur folgerichtig zu sein, zumal Prostatakarzinome von Natur aus immunogen sind. Zunächst wurde Sipuleucel T, eine Vakzine aus aktivierten autologen dendritischen Zellen, unter anderem auch in Deutschland zugelassen. Aktuell befindet sich der Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab als Vertreter der Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei CRPC in der klinischen Prüfung auf Phase-III-Ebene.

Modulierung der T-Zell-vermittelten Immunantwort durch Immun-Checkpoints

Zur Generierung einer effektiven Immunantwort findet in den sekundär-lymphatischen Organen die T-Zell-Aktivierung statt. Ein wichtiger Zelltyp für die Stimulation der T-Zellen ist dabei die dendritische Zelle. Dendritische Zellen sind Antigen-präsentierende Zellen heterogenen Ursprungs, die Pathogene bzw. Antigene einschließlich Tumorantigene aufnehmen und verarbeiten. In den lymphatischen Organen präsentieren sie die zu Peptiden verarbeiteten Antigene mittels des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC-Klasse-II) spezifischen T-Lymphozyten. Dieses so genannte Signal 1 kommt über die Verbindung des MHC-Komplexes mit dem T-Zell-Rezeptor (TCR) zustande. Zur Auslösung der Immunantwort auf Antigen-Stimuli benötigen T-Zellen jedoch zwei Signale. Daher wirkt Signal 2 parallel zu Signal 1 kostimulierend. Es wird durch die Verbin-

dung des Membranproteins B7 (B7-1 und B7-2) auf Antigen-präsentierenden Zellen mit dem CD28-Rezeptor auf T-Zellen vermittelt (**Abb. 1**).

Um eine überschießende Abwehrreaktion der T-Zellen und damit Angriffe auf körpereigene Zellen zu verhindern, verfügt das Immunsystem über eine Fülle von Immunkontrollpunkten. Das sind negative Feedback-Mechanismen, über die die Aktivierung der CD8+ T-Zellen gebremst wird [7]. Einer der gut untersuchten Immun-Checkpoints ist der CTLA4-Rezeptor, der im Rahmen der Aktivierung von T-Lymphozyten durch den T-Zell-Rezeptor an der Oberfläche der T-Zelle gesteigert exprimiert wird. Das Rezeptorprotein CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) ist ein Schlüsselmolekül der körpereigenen Immunmodulation, das aber auch zu den zahlreichen Instrumentarien zählt, mit denen es Krebszellen möglich ist, sich der Immunabwehr zu entziehen („immune escape“) [7]. Es handelt sich beim CTLA4-Rezeptor um ein wichtiges Mitglied der Im-

Nachdem Immunotherapien in der Vergangenheit bei Prostatakrebs keine zufrieden stellenden Ergebnisse gezeitigt hatten, werden in jüngster Zeit wieder hoffnungsvolle Erwartungen an innovative immunonkologische Ansätze geknüpft. Eine wesentliche Rolle könnte hierbei die Blockade des Immun-Checkpoints CTLA4 spielen. Der Immunkontrollpunkt CTLA4 fungiert als Bremspedal des Immunsystems, indem er eine überschießende Immunantwort unterdrückt. Mit dem Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab wurde zunächst ein Durchbruch in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erzielt. Beim CRPC steht Ipilimumab nach mehreren Phase-I- und -II-Studien aktuell in der Phase-III-Prüfung. Erste Ergebnisse zeigen bei Immuntherapie kein verbessertes Gesamtüberleben. Es bestehen jedoch Hinweise auf einen Benefit für Patienten mit geringerer Tumorlast.

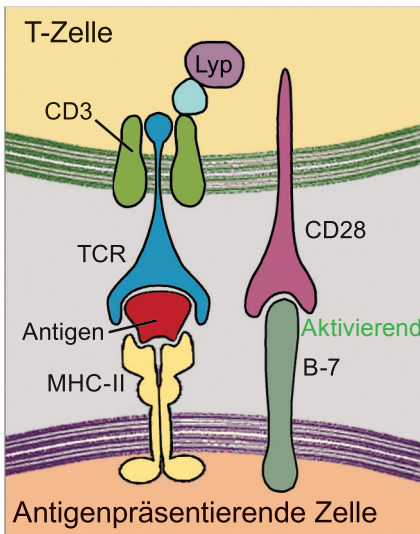


Abb. 1: Der CD-Rezeptor der T-Zellen bindet den B-7-Liganden und koaktiviert die T-Zell-vermittelte Immunantwort.

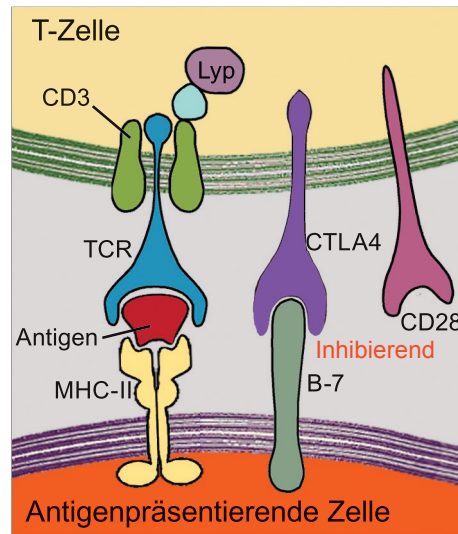


Abb. 2: Der CTLA4-Ligand auf T-Zellen bindet mit hoher Affinität an B-7-Ligand und hat einen inhibierenden Effekt auf die T-Zell-Aktivierung.

munoglobulin-Superfamilie, das spezifisch an der Oberfläche von T-Zellen (T-Helferzellen, zytotoxische T-Zellen und auch regulatorische T-Zellen) exprimiert wird. Die Bindungsaffinität des CTLA4-Rezeptors zum kostimulatorischen B-7 ist deutlich höher als die des CD28-Rezeptors zum Bindungspartner B-7. Dadurch schlägt das Pendel von der T-Zell-aktivierenden Bindung zwischen B-7 und CD28 aus zur T-Zell-inhibierenden Bindung zwischen CTLA4 und B-7 (**Abb. 2**). Der CTLA4-Rezeptor vermittelt somit ein die T-Zell-Aktivierung hemmendes Signal. Dementsprechend kommt dem CTLA4 eine das

T-Zell-Ansprechen modulierende Rolle zu, womit insbesondere auch während der initialen T-Zell-Aktivierung in den Lymphknoten die Entwicklung von Autoimmunität vermieden wird.

Immunonkologie mit Immun-Checkpoint-Blockade

Haben Krebszellen durch Mutation Eigenschaften angenommen, durch die sie vom Immunsystem nicht mehr eliminiert oder kontrolliert werden können, bieten Immun-Checkpoints mögliche Angriffspunkte für immunonkologische Strategien. Mit Check-

point-Inhibitoren kann die inhibitorische Starre gelöst werden, und das Immunsystem gewinnt die Kontrolle über den Tumor zurück – so jedenfalls ist es in der Immunonkologie mittels immun-Checkpoint-Blockade vorgesehen. In dieser Beziehung ist der Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab sehr weit fortgeschritten. Das Immuntherapeutikum ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper und wirkt als Antagonist des CTLA4-Rezeptors auf der Oberfläche von T-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen und regulatorischen T-Zellen (**Abb. 3**).

Dass Immun-Checkpoint-Blockade eine effektive Krebstherapie ist, wurde zunächst bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nachgewiesen. Bei diesen Patienten wurde mit dem Anti-CTLA4-spezifischen monoklonalen Antikörper Ipilimumab in zwei Phase-III-Studien ein Benefit des Gesamtüberlebens (OS) erreicht [9, 10]. Zum einen wurden Ipilimumab mit 3 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit der Vakzine Glykoprotein 100 (gp100), Ipilimumab-Monotherapie und gp100-Monotherapie verglichen. Die Patienten mit zuvor behandeltem metastasiertem Melanom hatten bei Ipilimumab-Behandlung mit oder ohne gp100 gegenüber alleiniger gp100-Gabe ein signifikant verbessertes OS [9].

In der zweiten Phase-III-Studie wurden 10 mg/kg plus Dacarbazin bei Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem Melanom geprüft. Bei Behandlung mit Ipilimumab in der Dosierung 10 mg/kg

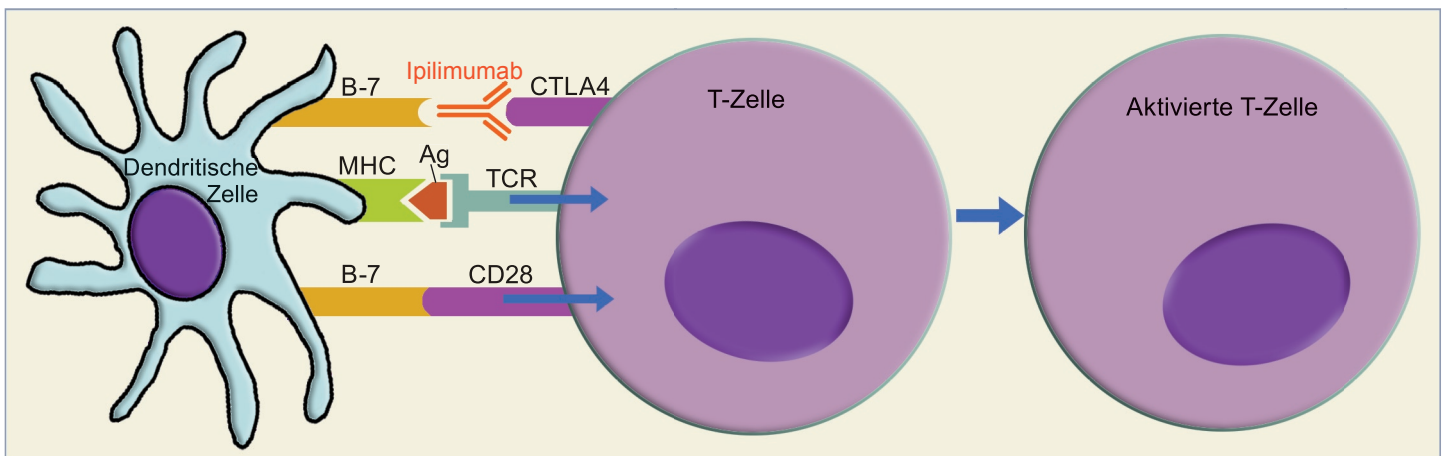


Abb. 3: Der Anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab wirkt als Immun-Checkpoint-Inhibitor, indem er die inhibierende Bindung von B-7 an den CTLA4-Rezeptor blockiert.

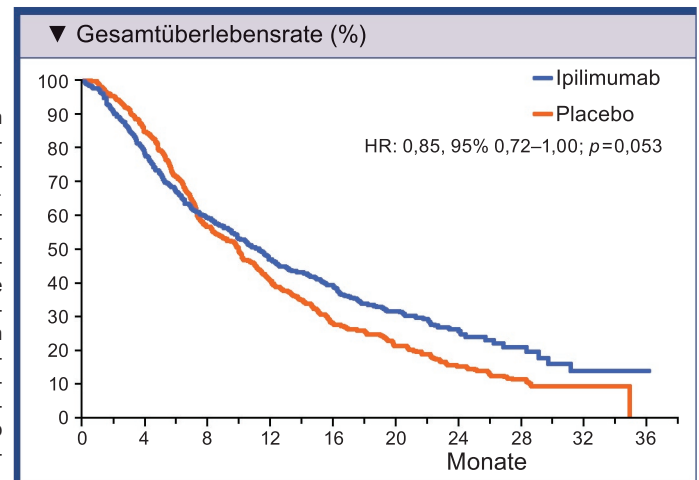
in Kombination mit Dacarbazin erhöhte sich die OS-Raten der Patienten im Vergleich zur Behandlung mit Dacarbazin signifikant – nach einem Jahr 47,3 % vs. 36,3 %, nach zwei Jahren 28,5 % vs. 17,9 % und nach drei Jahren 20,8 % vs. 12,2 %. Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 traten bei 56,3 % der mit Ipilimumab plus Dacarbazin behandelten Patienten auf. Bei Dacarbazin plus Placebo waren es vergleichsweise nur 27,5 %. In der Ipilimumab/Dacarbazin-Gruppe kamen keine Medikament-bezogenen Todesfälle oder gastrointestinale Perforationen vor [10].

Die Ansprechraten waren in den Prüfungen allerdings relativ niedrig. Andererseits wurde bei einem Großteil der Responder ein anhaltendes Ansprechen oder stabile Krankheit über etliche Jahre hinweg erreicht. Das führte durch die US Food and Drug Administration im Jahr 2011 zur Zulassung von Ipilimumab für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom in der Dosierung von 3 mg/kg. Die positive Bewertung wird durch eine große gepoolte Analyse des OS mit 1 861 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom aus zehn prospektiven und zwei retrospektiven Phase-II- und -III-Studien sowie einer zweiten Analyse mit OS-Daten (n=4 846) von zusätzlichen 2 985 Patienten aus einem Expanded-Access-Programm gestützt. Die Behandlung mit Ipilimumab mündet in ein Überlebensplateau, das sich von drei Jahren bis über zehn Jahre erstreckt. Etwa 17 % bis 25 % der Patienten profitieren von der langfristigen Krankheitskontrolle, wobei eine fortgesetzte Behandlung mit Ipilimumab nicht notwendig ist [11].

Immun-Checkpoint-Inhibition bei Prostatakrebs

Noch vor seiner erfolgreichen Anwendung bei Melanomen war Ipilimumab in einer Studie am Menschen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) geprüft worden. Zur Ermittlung der Pharmakokinetik und dem Sicherheitsprofil waren in einer Pilotstudie 14 Patienten mit einer Einzeldosis Ipilimumab (3 mg/kg) behandelt worden [12]. Von den Männern mit metastasiertem CRPC wur-

Abb. 4: Gesamtüberleben der Intention-to-treat-Population (n=799) in der Phase-III-Studie CA184-043. Die Prüfung wurde mit Patienten durchgeführt, deren CRPC bei der Progression unter Docetaxel in die Knochen metastasiert hatte. Viszerale Metastasen waren kein Ausschlusskriterium. Die Männer erhielten nach Knochenbestrahlung entweder Ipilimumab (10 mg/kg, n=399) oder Placebo (n=400) [14].



de die Behandlung allgemein gut vertragen. Häufig berichtete Nebenwirkungen – überwiegend Grad 1 – waren Arthralgien, Unwohlsein, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Konstipation, Fatigue und Appetitlosigkeit. Schwerwiegende Ereignisse, die der Therapie zuzuordnen waren, beschränkten sich auf zwei Patienten – einer mit Grad 3 Fatigue und einer mit Grad 3 Exanthem und Pruritus. Zwei Patienten erfuhren einen PSA-Abfall $\geq 50\%$, der 135 bzw. 60 Tage anhielt. Beide Patienten wünschten mit Ipilimumab weiterbehandelt zu werden. Allerdings trat nach der zweiten Dosis Ipilimumab kein PSA-Abfall $\geq 50\%$ ein.

Unter den Folgestudien ist insbesondere eine Untersuchung hervorzuheben, in der Patienten mit metastasiertem CRPC Ipilimumab als Monotherapie oder in Kombination mit Strahlentherapie erhielten [13]. Die Rationale basierte auf präklinischen Indizien für synergistische Tumoraktivität zwischen Anti-CTLA4-Antikörper und Strahlentherapie. Zudem war über abscopale Effekte bei Immunansprechen in zwei Fällen von metastasiertem Melanom, die mit Ipilimumab plus Strahlentherapie behandelt worden waren, berichtet worden. Bei 4/16 Patienten, die mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelt worden waren, und bei 4/34 Patienten, die zusätzlich bestrahlt worden waren, sank der PSA-Spiegel $\geq 50\%$ (Dauer: 3 bis 13+ Monate). In einem Fall war Komplettansprechen eingetreten (Dauer:

11,3+ Monate) und in sechs Fällen lag stabile Krankheit vor (Dauer: 2,8 bis 6,1 Monate). Bei den insgesamt 50 Patienten, in denen mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelt worden war, betrafen die meisten der mit der Immuntherapie im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen die Haut, das Magen-Darm-System und die Leber. Das Sicherheitsprofil bei der verwendeten Höchstdosis von 10 mg/kg wurde im Großen und Ganzen als beherrschbar eingestuft. Mehrheitlich handelte es sich um Grad-1-Ereignisse.

Die bis dahin als zukunftssträchtig eingeschätzten Ergebnisse führten dazu, dass zwei Phase-III-Prüfungen mit Ipilimumab bei CRPC ins Leben gerufen wurden. In die erste multizentrische Studie (CA184-043) wurden Patienten mit zumindest einer Knochenmetastase nach Docetaxel-Versagen aufgenommen. Nach Knochenbestrahlung (8 Gy in einer Fraktion) erhielten die Patienten entweder Ipilimumab (10 mg/kg) oder Placebo alle drei Wochen bis zu vier Dosen. Das mediane OS betrug 11,2 Monate (95% CI, 9,5–12,7) in der Ipilimumab-Gruppe und 10,0 Monate (95% CI, 8,3–11,0) in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio 0,85, 95% CI, 0,72–1,00; p=0,053; Abb. 4). Damit wurde der primäre Studienendpunkt eines verlängerten Überlebens in der Intention-to-treat-Population nicht erreicht [14]. Allerdings ergaben sich positive Aspekte bei sekundären Endpunkten wie dem progressionsfreien Überleben (Ipilimumab: 4,0 Monate vs. Placebo: 3,1 Monate) und der

PSA-Ansprechrates (Ipilimumab: 13,1 % vs. Placebo: 5,2 %). In der exploratorischen Post-hoc-Subgruppenanalyse ergab sich ein offensichtlicher OS-Benefit für Ipilimumab bei Patienten ohne viszerale Metastasen, mit nicht oder nur leicht erhöhter alkalischer Phosphatase und keiner Anämie. Daraus lässt sich ableiten, dass Ipilimumab insbesondere bei Patienten mit günstigen Prognosefaktoren wirksam sein könnte.

In der gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie CA184-095 wird die obige Hypothese überprüft, wonach Ipilimumab bei Vorliegen günstiger Prognosemerkmale besonders aktiv ist. Die rekrutierten Patienten mit metastasiertem, Chemotherapie-naivem CRPC sind asymptomatisch oder minimal symptomatisch und haben keine viszerale Metastasen. Als primärer Studienendpunkt ist OS vorgesehen [15].

ifs ◀

- [1] Locke JA, Gons ES, Lubik AA, et al. 2008. Androgen Levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 68:6407-6415.
- [2] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. 2013. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213-223.
- [3] Saad F, Miller K, 2015. Current and Emerging Immunotherapies for Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology* 85:976-986.
- [4] Tse BW-C, Jovanovic L, Nelson CC, et al. 2014. From bench to bedside: immunotherapy for prostate cancer. *Biomed Res Int* doi: 10.1155/2014/981434
- [5] Cha E, Small EJ, 2013. Is there a role for immune checkpoint blockade with ipilimumab in prostate cancer? *Cancer Med* 2:243-252.
- [6] Boikos SA, Antonarakis ES, 2012. Immunotherapy for prostate cancer enters its golden age. *Clin Med Insights Oncol* 6:263-273.
- [7] Petrusch U, Pestalozzi BC, 2014. Der Krebs auf dem Bremspedal des Immunsystems. *Schweiz Med Forum* 2014;14:32-34.
- [8] Phan TG, Long GV, Scolyer RA, 2015. Checkpoint inhibitors for cancer immunotherapy. Multiple checkpoints on the long road towards cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol* 93:323-325.
- [9] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711-723.

- [10] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. 2011. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364:2517-2526.
- [11] Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. 2015. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 33:1889-1894.
- [12] Eric J. Small E, Tchekmedyian NS, Rini BI, et al. 2007. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:1810-1815.
- [13] Slovin SF, Higano CS, Hamid O, et al. 2013. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol* 24:1813-1821.
- [14] Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. 2014. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:700-712.
- [15] Beer TM, Logothetis C, Sharma P, et al. CA184-095. 2013. A randomized, double-blind, phase 3 trial to compare the efficacy of ipilimumab vs placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. Presented at: annual meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31-June 4, 2013; Chicago, IL. Poster TPS5093.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs Zirkulierender Tumorzellen-Biomarker-Panel für Überleben auf individueller Ebene

Für die Entwicklung neuer lebensverlängernder Therapien bei Patienten mit fortschreitendem kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) wäre es zeit- und kostensparend, den Überlebensbenefit anhand von posttherapeutischen Ergebnismaßstäben, die als Surrogat für Überleben auf Patientenebene dienen, überprüfen zu können. Diesbezüglich wurde die Auszählung der zirkulierenden Tumorzellen (ZTZ) als Surrogatendpunkt für das Krankheitsergebnis bewertet.

Die Untersuchung der ZTZ alleine und in Verbindung mit anderen Biomarkern als Ersatzmarker für Gesamtüberleben (OS) war ein Sekundärziel der multinationalen Phase-III-Studie von Abirateronacetat plus Prednison versus Prednison alleine bei Patienten mit

metastasiertem CRPC und zuvor erhaltener Docetaxel-Chemotherapie.

Mit einem Biomarker-Panel mit der Anzahl ZTZ und dem Spiegel an Laktatdehydrogenase (LDH) ließen sich die vier Prentice-Kriterien für Surrogatmarker auf individueller Ebene einhalten: Auswirkung der Therapie auf klinischen Endpunkt (I) und Biomarker (II). Beeinflussung des Endpunkts durch den Biomarker (III). Erfassung des vollständigen Therapieeffekts auf den klinischen Endpunkt durch den Biomarker (IV).

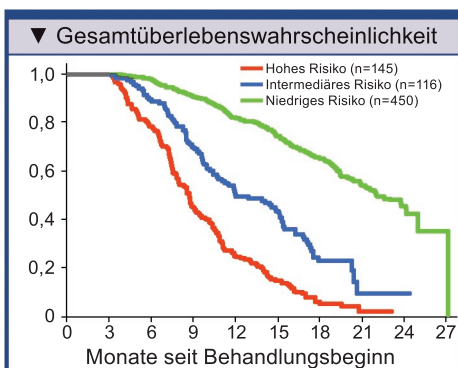
Messungen der ZTZ und LDH nach 12 Behandlungswochen lagen von 711 Patienten vor. Sie wurden mit niedrigem (ZTZ ≤ 4 Zellen/7,5 ml, jeder LDH-Spiegel), mit intermediärem (ZTZ ≥ 5 , LDH ≤ 250 U/l) und hohem Risiko (ZTZ ≥ 5 , LDH > 250 U/l) eingestuft. Das mediane OS für die Hoch-, Intermedi-

Für einen Biomarker-Panel aus der Anzahl zirkulierender Tumorzellen und dem LDH-Spiegel wurde die Eignung als Surrogatmarker für Überleben auf Patientenebene in Phase-III-Prüfungen für den klinischen Studienendpunkt unter Beweis gestellt.

är- und Niedrigrisiko-Gruppen betrug 8,7, 12,0 bzw. 22,2 Monate (Abb.). Der OS-Unterschied zwischen Behandlungs- und Placebo-Arm war signifikant ($p=0,034$). Durch die drei Surrogat-Gruppen wurde das Risiko der Patienten separiert, und der Log-rank-Test für den Surrogat-Effekt auf das OS war signifikant ($p<0,001$). Der gewichtete c-Index für die Surrogat-Risikokategorien betrug 0,81. Ein hoher Wert, der als Indiz für die Unterscheidung des OS durch den Surrogatmarker spricht (erfüllt Prentice III). Die Wahrscheinlichkeit des 2-Jahres-OS betrug bei Niedrigrisiko-Patienten 46 % gegenüber 2 % bei den Niedrigrisiko-Patienten. Das Hin-zunehmen des Surrogatmarkers eliminierte den Therapieeffekt auf OS (erfüllt Prentice IV).

Red. ◀

Scher HI, Heller G, Molina A, et al. 2015. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 33:1348-1355.



Zytoreduktive Nephrektomie bei mRCC

Sarkopenie als Prädiktor für Gesamtüberleben

Dem präoperativen Ernährungszustand wird unter den Prädiktoren für Überleben und die Risikostratifizierung bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC), die sich einer zytoreduktiven Nephrektomie unterziehen, bislang kaum Rechnung getragen. Aktuell wurde die Hypothese überprüft, wonach Sarkopenie als Marker des Ernährungszustands ein Prädiktor für Überleben nach zytoreduktiver Nephrektomie beim mRCC ist.

Von 93 mRCC-Patienten, die sich einer zytoreduktiven Nephrektomie unterzogen, lagen präoperative Computertomographie- oder Magnetresonanzen-

Aufnahmen vor. Der Skelettmuskel-Index auf Höhe des 3. Lendenwirbels wurde auf axialen Abbildungen berechnet.

Bei insgesamt 27 (29 %) der Patienten lag Sarkopenie vor. Sie hatten gegenüber denjenigen ohne Sarkopenie einen niedrigeren Body Mass Index (25,3 vs. 29,5 kg/m²) und häufiger einen Albumin-Spiegel unterhalb der Norm (25,9 % vs. 7,6 %).

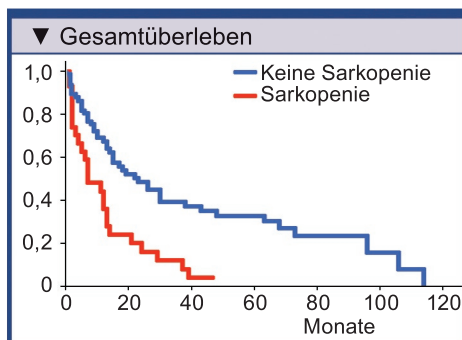
Während eines Beobachtungszeitraums von median 13 Monaten (Interquartilbereich [IQB]: 5–31 Monate) verstarben insgesamt 71 Patienten (76,3 %). Das mediane Gesamtüberleben (OS) in der Kohorte betrug 15 Monate (IQB: 6–48 Monate). Patienten mit Sarkopenie erreichten le-

Bei Patienten mit mRCC stand Sarkopenie als Marker für den Ernährungszustand und Muskelkraft mit einem verkürzten Gesamtüberleben nach zytoreduktiver Nephrektomie im Zusammenhang.

diglich ein OS von sieben Monaten (IQB: 2–14 Monate), während das mediane OS bei Patienten ohne Sarkopenie 23 Monate (IQB: 9–73 Monate) betrug (Abb.).

In der multivariaten Analyse waren das Vorliegen von Sarkopenie und die Anzahl Metastasenorte >2 unabhängige Risikofaktoren für verschlechtertes OS. Sarkopenie und >2 Metastasenorte waren hierfür nahezu gleichgewichtige Prädiktoren (Hazard Ratio [HR]: 2,13; 95% CI: 1,15–3,92 vs. HR: 2,09; 95% CI: 1,24–3,53). Red. ◀

Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT, et al. 2015. Sarcopenia as a predictor of overall survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. Urol Oncol 33 339.e17–339.e23.



Verzögerte Intervention und Überwachung bei kleinen Nierentumoren

Kleine (≤ 4 cm) Nierenzellkarzinome (RCC) haben weit überwiegend nur geringes malignes Potenzial. Das spiegelt sich in der wachsenden Zahl an Studien wieder, in denen Active Surveillance (AS) als Behandlungsstrategie bei kleinen Nierentumoren untersucht wird. Von der Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM)-Registrierung – einer multi-institutionellen prospektiven klinischen Studie, in der die Krankheitsergebnisse von Patienten mit neu diagnostiziertem kleinem Nierentumor, die sich der primären Intervention (PI) oder AS unterziehen, begutachtet werden, wurde die 5-Jahres-Analyse berichtet.

Von 497 aufgenommenen Patienten entschieden sich 274 (55 %) für PI und 223 (45 %) für AS. Letztere waren im Mittel älter, hatten einen schlechteren Eastern Cooperative Oncology Group Score, eine höhere Anzahl Komorbiditäten und häufiger multiple oder bilaterale Tumoren.

Die Gesamtkohorte wurde median 2,1 (Interquartilbereich: 0,9–3,8) Jahre nachverfolgt. In der Zeit verstarben 23 Patienten (10 PI- und 13 AS-Patienten). Am RCC verstarben zwei Patienten in der PI-Kohorte und keiner in der AS-Kohorte. Die Gesamtüberlebensrate für PI und AS

betrug nach zwei Jahren 98 % bzw. 96 % und nach fünf Jahren 92 % bzw. 75 % (Log-Rang-Test: $p=0,06$). Für das krebspezifische Überleben waren es nach fünf Jahren 99 % bzw. 100 %.

Bei der Zensur hatten 158 Patienten, die AS gewählt hatten, eine auswertbare Wachstumsrate des Tumors. Progressionsereignisse traten bei 36 Patienten auf (34 erreichten eine Wachstumsrate $>0,5$ cm/Jahr und zwei einen Tumordurchmesser >4 cm). In 125 Fällen blieb das Wachstum $<0,5$ cm/Jahr, und bei 16 Patienten wurde innerhalb von 8,3 Monaten kein Wachstum nachgewiesen.

Die onkologischen Ergebnisse bei Active Surveillance mit verzögerter Intervention waren für ausgewählte Patienten denen der primären Intervention nicht unterlegen.

Die Erörterung von Active Surveillance sollte demnach Bestandteil des Behandlungsgesprächs bei kleinen Nierentumoren sein.

Dem Crossover zu verzögerter Intervention von 21 Patienten lagen in 15 Fällen Präferenzen und in sechs Fällen progressionsbedingte Indikationen zugrunde. Gewebdiagnosen ergaben 15 RCC, drei Angiomyolipome, zwei Onkozytome und ein benignes Gewebe. Kein Crossover-Patient wurde auf pT3a heraufgestuft oder erlitt während median 2,2 Jahren ein Rezidiv. Red. ◀

Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. 2015. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. Eur Urol 168:408–415.

Hochdosisstrahlentherapie mit kurz- oder langfristiger Androgendeprivation bei Prostatakrebs

In jüngerer Zeit wurde wiederholt mit hoher Evidenz nachgewiesen, dass die Kombination einer Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Strahlentherapie (ST) mit verbesserter biochemischer Kontrolle und Gesamtüberlebensdauer assoziiert ist. Allerdings wurde die optimale Dauer einer ADT in Kombination mit Hochdosis-ST (hd-ST) nicht ermittelt. Die aktuelle Studie sollte zeigen, ob eine hd-ST mit langfristiger ADT der einer mit kurzfristiger ADT überlegen ist.

Die Patienten (T1c-T3b N0 M0) der Phase-III-Studie entstammten zehn spanischen Universitätskliniken. Nach den 2005 National Comprehensive Cancer Network-Kriterien lagen Intermediär-Risiko- (n=166) und Hochrisiko-Faktoren (n=189) vor. Die endgültige Studienpo-

pulation bestand aus 355 Männern, die eine hd-ST und randomisiert zusätzlich entweder eine kurzfristige oder langfristige ADT erhielten (kf-ADT- bzw. lf-ADT-Gruppe, n=178 bzw. 177).

Das mediane Follow-up betrug 63 Monate. Ein fünfjähriges biochemisch krankheitsfreies Überleben erreichten 90 % der Patienten in der lf-ADT-Gruppe und 81 % in der kf-ADT-Gruppe. Die Subgruppe der Hochrisiko-Patienten war vom Benefit deutlich bevorzugt.

Das fünfjährige Gesamtüberleben betrug in der lf-ADT-Gruppe 95 % gegenüber 86 % in der kf-ADT-Gruppe ($p=0,009$; **Abb.**). Bei gesonderter Analyse nach Risiko-Subgruppen hatten Patienten mit Hoch-

Bei Prostatakrebs-Patienten waren die biochemische Kontrolle und das Gesamtüberleben bei der Kombination einer Hochdosisstrahlentherapie mit einer adjuvanten zweijährigen ADT deutlich positiver als bei der Kombination mit kurzfristiger ADT.

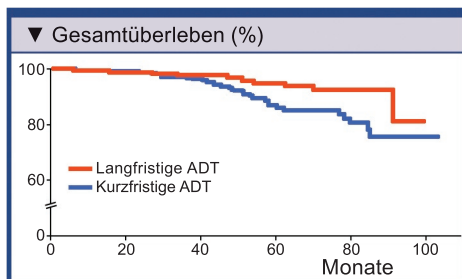
risiko-Faktoren einen deutlicheren Benefit als Patienten mit intermediärem Risiko.

Die Rate an 5-Jahres-Metastasenfreiheit betrug in der lf-ADT-Gruppe 94 % gegenüber 83 % in der kf-ADT-Gruppe. Profiteure waren wiederum insbesondere diejenigen mit Hochrisiko-Faktoren.

Bis zum Analyse-Datum waren 38 Patienten gestorben (27 in der kf-ADT- und elf in der lf-ADT-Gruppe). In fünf Fällen war – alle in der kf-ADT-Gruppe – Prostatakrebs die Ursache.

Red. ◀

Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. 2015. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:320-327.



Aufschub der radikalen Prostatektomie ab der Biopsie kann Krankheitsergebnis beeinflussen

Das Risiko eines biochemischen Rezidivs nach definitiver Therapie mittels radikaler Prostatektomie hat sich in der PSA- gegenüber der prä-PSA-Ära nicht entscheidend reduziert. Ob hierbei auch Therapieaufschübe eine Rolle spielen, ist nicht untersucht. Für Verzögerungen zwischen Diagnose und radikaler Prostatektomie kommt eine Reihe von Gründen infrage, von denen auch die Wahl zwischen verschiedenen Behandlungsoptionen bei der „Entscheidungsfreudigkeit“ zahlreicher Patienten eine Rolle spielt. Die aktuelle Analyse diente der Bestimmung maximaler Wartezeiten zwischen der Biopsie-Diagnose von Prostatakrebs und der radikalen Prostatektomie zur Behandlung bei lokalisierter Krankheit, über die hinaus eine erhöhte Rate negativer pathologischer Ergebnisse zu gewärtigen ist.

Den Erfordernissen der Analyse genügten 2 212 Männer, die sich zwischen 1990 und 2011 an der Columbia University, New York, einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Im Abstand 15-tägiger Schritte der Verzögerung bis zur radikalen Prostatektomie wurde der Schwellenwert bestimmt, ab dem erstmals die Wahrscheinlichkeit für negative pathologische Ergebnisse signifikant war. Als negative Ergebnisse galten positive Schnittränder, Upstaging/Upgrading, Samenbläschen-Invasion und positive Lymphknoten.

Bei der Pathologie des Prostatektomiepräparats hatte die Mehrheit einen pT2-Tumor (66,1 %) und einen Gleason Score (GS) 3+4 (43,6 %).

Für die gesamte Kohorte wurde ab einer Verzögerung von 75 Tagen ein signifikant erhöhter Anteil negativer pathologischer Merkmale registriert. Nach Stratifizierung der Kohorte gemäß GS bei der durch transrektalen Ultraschall geleiteten Biopsie und präoperativem PSA-Wert ergab sich für Patienten mit einem GS ≤ 6 und einem PSA <10 ng/ml ein Schwellenwert von 150 Tagen ($p=0,038$) und ein trendmäßiger Schwellen-

Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs haben einen relativ langen zeitlichen Spielraum, um mit der operativen Behandlung zuwarten zu können, ohne dadurch eine signifikant höhere Rate an negativen pathologischen Merkmalen in Kauf nehmen zu müssen. Bei einer Hochrisiko-Krankheit ist dieser Zeitraum erheblich kürzer.

wert von 105 Tagen bei PSA von 11-20 ng/ml ($p=0,056$). Wenn Patienten mit dem GS 7 und einem PSA-Spiegel >20 ng/ml herausgegriffen wurden, war die Rate an pathologischen Widrigkeiten bereits ab einer Verzögerung von 60 Tagen signifikant erhöht ($p=0,032$). Bei einem GS ≥ 8 und einem PSA-Spiegel von 11-20 ng/ml errechnete sich ein signifikanter Schwellenwert bei 30 Tagen ($p=0,041$).

Red. ◀

Berg WT, Danzig MR, Pak JS, et al. 2015. Delay from biopsy to radical prostatectomy influences the rate of adverse pathologic outcomes. *Prostate* 75: 1085-1091.

Kastrationsresistenter Prostatakrebs (CRPC)

Zellfreie DNA prognostiziert Ansprechen auf Taxan-basierte Chemotherapie

Bei Patienten mit symptomatischer oder rapid fortschreitendem CRPC ist die Chemotherapie mit Docetaxel die richtlinienkonforme Behandlung der Wahl, die mit einem signifikanten Überlebensbenefit verbunden ist. Bis dato existiert im Klinikbetrieb aber kein prognostischer Marker für das Ansprechen auf die Chemotherapie, der dazu beitragen könnte, sie einer stärker personalisierten Weise anzuwenden. Andererseits ist seit langem bekannt, dass der Primärtumor in einer frühen Phase seiner Entwicklung zellfreie DNA (zfdNA) aus apoptotischen und nekrotischen Zellen in das zirkulierende Blut abgibt. Ihr prädiktiver Wert wird bei verschiedenen Krebsentitäten genutzt. Bei Prostatakrebs hat zfdNA bislang nur verbesserte diagnostische Fähigkeiten unter Beweis gestellt. Aktuell sollte zfdNA daher als prognostischer Marker für Patienten mit metastasiertem CRPC, die sich einer Erst- oder Zweitlinien-Chemotherapie unterzogen hatten, evaluiert werden.

An der Universitätsklinik Aachen wurden 59 Patienten mit metastasiertem CRPC unter Taxan-basierter Chemotherapie rekrutiert. Vor der Chemotherapie wurde aus Blutproben die zfdNA isoliert. Je nach Krankheitsstadium wurden Docetaxel oder Cabazitaxel entsprechend der empfohlenen Behandlungsregime verabreicht. Um ein „flare-up“-Phänomen des PSA-Spiegels zu vermeiden, wurden zumindest drei Zyklen bei beiden Chemotherapien vor der Ermittlung eines potenziellen Therapieansprechens verabreicht. Das mediane Follow-up betrug 15,0 Monate.

In der Studienkohorte kam es bei 48 Patienten (81,4 %) zur Reduktion des PSA (in je 17 Fällen >80 % bzw. 50–80 %). Bei den Patienten mit <30 % PSA-Rückgang (n=6) war die Konzentration an zfdNA deutlich

Die Konzentration zellfreier DNA erwies sich als aussagekräftiger, unabhängiger Prognosemarker für Patienten mit metastasiertem CRPC unter Taxan-basierter Chemotherapie.

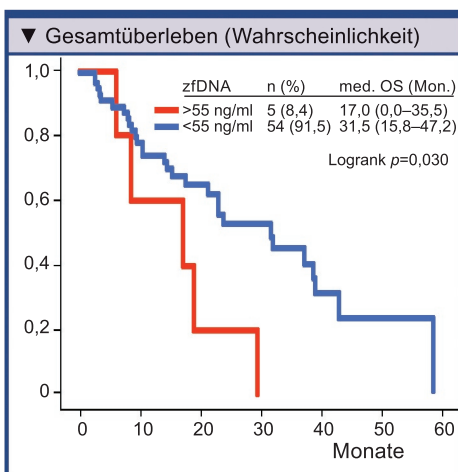
Bei Bestätigung der Ergebnisse hätte zellfreie DNA das Potenzial, Patienten zu identifizieren, die am meisten von einer Taxan-basierter Chemotherapie profitieren können.

erhöht ($p=0,005$) und bei den Patienten mit >80 % wurde entsprechend eine geringere zfdNA-Konzentration gefunden.

Das mittlere progressionsfreie Überleben (PFS) betrug bei Firstline-Docetaxel 6,4 Monate und bei First- wie auch Second-line-Cabazitaxel je 8,4 Monate. Die Analyse des PFS im Zusammenhang mit der Konzentration an zfdNA ergab 9,4 Monate für fünf Männer mit >55 ng/ml zfdNA und 9,3 Monate für 48 Männer mit <55 ng/ml zfdNA.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 39 Patienten gestorben. Anhand des errechneten optimalen Schwellenwertes von 55 ng/ml ergab sich für Patienten mit höherer oder niedrigerer zfdNA-Konzentration das mittlere Gesamtüberleben (OS) von 17 (0-35,5) Monaten bzw. 31,5 (15,8-47,2) Monaten (Abb.).

Red. ◀



Kienel A, Porres D, Heidenreich A, Pfister D, 2015. cfDNA as a prognostic marker of response to taxane based chemotherapy in patients with prostate cancer. J Urol 194:966-971.

Verschlechterung metabolischer Parameter unter Androgendeprivationstherapie

Für Prostatakrebs-Patienten, die sich einer Androgendeprivationstherapie (ADT) unterziehen, besteht wie bei hypogonadalen älteren Männern das erhöhte Risiko für sexuelle Funktionsstörungen, Hitzewallungen, Knochenmineralverlust, Sarkopenie, Insulinresistenz, Dyslipidämien, Anämie, Fatigue und depressive Symptome. Zudem wurden ADT und Late-onset-Hypogonadismus mit erhöhter (kardiovaskulärer) Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht [1-3]. Da sich die Nebenwirkungen bei Androgendeprivation mit den Komponenten des metabolischen Syndroms teilweise überlappen, stellt sich die Frage, ob die Entwicklung eines metabolischen Syndroms durch eine ADT begünstigt wird. Das ist insbesondere von klinischer Relevanz, da das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms drastisch erhöht ist [4]. Diesbezüglich wurden die Ausbildung eines metabolischen Syndroms sowie die seiner einzelnen Komponenten während des ersten Jahres einer ADT untersucht [5].

Die Patienten der multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie hatten histologisch nachgewiesenen Prostatakrebs (70 % T3-4 N0 M0). Sie erhielten nach Maßgabe klinischer Kriterien ein 3-Monats-Depots eines (luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon) LHRH-Agonisten länger als zwölf Monate. Bei ihnen wurden die Komponenten eines metabolischen Syndroms gemäß der Definition (Adult Treatment Panel) ATP III mit ≥ 3 der Kriterien:

- Bauchumfang ≥ 102 cm,
 - HDL-Cholesterin 40 mg/dl,
 - Triglyceride 150 mg/dl,
 - Blutdruck 130/85 mmHg und
 - Nüchtern glukose 110 mg/dl
- vor der Behandlung sowie während des Follow-up nach sechs und zwölf Monaten bestimmt. Die Analyse konnte mit 310 Patienten durchgeführt werden, von de-

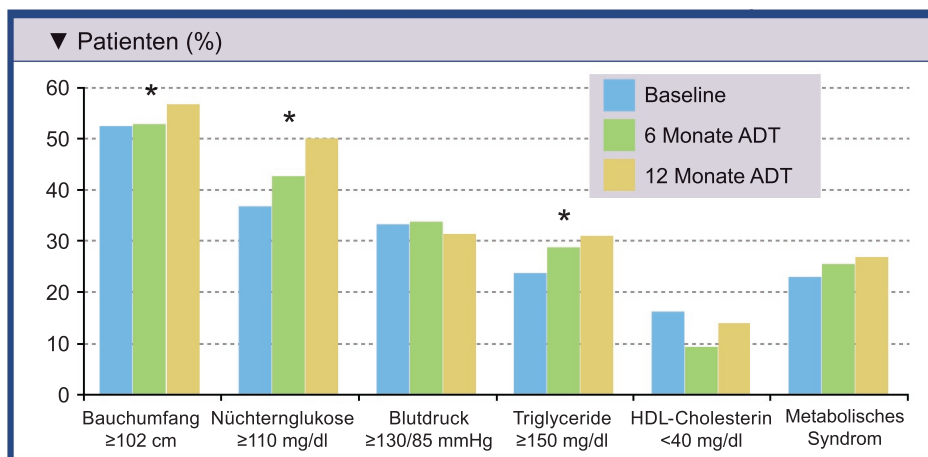
nen nach beendetem 12-monatigem Follow-up alle erforderlichen Daten vollständig vorlagen.

Im Patientenkollektiv erfüllten 71 Männer (22,9 %) vor Beginn der ADT die diagnostischen Kriterien eines metabolischen Syndroms gemäß ATP III. Nach sechs und zwölf Monaten waren es 79 (25,5 %) bzw. 83 (26,8 %). Diese Unterschiede waren im Vergleich zur Baseline nicht signifikant (**Abb.**). Nach den ebenfalls häufig angewandten stringenteren Kriterien der International Diabetes Federation nach (IDF: obligatorisch Bauchumfang ≥ 94 cm plus ≥ 2 Kriterien wobei Nüchtern glukose ≥ 100 mg/dl) betrug die Rate der Patienten mit manifestem metabolischen Syndrom 50 %. Nach beiden Definitionen erhöhte sich der Anteil betroffener Patienten nach zwölf Monaten ADT nicht signifikant. Nach zwei

Bei Prostatakrebs-Patienten kam es in den ersten zwölf Monaten einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zur signifikanten Zunahme des Bauchumfangs, des Nüchternblutzuckers und der Triglyceride. Nach ATP III und IDF hatten 23 % bzw. 50 % der Patienten vor Beginn der ADT ein metabolisches Syndrom. Nach zwölf Behandlungsmo-naten hatten sich die Raten nach beiden Definitionen nicht signifikant erhöht.

weiteren Definitionen des metabolischen Syndroms – der WHO und der American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) – erhöhte sich die Prävalenz eines metabolischen Syndroms (4,1 % bzw. 8,1 %) signifikant.

Die Parameter des metabolischen Syndroms, bei denen nach einem Jahr gegenüber den Baseline-Werten eine signifikant ausgeprägte Erhöhung registriert wurde, waren der Bauchumfang, der Nüchternblutzucker und die Triglyceride (**Abb.**). Der Anteil Patienten mit einem Bauchumfang >102 cm erhöhte sich von 52,3 % auf 56,5 % ($p=0,023$), der Anteil der Männer mit Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl von 36,8 % auf 50,0 % ($p=0,006$) und der mit Triglyceriden ≥ 150 mg/dl von 23,6 % auf 30,7 % ($p=0,010$). In Gegensatz dazu blieb der Anteil Patienten mit erhöhtem Blutdruck und der mit erniedrigtem HDL-Cholesterin konstant. **Red. ◀**



[1] O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. 2015. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 33:1243-1251.

[2] S. R. Pye, I. T. Huhtaniemi, J. D. Finn, et al. 2014. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1357-6613.

[3] Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, et al. 2006. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 166:1660-1665.

[4] Galassi A, Reynolds K, He J, 2006. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 119:812-819.

[5] Morote J, Antonio Gómez-Caamaño A, Alvarez-Ossorio JL, et al. 2015. The metabolic syndrome and its components in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 193:1963-1969.

Antimikrobielle Stewardship Erfolge bei Einhaltung der EAU-Richtlinie zur Antibiotikaprophylaxe in der Urologie

Die antibiotische Prophylaxe vor urologischen Eingriffen sollte risikoadaptiert erfolgen, um bakteriellen Resistenzen vorzubeugen. Dem wird durch die Richtlinien der European Association of Urology (EAU) zu urologischen Infektionen Rechnung getragen. Die aktuelle Untersuchung diente der Fragestellung, inwieweit sich die Einhaltung der EAU-Richtlinien reduzierend auf antimikrobielle Resistenzen bei Uropathogenen auswirkt, und ob sich dadurch die Kosten für Antibiotika und postoperative Infektionen verringern.

Mit Beginn des Jahres 2011 wird an der urologischen Abteilung des Santa Chiara Regionalkrankenhauses (Trient) über die Einhaltung der EAU-Richtlinie zur Antibiotikaprophylaxe Protokoll geführt. Verglichen wurden Daten der Operationen vor und drei Jahre nach der Einführung des Protokolls.

Die Analyse basiert auf 2 619 Patienten vor und 3 529 Patienten nach Einführung des Protokolls. Beide Kollektive unterschieden sich bezüglich Alter, Geschlechterverteilung und Art der Operationen nicht wesentlich. Es wurde mit den

EAU-Richtlinien eine Compliance-Rate von 87 % erreicht.

Zwischen den verglichenen Zeitperioden bestand bezüglich der Rate an Harntraktinfektionen und Infektionen am Operationsort kein signifikanter Unterschied (4,5 % vs. 5,1 %; $p=0,27$). Bemerkenswert sind deutlich weniger Infektionen mit *Clostridium difficile* nach gegenüber vor der Protokolleinführung (1 vs. 8 Fälle). Diese Ereignisse traten hauptsächlich nach offener radikaler Zystektomie.

Bei *E. coli* reduzierten sich die Resistenzraten gegenüber Piperacillin/Tazobactam von

Durch Einführung der EAU-Richtlinie für urologische Eingriffe sind der Gesamtverbrauch an Antibiotika und das Risiko der Resistenzentwicklung von Uropathogenen gesunken, ohne bei verminderter Kostenbelastung das postoperative Infektionsrisiko zu erhöhen.

9,1 % auf 5,4 %, gegenüber Gentamicin von 18,3 % auf 11,2 % und gegenüber Ciprofloxacin von 32,3 % auf 19,1 %. Der Verbrauch an Piperacillinsank deutlich ($p=0,001$).

Die Ausgaben für Antibiotika sanken seit der Führung des Protokolls. Zugleich verkürzte sich der Krankenhausaufenthalt für den Referenzeingriff radikale Zystektomie von $18,3 \pm 1,3$ auf $13,1 \pm 1,1$ Tage ($p=0,006$). Die Kosten der Behandlung postoperativer Infektionen haben sich verringert. *Red.* ◀

Cai T, Verze P, Brugnolli A, 2015. Adherence to European Association of Urology guidelines on prophylactic antibiotics. Eur Uro <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.010>

Anzeige

Flexible Uterorenoskopie bei normalgewichtigen, adipösen und morbid adipösen Patienten

Neben der Stoßwellen-Lithotripsie (SWL) wird die flexible Uterorenoskopie (fURS) in den EAU-Richtlinien bei Steinen <20 mm als gleichwertig empfohlen. Für größere Steine ist die perkutane Nephrolithotomie (PNL) vorrangige Option. Allerdings stellt Adipositas eine besondere Herausforderung bei der Behandlungen von Nierensteinen sowohl mit SWL als auch mit PNL dar. Daher gilt die fURS bei adipösen Patienten als vorteilhaft. Diesbezüglich wurden Effektivität und Sicherheit der fURS in der Behandlung von Nierensteinen bei normalgewichtigen, adipösen und morbid adipösen Patienten verglichen.

In der retrospektiven Studie wurden Patienten mit bekanntem BMI berücksichtigt, die sich zwischen 2006 und 2008 am Tenon Hospital (Universität Paris) einer Nierensteinbehandlung mittels fURS unterzogen hatten. Sie wurden in eine Gruppe normalgewichtiger (BMI <25 kg/m²; n=188), eine Gruppe adipöser (BMI ≥30 kg/m²; n=74) und eine Gruppe morbid adipöser Patienten (BMI ≥40 kg/m²; n=13) eingeteilt.

Im Studienzeitraum waren an dem Zentrum insgesamt 327 fURS – darunter 53 bilateral – bei 188 normalgewichtigen und 87 adipösen (davon 13 morbid adipösen) Patienten durchgeführt worden.

Die mittlere Steingröße unterschied sich zwischen normalgewichtigen und adipösen Patienten nicht. Bei adipösen Patienten wurden aber häufiger als bei normalgewichtigen Nierenbeckenausgusssteine vorgefunden (22,7 % vs. 11,3 %).

Die Rate steinfreier Patienten betrug bei normalgewichtigen und adipösen Patienten nach einer fURS-Prozedur 67,4 % bzw. 68 %. Nach zwei fURS-Prozeduren waren es 92,6 % bzw. 86,6 %. Die Häufigkeit des steinfreien Status verringerte sich mit zunehmender Steingröße.

Intraoperativ traten keine Komplikationen auf. Postoperativ waren es acht mit Grad 2 (Clavien-Dindo-Klassifikation).

Die Behandlung bei Nierensteinen mit flexibler Uterorenoskopie ergab bei normalgewichtigen, adipösen und morbid adipösen Patienten vergleichbare Erfolgsraten.

Das Verfahren bestätigte sich als sichere Behandlungsmethode sowohl bei normalgewichtigen als auch bei adipösen Patienten aller Schweregrade.

Bei den Normalgewichtigen wurden sechs (2,6 %) Harntraktinfektionen und bei den Adipösen zwei (2,6 %) Komplikationen registriert (1 Harntraktinfektion, 1 Urinom).

Bei den normalgewichtigen Patienten war die mittlere Operationsdauer mit 90±42 Minuten signifikant länger als bei den adipösen Patienten insgesamt mit 73±42 Minuten.

Red. ◀

Doizi S, Letendre J, Bonneau C, et al. 2015. Comparative study of the treatment of renal stones with flexible ureterorenoscopy in normal weight, obese, and morbidly obese patients. *Urology* 85:38-44.

Vergleich der Charakteristika bei Patienten mit Zystin- und Kalzium-Oxalatsteinen

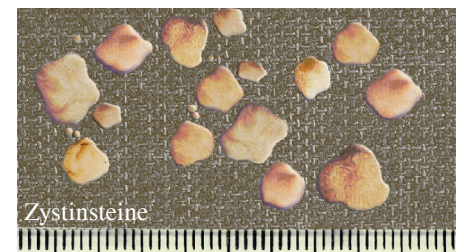
Zystinurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die, bedingt durch eine renal-tubuläre Transportstörung, zu einer erhöhten Ausscheidung von Zystin, Arginin, Lysin und Ornithin im Urin führt. Bei Zystin-Übersättigung kann es zur Steinbildung kommen, wobei es bei Patienten mit Zystinurie häufig bereits in den ersten beiden Lebensjahrzehnten zur ersten Steinepisode kommt. Bei Patienten mit Zystinsteinen wurden die epidemiologischen und klinischen Charakteristika sowie die Behandlungsergebnisse analysiert und mit denen bei Kalzium-Oxalatstein-Patienten verglichen.

Die Zystinstein- und die Kalzium-Oxalatstein-Gruppe umfasste jeweils 30 paarweise nach Alter und Geschlecht ausgewogene Patienten. Sie wurden 2011 bis 2013 an der urologischen Klinik der Hebrew University, Jerusalem, Israel, behandelt.

Zystinsteine waren signifikant größer als Kalzium-Oxalatsteine (24,6±11,0 vs. 15,2±8,3 mm) und waren deutlich häufiger in den Nieren lokalisiert (67,6 vs. 32,4 %). Die erste Nierenstein-Episode trat bei den Zystinstein-Bildnern deutlich früher auf als bei den Oxalatstein-Bildnern (15±11

vs. 33,5±15 Jahre). Bei den Zystinstein-Bildnern wurden signifikant höhere Spiegel des Serumkreatinins gemessen als bei den Kalzium-Oxalatstein-Bildnern. Zwei von ihnen entwickelten ein chronisches Nierenversagen im Endstadium und benötigten regelmäßige Hämodialyse.

Die Patienten mit Zystinsteinen unterzogen sich zur Entfernung der Steine einer deutlich größeren Anzahl Prozeduren als diejenigen mit Kalzium-Oxalatstein (9,8±9,2 vs. 2,73±2,0). Die Anzahl perkutaner Nephrolithotripsien und Stoßwellen-Lithotripsien waren in der Zystin-Gruppe signifikant



Zystinsteine sind eine relativ seltene Nierensteinart, bei der es oft zu wiederholten Rezidiven kommt. Sie sind gegenüber der Schockwellentherapie normalerweise resistent, so dass zur definitiven Behandlung die operative Intervention erforderlich werden kann.

häufiger. Die Steingröße stand in beiden Gruppen nicht im Zusammenhang mit der Anzahl Eingriffe.

Red. ◀

Sfoungaristos S, Hakim R, Katz R, et al. 2015. Cystine stones: a single tertiary center experience. *J Endourol* 29:362-366.

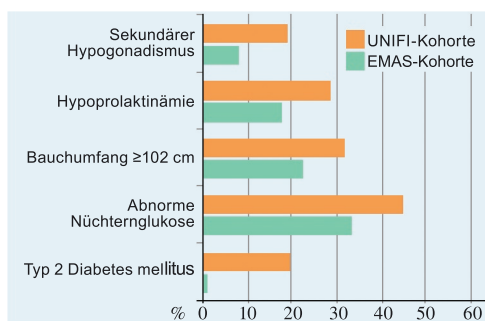
ED-Patienten vermehrt von endokrinen und metabolischen Störungen betroffen

Veränderungen des Hormonstatus können zur Entwicklung von erektiler Dysfunktion (ED) führen, wobei aber oft eine wechselseitige Beziehung besteht. Auch die zunehmende Verbreitung metabolischer Krankheiten wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) in der männlichen Bevölkerung wird vielfach mit erhöhtem Risiko für Sexualstörungen in Verbindung gebracht. In zwei unterschiedlichen Studienkohorten – die allgemeine Bevölkerung bzw. ein symptomatisches Patientenkollektiv repräsentierend – wurden die Prävalenzen endokriner und metabolischer Störungen verglichen.

Als Repräsentanten der allgemeinen Bevölkerung dienten Teilnehmer des Florentiner Ablegers der European Male Aging Study (EMAS)-Ko-

horte (n=202) und Vertreter der Betroffenen waren Patienten der ED-Ambulanz in der Universität Florenz (UNIFI-Kohorte; n=3 847).

In der UNIFI-Kohorte waren sowohl primärer als auch sekundärer Hypogonadismus deutlich häufiger als in der EMAS-Kohorte (2,8 % vs. 0 % bzw. 18,9 % vs. 8 %). Andererseits war kompensierter Hypogonadismus (T $\geq 10,5$ nmol/l und LF $> 9,4$ U/l) in der EMAS-Kohorte häufiger als in der UNIFI-Kohorte (4,4 % vs. 8,1 %). Ferner war Hypoprolaktinämie in der UNIFI-Kohorte deutlich häufiger als in der EMAS-Kohorte (Abb.).



Bei ED-Patienten traten Diabetes mellitus Typ 2, abnorme Nüchtern-glukose-Bestimmungen, zentrale Adipositas, sekundärer Hypogonadismus und Hypoprolaktinämie deutlich häufiger auf als bei Männern der allgemeinen Bevölkerung in der gleichen geografischen Region.

Aus der Gruppe metabolischer Störungen fanden sich zentrale Adipositas mit einem Bauchumfang ≥ 102 cm, abnorme Nüchtern-glukose (> 100 mg/dl) und T2DM signifikant häufiger in der UNIFI- als in der EMAS-Kohorte (Abb.). Diese Unterschiede bestätigten sich bei Anwendung eines alterskorrigierten Modells. Die erhöhte T2DM-Prävalenz in der UNIFI-Kohorte war zudem unabhängig von Alter und Bauchumfang.

Red. ◀

Maseroli E, Corona G, Giulia Rastrelli G, et al. 2015. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: a comparative study. J Sex Med 12:956-965.

Gemeinsames Auftreten von erektiler Dysfunktion und benigner Prostatahyperplasie

Erektile Dysfunktion (ED) und benigne Prostatahyperplasie (BPH) typischerweise mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) sind häufige urologische Leiden des alternden Mannes. Wie epidemiologische Daten hinreichend belegen, treten die oft mit erheblichen Einbußen an Lebensqualität verbundenen Krankheiten häufig gemeinsam auf. In einer aktuellen Untersuchung wurde der Hypothese nachgegangen, dass Männer mit beiden gegenüber denen mit keiner oder nur einer der Krankheiten einen gesonderten Phänotyp oder eine spezielle Konstellation demographischer Merkmale aufweisen.

Anhand von Daten der National Health and Nutrition Examination Survey wurde ein möglichst repräsentativer Querschnitt der Männer im Alter ≥ 40 Jahre identifiziert. Eigenangaben und/oder Medikamentengebrauch dienten der Ermittlung von ED und BPH/LUTS.

In der Auswahl Männer (n=2 142; im Mittel 54,2 Jahre alt) hatten 24,8 % ED und 15,0 % BPH. Bei 227 Teilnehmern (10,6 %) lagen sowohl ED als auch BPH vor.

Verzögertes Einsetzen der Blasenentleerung betraf jeden vierten Mann mit BPH und ED. Bei denen mit BPH waren es

16,4 % und noch 8,7 % bei denen mit ED. Unvollständige Blasenentleerung wurde von insgesamt 10 % aller Männer angegeben. Am häufigsten waren diejenigen mit ED und BPH betroffen (24,1 %); gefolgt von Patienten mit ED und BPH (13,5 % bzw. 11,7 %). Der BMI stand signifikant im Zusammenhang mit ED, BPH sowie ED plus BPH ($p < 0,001$).

In der alterskorrigierten Analyse hatten Hochschulausbildung, ehemalige Raucherkarriere, kardiovaskuläre Krankheit und prostataspezifisches Antigen keinen signifikanten Zusammenhang mit erhöhtem Risiko für ED plus BPH.

Bei etwa 10 % der Männer ab 40 Jahren ist das gemeinsame Auftreten von ED und BPH nachzuweisen und steht mit verschiedenen klinischen Korrelaten im Zusammenhang.

Danach ist die Wahrscheinlichkeit, an ED plus BPH zu leiden, bei Männern mit Schwierigkeiten beim Einsetzen der Miktio besonders hoch.

Die Analyse multivariater Zusammenhänge ergab, dass Schwierigkeiten beim Einsetzen der Miktio und erhöhter BMI für die Entwicklung von ED plus BPH prädestinieren. Kennzeichnend für das gemeinsame Auftreten sind auch die Anwendung von Antidiabetika oder Protonenpumpeninhibitoren und die häufige Inanspruchnahme medizinischer Pflege.

Red. ◀

Egan KB, Burnett AL, McVary KT, et al. 2015. The co-occurring syndrome — coexisting erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia and their clinical correlates in aging men: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. Urology <http://dx.doi.org/10.1016/j.urol.2015.04.054>

Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion – Patientenzentrierung gefragt

Die Ursachen wie auch die Ausprägung einer erektilen Funktionsstörung sind vielfältig. Ebenso die Erwartungen des Betroffenen an die Therapie. Ein zielorientiertes Vorgehen ist für Patient und Arzt hilfreich, um rasch ein realistisches Behandlungskonzept zu entwickeln.

Ätiologie und Diagnostik

Die Ursachen der erektilen Dysfunktion sind vielfältig – kardiovaskuläre Erkrankungen, Änderungen der Mikrozirkulation aufgrund von Stoffwechselerkrankungen, neurologische und hormonelle Gründe, Lebensstil (Nikotinabusus, Adipositas) als auch operative Therapien im Bereich der Beckenorgane (radikale Prostatektomie, radikale Zystektomie, Rektum- und Sigmaresektionen) können ursächlich sein. Im Rahmen der radikalen Prostatektomie können die neurovaskulären

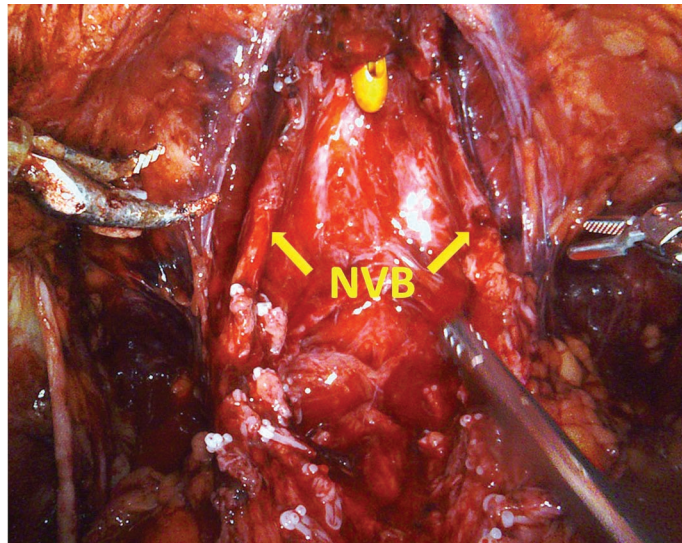


Abb. 1: Beidseitiger Erhalt der neurovaskulären Bündel (NVB, Pfeile) im Rahmen einer radikalen Prostatektomie.

Strukturen oft erhalten werden (**Abb. 1**). In unserer Klientel lassen sich gute erektile Funktionsergebnisse bei bis zu 85 % der Patienten erreichen, trotzdem ist die radikale Prostatektomie in der heutigen Zeit eine häufige Ursache der erektilen Dysfunktion im Rahmen urologischer Eingriffe. Strahlentherapeutische Maßnahmen, z.B. die externe Radiatio beim Prostatakarzinom, führen sehr oft zu einer erektilen Dysfunktion und sollten daher bei Prostatakarzinom-Patienten mit guter erektiler Funktion und der Möglichkeit für ein gefäßnerverhaltendes Vorgehen kritisch diskutiert werden.

Regelmäßiges Ausdauertraining reduziert das Risiko einer erektilen Funktionsstörung um bis zu 70 %.

Eines der primären Ziele beim Erstkontakt ist es, die Patienten zu erkennen, bei denen die erektile Dysfunktion Ausdruck einer behandlungsbedürftigen kardiovaskulären Erkrankung oder Stoffwechselstörung ist. Eine gründliche und strukturierte Anamnese sowie eine entsprechende körperliche Untersuchung ermöglicht es, diese Patienten zu identifizie-

ren und noch vor einer weiteren Therapie des Symptoms erektile Dysfunktion einer weiteren kardiologischen oder diabetologischen Abklärung zuzuführen.

Die in unserer Klinik durchgeführte Labordiagnostik bei der Primärvorstellung zeigt **Tab. 1**.

Die zweite große Gruppe von Patienten stellt sich primär nach bereits erfolgter auswärtiger Diagnostik und Einstellung gezielt vor. In einer solchen Situation kann direkt ein entsprechendes Behandlungskonzept entwickelt werden.

Zielorientierte Behandlungsstrategie

Die Behandlungsmöglichkeiten der erektilen Dysfunktion sind vielfältig. Neben allgemeinen Maßnahmen mit Änderung des Lebensstils kann eine medikamentöse mit PDE5-Hemmern oral oder transurethrale Therapie mit Alprostadil (MUSE) zur Anwendung kommen. Weitere Therapieoptionen sind die Vakuumpumpe und die SKAT-Therapie. Selbstverständlich können verschiedene Therapiemaßnah-

Primäre ED – Labordiagnostik

- Kleines Blutbild
- Retentionsparameter (Kreatinin, HS), Elektrolyte
- Leberenzyme (ALT, AST, Gamma-GT, AP)
- Glucose-Lipid Profil (Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL, HDL, Glucose, HbA1c)
- Hormonstatus: Gesamttestosteron plus SHBG (Berechnung des freien und bioverfügbaren Testosterons), Prolaktin, FSH, LH
- Schilddrüsenparameter: TSH, T3, T4
- PSA

Nach European Association of Urology (2014) Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation.

men miteinander kombiniert werden. Am Ende des therapeutischen Spektrums steht die Penisprothese.

Eine Hormonsubstitution ist eine Option für Patienten mit PADAM oder anderen Hormonfunktionsstörungen.

Bereits beim Erstkontakt legen wir großen Wert auf die Evaluation der Patientenerwartungen. Die Einbeziehung der Partnerin oder des Partners ist hierbei essentiell. Viele Betroffene haben bereits vor Aufsuchen unserer Sprechstunde zahlreiche Informationen eingeholt, hier gilt es die dadurch geweckten Eindrücke und Erwartungen der jeweiligen individuellen Situation anzupassen und gemeinsam ein zielorientiertes Vorgehen zu besprechen. Viele Patienten haben auch deutliche Berührungsängste mit den als invasiv oder mechanisch empfundenen Behandlungsoptionen (SKAT, Vakuumpumpe und Penisprothese). Eine adäquate Beratung und Demonstration dieser Hilfsmittel helfen bei den Betroffenen und dem jeweiligen Partner entsprechende Berührungsängste

abzubauen und derartige Behandlungsansätze nahezubringen.

Die Einbeziehung von entsprechend ausgebildeten Pflegekräften in der Erläuterung und Demonstration solcher Hilfsmittel hat sich als sehr hilfreich erwiesen. Die Beratungsqualität wird vom Patienten hierdurch als gesteigert empfunden, ärztliche Ressourcen können geschont werden.

Für die Erstevaluation planen wir in unserer Klinik 45-60 Minuten ein. Bereits am Ende des Erstkontaktes wird, sofern nicht weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich sind, ein Behandlungskonzept erarbeitet. Eine entsprechende Re-Evaluation erfolgt dann nach ca. drei Monaten. Nach adäquatem Erstkontakt können, insbesondere bei Patienten mit weiter Anreise, weitere Maßnahmen auch telefonisch oder digital abgestimmt werden.

Zusammenfassung

Die Ursachen einer erektilen Dysfunktion sind vielfältig. Primär gilt es Patienten zu

erkennen, die einer weiteren nichturologischen Abklärung bedürfen. Die zielorientierte und realistische Entwicklung eines auf die individuelle Situation abgestimmten Behandlungskonzeptes steigert die Patientenzufriedenheit und die Compliance. Eine detaillierte Beratung mit der Einplanung entsprechender Ressourcen ist erforderlich. ◀

Verfasser: Sergey Sarychev, Gronau



Sergey Sarychev,
Funktionsoberarzt, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, EBU Certified Training and Sub-specialty Centre, St. Antonius-Hospital, Gronau, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Chefarzt Dr. med. J.H. Witt

Literatur beim Verfasser.

Harninkontinenz und ED nach robotischer gegenüber offener radikaler Prostatektomie

Die weite Verbreitung der Roboter-assistierte laparoskopischen radikalen Prostatektomie (RALP) ging vonstatten, ohne dass gegenüber der offenen retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) der Überlegenheitsnachweis hoher Evidenz hinsichtlich langfristiger klinischer Ergebnisse erbracht worden ist. Aktuell wurden die von Patienten berichteten Raten an Harninkontinenz und erektile Dysfunktion (ED) 12 Monate nach RALP oder RRP verglichen.

Die Patienten der prospektiven, kontrollierten, nicht randomisierten Studie stammten aus sieben Zentren, in denen fast ausschließlicher RALP zur Anwendung kam (nur 4 % RRP), und aus sieben Zentren, in denen nur RRP durchgeführt wurde. Die präoperativen Tumorcharakteristika unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

Zwischen den Gruppen ergab sich nach Korrektur für mögliche Störfaktoren kein statistisch signifikanter Unterschied im Chancenverhältnis (Odds Ratio [OR]) bei verschiedenen Definitionen der Harninkontinenz. Anhand des primären Endpunkts für Harninkontinenz (zumindest ein Wechsels der Vorlage pro 24 h) ergab

der Vergleich von RRP und RALP nach 12 Monaten einen korrigierten OR von 1,21 (95% CI, 0,96–1,54).

Wenn zusätzliche Fragen – unfreiwilligen Harnverlust und Unbehagen bei der Miktion betreffend – mit einbezogen wurden, reichte der Anteil Patienten mit Harninkontinenz nach RRP von 20 % bis 56 % und nach RALP von 21 % bis 57 %. Die höheren Prozentsätze kamen zustande, wenn Harninkontinenz mit einer Kombination nicht vorlagenfrei und ohne Harnverlust bemessen wurde.

Die Rate an Patienten mit ED [5-Punkte-Version des International Index of Erectile Function (IIEF-5) Score ≤ 21] 12 Monate nach RRP und RALP betrug 93 %

Vorausgegangene Hinweise auf eine verbesserte erektile Funktion nach Roboter-assistierter laparoskopischer gegenüber offener retropubischer radikaler Prostatektomie konnten erhärtet werden, während keine Verbesserung bei der Harninkontinenz ermittelt wurde.

bzw. 90 %. Bei ED nach der IIEF-Frage 3 (Häufigkeit ausreichender Erektionshärte für Eindringen in Partnerin beim Versuch von Geschlechtsverkehr) bestand ein geringer, aber signifikanter Unterschied zugunsten von RALP (70 %) versus RRP (75 %) negative Antworten.

Im Pathologiebericht betrug die Häufigkeit positiver Schnittränder für RALP und RRP 22 % bzw. 21 %.

Red. ◀

Haglund E, Carlsson S, Stranne J, et al. 2015. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. Eur Urol 68:216-225.

Reduziertes Risiko für Myokardinfarkt und Mortalität bei Normalisierung des Serum-Testosterons

Die Testosteron-Ersatztherapie (TRT) wird in den EAU-Richtlinien für Männer mit nachgewiesenem niedrigem Testosteronspiegel und Symptomen eines Hypogonadismus empfohlen. In jüngerer Zeit haben diskrepante Ergebnisse der TRT zu Mortalität und kardiovaskulären Behandlungsergebnissen bedauerlicherweise zu Irritationen geführt. Neben deutlich positiven Ergebnissen bezüglich Testosteronsubstitution und Mortalität (z.B. Shores et al, 2012) wurde bei Männern mit Herzkatheteruntersuchung aufgrund kardialer Vorbelastung nach exzessiver Korrektur der Rohdaten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse errechnet (Vigen et al, 2013). Aktuell ließen sich Einschränkungen der Ergebniszuverlässigkeit vermeiden, indem jene Patienten, die tatsächlich eine TRT mit Normalisierung des Testosteronspiegels erhielten, identifiziert werden konnten. Bei Patienten mit niedrigem Gesamttestosteronspiegel ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurde die Verbindung zwischen normalisiertem und nicht normalisiertem Testosteronspiegel unter einer TRT mit kardiovaskulären Ereignissen sowie der Gesamtmortalität analysiert (Sharma, et al, 2015).

Für die Studie wurden an Abteilungen für Kardiovaskuläre Medizin 83 010 amerikanische Veteranen mit niedrigem Testosteronspiegel ohne zurückliegenden Myokardinfarkt oder Schlaganfall identifiziert. Deren medizinische Versorgung erfolgte durch die Veterans Health Administration. Ausgeschlossen waren Frauen und Männer mit vorausgegangener Testosteron-Therapie. Die Studienkohorte wurde in drei Gruppen gegliedert: 43 931 Männer, bei denen sich der Testosteronspiegel unter einer TRT normalisiert hatte, 25 701 Männer mit TRT ohne Normalisierung des Testosterons und 13 378 Männer ohne TRT.

Niedriges Gesamttestosteron wurde anhand der Referenzbereiche der involvierten Laboratorien eingestuft. Als niedrig wurden Werte unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs festgelegt. Mittels Propensity-Score-Gewichtung wurden potenzielle systematische Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten ausgeglichen.

Die Gesamtmortalität belief sich in der Gruppe mit TRT und normalisiertem Testosteronspiegel auf 1 654 pro 100 000 Personenjahre, in der Gruppe mit TRT aber ohne Normalisierung des Testosterons auf 3 004/100 000 Personenjahre und in der Gruppe ohne TRT auf 3 635/100 000 Personenjahre. Damit resultierte für die Männer mit normalisiertem Testosteron eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber den nicht-behandelten Männern (Hazard Ratio [HR], 0,44; $p<0,001$; **Abb.**) wie auch gegenüber den Männern mit TRT ohne Normalisierung des Testosterons (HR, 0,53; $p<0,001$). Ein deutlicher Unterschied bestand auch zwischen nicht-behandelten und insufficient behandelten Männern (HR, 0,80; $p<0,001$).

Bei den Männern mit normalisiertem Testosteron un-

Bei Männern ohne zurückliegendem Herzinfarkt oder Schlaganfall und niedrigem Serum-Testosteronspiegel stand die Normalisierung des Testosterons mit signifikant reduzierten Raten an Gesamtmortalität, Myokardinfarkten und Schlaganfällen im Zusammenhang.

Die Ergebnisse verdeutlichen zugleich, dass bei einer Testosteron-Ersatztherapie die Anhebung des Testosteronspiegels in den Normbereich angestrebt werden sollte, da nur das mit der Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse im Zusammenhang stand.

ter TRT traten 189 Myokardinfarkte pro 100 000 Personenjahre und 43 Schlaganfälle pro 100 000 Personenjahre auf. Bei den Männern mit TRT ohne Testosteron-Normalisierung waren es 261 Myokardinfarkte bzw. 57 Schlaganfälle pro 100 000 Personenjahre und bei den Männern ohne TRT 263 Myokardinfarkte bzw. 59 Schlaganfälle pro 100 000 Personenjahre. Bei Normalisierung des Testosterons ergab sich gegenüber den beiden anderen Gruppen eine signifikante Erniedrigung bei beiden kardiovaskulären Ereignissen. Keine TRT und TRT ohne Testosteron-Normalisierung unterschieden sich hingegen nicht signifikant.

Ein Nachteil bei retrospektiven Studien zur TRT besteht darin, nicht sicher sein zu können, ob die Patienten die verschriebenen Präparate überhaupt bzw. ordnungsgemäß angewandt haben. In der aktuellen Studie wurden derartige Bedenken durch Bestimmung der Testosteronspiegel während des Follow-up ausgeräumt.

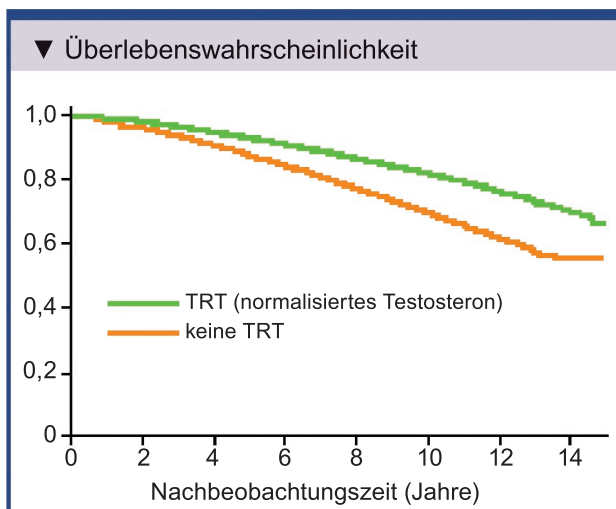
Red. ◀

Literatur:

Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al. 2015. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehv346

Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. 2012. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2050-2058.

Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. 2013. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 310:1829-1836.



Anzeige

Testikuläre Spermienextraktion bei jungen vs. adulten Nicht-Mosaik-Klinefelter-Patienten

Die Erfolgsrate bei der testikulären Spermienextraktion (TESE) erreicht bei Patienten mit Nicht-Mosaik-Klinefelter-Syndrom ca. 50%. Das Alter der Männer erwies sich dabei als prognostischer Faktor, wobei mehrheitlich ein Schwellenwert von ca. 35 Jahren als Altersbegrenzung für erfolgreiche TESE ermittelt wurde. Das führte zur Annahme, dass die Chancen auf Spermengewinnung bei Nicht-Mosaik-47,XXY-Patienten bei möglichst jungen Männern oder sogar Adoleszenten am größten sein könnten. Ein paar kleinere, unkontrollierte Beobachtungsstudien schienen das zu belegen.

Bei jungen (15,3-23,7 Jahre) und älteren (25-38,8 Jahre) 47,XXY-Patienten wurde die Rate der testikulären Spermengewinnung verglichen und zugleich ermittelt, ob eine vorausgegangene Behandlung mit Testosteron die Spermengewinnung nachteilig beeinflussen könnte

Die prospektive Vergleichsstudie läuft seit September 2010. In ihr werden Klinefelter-Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Jung (15 bis 23 Jahre alt) und Adult (älter als 23 Jahre). Es wurde jeweils eine offene Hodenbiopsie von dem gleichen Chirurgen durchgeführt, der gegenüber dem Alter des Patienten verblindet war. Als positive TESE galt die Gewinnung von

mindestens 20 Spermien für die Kryokonservierung.

Die Auswertung der ersten 41 Patienten mit Azoospermie und 47,XXY-Karyotyp (Jung n=25 und Adult n=16) ergab in Gruppe Jung in 13 von 25 Fällen (52 %) eine positive TESE und in Gruppe Adult in zehn von 16 Fällen (62,5 %). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,73$).

Von den Patienten hatten zehn in der Jung-Gruppe und sieben in der Adult-Gruppe zuvor eine Testosteron-Ausgleichstherapie in moderater Dosierung erhalten. Diese Behandlung war sechs Monate vor der ersten Samenanalyse, d.h. zumindest neun Monate vor der Hodenbiopsie abgesetzt worden. Bei 9/17 dieser Patienten (52,9 %) war

Mittels TESE wurde bei jüngeren Klinefelter-Patienten (15-23 Jahre) mit Nicht-Mosaik-Typ und Azoospermie keine höhere Spermengewinnung erzielt als bei den älteren Patienten.

Eine vorausgegangene Therapie mit Testosteron erwies sich für die Spermengewinnung als nicht nachteilig. Da die Befunde im Widerspruch zum Vorgehen nach kürzlich veröffentlichten Ergebnissen aus unkontrollierten Studien stehen, wurden aktuell vorläufige Ergebnisse mit nur 41 Patienten aus der laufenden, kontrollierten Studie vorab berichtet.

die TESE positiv. Von den Patienten ohne vorausgegangene Testosteron-Therapie waren es 14/24 (59,1 %). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,98$). *Red. ◀*

Plotton I, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, et al. 2015. Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47,XXY Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab 100:961-967.

Korrelation zwischen Spermienkonzentration und Testosteronmangel bei Infertilitätspatienten

Bei jüngeren Männern mit abnormen Samenparametern und dem Kinderwunsch kann die Anhebung des Testosteronspiegels nach Abklärung eines Hypogonadismus die Spermienkonzentration erhöhen. In einer Konsenserklärung der European Association of Urology (EAU) wird die routinemäßige Bestimmung zumindest des Serum-Testosterons und des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) bei allen Infertilitätspatienten empfohlen. Die Nützlichkeit routinemäßiger endokriner Tests bei allen Infertilitätspatienten sollte anhand der Beziehung zwischen Spermienkonzentration und Serum-Testosteronspiegeln nachgewiesen werden.

Im Studienzeitraum von September 2013 bis Mai 2014 wurde bei Patienten einer akademischen Infertilitätsklinik das Gesamttestosteron (TT) wie auch das bioverfügbare Testosteron (BVT) bestimmt. Biochemischer Hypogonadismus (TT <3,0 ng/ml oder BVT <1,55 ng/ml) wie auch symptomatischer Hypogonadismus (Androgen Deficiency in Aging Male [ADAM]) ≥ 3 zutreffende Antworten) wurden mit drei

Patientengruppen (Normospermie, Oligozoospermie und Azoospermie) in Beziehung gesetzt.

Im Patientenkollektiv (n=94) hatten 39 Männer (41 %) einen Serum-Testosteronspiegel <3,0 ng/ml und 41 einen Spiegel an bioverfügbarem Testosteron <1,55 ng/ml. Ein Testosteronspiegel <3,0 ng/ml und ein Spiegel an bioverfügbarem Testosteron <1,55 ng/ml waren in 17 bzw. 18 Fällen mit ≥ 3 zutref-

Routinemäßige Hormonbestimmungen bei Infertilitätspatienten führen vielfach auch bei Männern mit normalen Samenparametern zur Diagnose von Hypogonadismus.

Zwischen der Spermienkonzentration und dem Serum-Testosteronspiegel besteht bei Infertilitätspatienten keine Korrelation, so dass auch bei Männern mit Normospermie ein Hypogonadismus nicht auszuschließen ist.

fenden ADAM-Fragen verbunden. Der Anteil der Männer mit Testosterondefiziten wie auch der Anteil der Patienten mit >3 zutreffenden ADAM-Fragen unterschied sich in den drei Patientengruppen nicht signifikant (**Tabelle**).

Die Spermienkonzentration bei Patienten mit Oligozoospermie wie auch mit nicht

Tabelle: Assoziation der Spermienkonzentration mit Merkmalen des Hypogonadismus

	Oligozoospermie (n=23); n (%)	Normospermie (n=33); n (%)	Azoospermie (n=38); n (%)
Gesamttestosteron <3,0 ng/ml	8 (40)	14 (44)	11 (31)
Bioverfügbares Test. <1,55 ng/ml	9 (50)	10 (32)	12 (34)
Zutreffende ADAM-Fragen >3	14 (64)	12 (43)	12 (36)

obstruktiver Azoospermie standen nicht im Zusammenhang mit Gesamttestosteron <3,0 ng/ml oder bioaktivem Testosteron <1,55 ng/ml. Beide Testosteronwerte unterschieden sich bei beiden Patientengruppen im Mittel nicht signifikant (4,11 vs. 3,96 ng/ml bzw. 2,2 vs. 1,85 ng/ml). Im Vergleich dazu betrugen die mittleren

Werte für Gesamt- und bioaktives Testosteron bei den Männern mit Normospermie 3,64 ng/ml bzw. 1,98 ng/ml.

Die mittleren Spiegel an Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierungshormon (LH) unterschieden sich bei Männern mit Normospermie und Männern mit Oligozoospermie si-

gnifikant [FSH IU/l (SD): 3,7 (2,7) vs. 6,7 (6,3); LH: 3,7 (1,5) vs. 5,5 (2,8)]. Bei Männern mit Azoospermie lagen die Werte für FSH im Mittel bei 15,2 (16,5) IU/l und für LH bei 7,9 (6,3) IU/l. *Red. ◀*

Patel DP, Brant WO, Myers JB, et al. 2015. Sperm concentration is poorly associated with hypoandrogenism in infertile men. *Urology* 85:1062–1067.

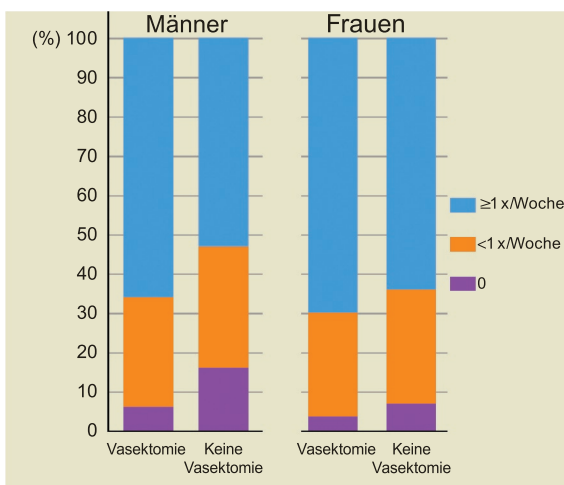
Einfluss der Vasektomie auf Sexualfrequenz

Männer stehen der Vasektomie oft skeptisch gegenüber. Sie fürchten die Operation und mögliche Komplikationen sowie eine negative Beeinflussung ihrer Sexualität. Zahlreiche Experten sehen darin jedoch die maximal sichere Verhütungsmethode, deren Unbedenklichkeit hinsichtlich des Sexuallebens durch Untersuchungsergebnisse hinreichend belegt ist. Bisher fehlt es aber an objektiven quantitativen Daten, die Urologen in der Diskussion mit potenziellen Patienten für Vasektomie zur Verfügung stehen. Diesbezüglich wurden Angaben zur Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs von Männern und Frauen daraufhin analysiert, ob sich die Sexualfrequenz bei Männern/Partnern mit und ohne Vasektomie unterscheidet.

Die Analyse wurde mit Daten aus zwei Zyklen der amerikanischen National Survey of Family Growth durchgeführt. Die Teilnehmer – Männer wie Frauen – hatten Angaben zur Koitusfrequenz im vorausgegangenen Monat gemacht.

Von 5 838 männlichen Teilnehmern der Umfrage (Alter: 25 bis 45 Jahre) hatten sich 353 Männer der Vasektomie unterzogen. Im Gesamtkollektiv betrug die Koitusfrequenz 4,9 pro Monat. Die vasktomierten Männern hatten 5,9-mal Geschlechtsverkehr im Monat und die nicht vasktomierten 4,9-mal ($p=0,0004$). Zudem hatten 6 % der vasktomierten Männer im vorausgegangenen Monat keinen Sexualverkehr, während es bei den nicht vasktomierten Männern sogar 15 % waren (**Abb.**). Nach Korrekturen für Alter, Familienstand, Ausbildung, selbst eingeschätztem Gesundheitszustand, Body Mass Index, Anzahl der Kinder und Einkommenshöhe war die Wahrscheinlichkeit, mehr als einmal pro Woche Geschlechtsverkehr zu haben, für vasktomierte Männer um 81 % höher als für nicht vasktomierte Männer.

Die aktuelle Analyse ließ keinen negativen Zusammenhang zwischen Vasektomie und männlicher Sexualfrequenz erkennen. Erstaunlicherweise stieg die Koitusfrequenz nach Vasektomie sogar an. Als Erklärung hierfür wurde unter anderem eine erhöhte Bereitschaft des weiblichen Partners nach der Entlastung für die Kontrazeption angeführt. Diesbezügliche Befunde für erhöhtes sexuelles Verlangen bei Frauen nach Vasektomie des Partners wurden berichtet.



Bei den weiblichen Teilnehmern (n=5 211) hatten 670 einen vasktomierten Partner. Letztere berichteten eine Sexualfrequenz von 6,3 pro Woche, verglichen mit 6,0 pro Woche bei den Frauen, deren Partner nicht vasktomiert ist. Mit 4 % versus 7 % war bei Frauen mit vasktomiertem Partner der letzte Monat seltener ohne Geschlechtsverkehr geblieben (**Abb.**). Nach Korrekturen wie bei Männern war die Wahrscheinlichkeit für öfteren Geschlechtsverkehr (≥1/Woche) bei den Frauen mit vasktomiertem gegenüber Frauen mit nicht vasktomiertem Partner um 46 % höher. *Red. ◀*

Guo DP, Lamberts RW, Eisenberg ML. 2015. Relationship between vasectomy and sexual frequency. *J Sex Med* DOI: 10.1111/jsm.12962

Die Navigation von Spermien in 3D

Wissenschaftler des Bonner Forschungszentrums caesar haben aufgeklärt, wie sich Seeigelspermien in ihrer natürlichen dreidimensionalen (3D) Umgebung orientieren. Eizellen setzen Lockstoffe frei, die den Spermien den Weg weisen. Mit photonischen Methoden erzeugten die Wissenschaftler chemische „Landschaften“ dieser Lockstoffe und beobachteten mit der Holographie-Mikroskopie die Navigationsstrategie.

Spermien-Navigationsstrategie

Um sich fortzupflanzen, schütten Seeigel ihre Eizellen und Spermien ins Wasser; dort, im weiten Ozean, müssen sie sich finden. Da die Eizelle nur ein zehntel Millimeter groß ist, scheint dies für die Spermien – ohne sehen, hören und fühlen zu können! – eine unlösbare Aufgabe zu sein. Wie schaffen die Spermien es dennoch, diese knifflige Aufgabe zu bewältigen? Spermien von Seeigeln nutzen eine sehr empfindliche und verlässliche Navigationsstrategie; schließlich leben diese Arten schon seit etwa 400 Millionen Jahren auf unserem Planeten. Für die Spermiennavigation interessieren sich Forscher schon seit über einem Jahrhundert. Der Spermienchwanz dient einerseits als Antenne, die ihre Umgebung

abtastet, andererseits aber auch als Motor oder Ruder, mit dem sich die Zelle fortbewegt und die Schwimmrichtung kontrolliert. Zwar sind chemische Lockstoffe, die den Spermien den Weg zur Eizelle weisen, bereits seit vielen Jahren identifiziert worden. Dennoch war die „Suchstrategie“, mit der sich die Spermien in einem Lockstoffgradienten orientieren, bislang unbekannt. In einer Studie, jüngst im renommierten Fachjournal *Nature Communications* erschienen, fanden die Wissenschaftler des Forschungszentrums caesar in Zusammenarbeit mit ihren Kollegen aus Harvard in Boston, der Universität York in Großbritannien und vom Max-Planck-Institut für die Physik komplexer Systeme in Dresden die fehlenden Bausteine, um das Rätsel der Spermien-Navigation zu lösen. Die Forscher zeichneten die dreidimensionale Bewegung der Spermien auf, während sich diese in einem Lockstoffgradienten orientieren. Mithilfe einer Kombination von holographischer Mikroskopie und dem Einsatz licht-aktivierbarer Lockstoffe überprüften die Wissenschaftler theoretische Modelle der Spermien-Navigation.

„Unser Wissen über die dreidimensionale Navigation war bislang dürftig, da es technisch sehr anspruchsvoll ist, frei schwimmende Spermien unter dem Mi-

kroskop zu verfolgen. Bislang beobachtete man schnell schwimmende Mikroschwimmer wie Spermien meist in flachen Beobachtungskammern, also in einer zweidimensionalen Umgebung. Mithilfe der Holographie konnten wir die Bewegung von Spermien erstmals in 3D aufzeichnen. Wir haben dazu chemische „Landschaften“ des Lockstoffes mit photonischen Methoden erzeugt, also den Lockstoff mit Licht freigesetzt“, so Prof. U. B. Kaupp, wissenschaftlicher Direktor von caesar.

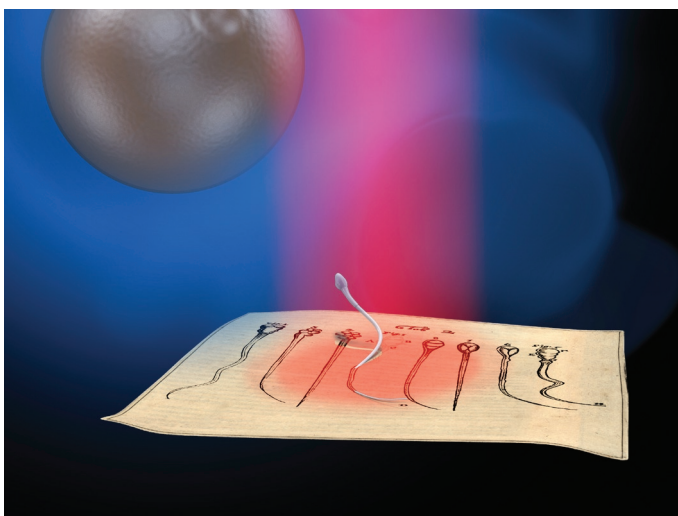
Ausgeklügelte „Rechenoperationen“

Die Studie zeigt, welche ausgeklügelten „Rechenoperationen“ die Spermien während ihrer Navigation durchführen müssen. Im Gegensatz zu Bakterien, die auf ihrer Suche nach Nahrung die Richtung immer wieder zufällig einschlagen – frei nach dem Motto „trial and error“ –, verfolgen Spermien eine gezielte „berechnete“, also deterministische Suchstrategie. Dabei führen Spermien unterschiedliche Steuerungsmanöver durch, je nachdem, wie hoch die Lockstoffkonzentration ist. Führt die Spur auf das Ei zu, korrigieren sie die Bewegungen auf ihrer helikalen Bahn nur leicht. Haben sie die Fährte jedoch verloren, so drehen sie ruckartig um. Die Wissenschaftler konnten die zellulären Mechanismen aufklären, die dieser Steuerung zugrunde liegen. Die Studie zeigt, mit welcher hohen Komplexität Spermien eine chemische Landschaft erkunden und wie sie diese Informationen nutzen, um ihren Flagellenschlag zu kontrollieren.

„Lebewesen können also nicht nur mit ihrem Sehsinn präzise Informationen über ihre dreidimensionale Umgebung erlangen. Spermien stellen ein hervorragendes Modell dar, um zu untersuchen, wie selbst einzelne Zellen ihre dreidimensionale Umgebung erkunden und so ihr Überleben sichern können“, fasst Luis Alvarez, der Projektleiter, die Ergebnisse zusammen. ◀

Jikeli J, et al. 2015. Sperm navigation along helical paths in 3D chemoattractant landscapes. *Nat. Comm.* 6:7985, DOI:10.1038/ncomms8985

Quelle: Stiftung caesar, Bonn



Wo, bitte, geht's denn hier zum Ei? – Von einer 2D-Perspektive der Spermienavigation zu einem 3D-Blick auf Spermienchemotaxis (Jikeli J, et al, 2015). Foto: Stiftung caesar.

Verbindung von Hypospadie und pränataler Exposition mit endogenen Disruptoren

Die Häufung von Hypospadiiefällen in bestimmten Regionen oder zu bestimmten Zeitabschnitten hat die Befürchtung genährt, dass die männliche Genitalentwicklung durch Exposition mit Umweltchemikalien während der Fetalzeit Schaden nehmen kann. Diesbezügliche Ergebnisse lassen bislang jedoch keine definitive Aussage bezüglich eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen endokrin disruptiven Chemikalien und Hypospadie zu. In einer aktuellen Studie wurden systematische Fehlerquellen durch prospektive Rekrutierung einer homogenen Kohorte Jungen mit Hypospadie, die Einbeziehung einer repräsentativen Kontrollgruppe urologisch untersuchter Jungen und ohne Beschränkung auf bestimmte endokrin disruptive Chemikalien möglichst weitgehend eliminiert. Die Rolle der beruflichen und umweltbedingten Exposition mit endokrin disruptiven Chemikalien beider Eltern für das Auftreten nicht genetisch bedingter, isolierter Hypospadie sollte ermittelt werden.

In die prospektive Studie wurden zwischen 2009 und 2014 Jungen mit isolierter Hypospadie (n=300) und Jungen ohne Hypospadie (n=302) verglichen. Die multizentrische Zusammenarbeit fand in Südfrankreich statt – dem Landesteil mit der höchsten Rate an Hypospadien-Operationen. Um eine möglichst homogene Studienkohorte zu rekrutieren, und Störfaktoren so weit wie möglich auszuschließen, wurde der Phänotyp auf Fälle mit isolierter Hypospadie ohne Mikropenis oder Kryptorchismus beschränkt. Zudem wurden familiäre Fälle und Fälle mit bekannter genetischer Disposition ausgeschlossen. Die berufliche Exposition der Eltern mit endokrin disruptiven Chemikalien wurde anhand des vom Chirurgen ausgefüllten vereinfachten europäischen Fragebogens [QLK4-1999-01422] und einer validierten Job-Exposure-Matrix ermittelt.

Nach Ausschluss von 108 Fällen (familiär mit vertikaler Transmission oder Nachweis von mit Hypospadie im Zusammenhang stehenden Mutationen) verblieben für die Vergleichsanalyse 300 Patienten und 302 Kontrollen. Frühgeburtlichkeit kam bei den Jungen mit Hypospadie häufiger vor als bei den Kontrollen (21 % vs.

12 %; $p=0,006$). Nach Korrekturen für Gestationswochen war der Anteil an Geburten mit intrauteriner Wachstumsretardierung bei den Jungen mit und ohne Hypospadie nicht signifikant unterschiedlich (14 % vs. 12 %). Auch der Prozentsatz an Zwillingsschwangerschaften war etwa gleich groß (5,3 % vs. 6,0 %).

In Schwangerschaften, die zur Geburt eines Sohnes mit Hypospadie führte, waren die Feten deutlich häufiger mit endokrin disruptiven Chemikalien konfrontiert als diejenigen bei den normal entwickelten Jungen (40,0 % vs. 17,6 %). Die Exposition hatte mit Farbstoffen/ Lösungsmitteln/ Klebstoffen (16%), Detergentien (11 %), Pestiziden (9 %), Kosmetika (3,6 %) und anderen industriellen Chemikalien (darunter Metalle, polyzyklische Kohlenwasserstoffe und Herbizide, 0,7 %) stattgefunden. In 78 % der Fälle war die Exposition etwa zum Zeitfenster der genitalen Differenzierung erfolgt.

Die Exposition mit endokrin disruptiven Chemikalien während der Schwangerschaft war bei Müttern von Jungen mit Hypospadie deutlich häufiger erfolgt als bei Müttern mit Söhnen ohne Hypospadie (19,7 % vs. 10,3 %; $p=0,002$). Erstere Schwangere hatten als Reinigungs-

Die Studie liefert eindeutige Hinweise darauf, dass die berufliche oder umweltbedingte Exposition schwangerer Frauen mit endokrinen Disruptoren ein Risikofaktor für Hypospadie ist.

Ferner birgt auch die Exposition des Vaters mit endokrin disruptiven Chemikalien um den Zeitpunkt der Fertilisation ein – wenn auch deutlich schwächeres – Hypospadiarisiko für Jungen.

kräfte, Friseurinnen, Kosmetikerinnen und Laborangestellte gearbeitet. Auch die Väter von Söhnen mit Hypospadie hatten um den Zeitpunkt der Fertilisation beruflich gehäuft Kontakt mit endokrin disruptiven Chemikalien. Sie arbeiteten häufig in der Landwirtschaft, als Labortechniker, in der Haushaltsreinigung, als Mechaniker oder Anstreicher (abnehmende Häufigkeit).

Das Risiko der Belastung durch Umwelteinflüsse war bei Müttern von Jungen mit Hypospadie deutlich höher als bei den Müttern von normal entwickelten Jungen. In der Umgebung (Radius: 3 km) ersterer befanden sich signifikant häufiger Industriegebiete, Verbrennungsöfen und Mülldeponien (13,3 % vs. 6,6 %) oder landwirtschaftlich genutzte Flächen (bei Ausschluss landwirtschaftlich tätiger Frauen: 19,4 % vs. 15,8 %; $p=0,014$).

Ferner ergab die Analyse, dass berufliche plus umweltbedingte Exposition mit endokrin disruptiven Chemikalien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypospadie darstellt.

Red. ◀

Kalfa N, Paris F, Philbert P, et al. 2015. Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A French collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect. Eur Urol [Epub ahead of print].

CheckMate 025: Rezidiertes Nierenzellkarzinom Nivolumab zeigt Überlebensvorteil gegenüber Everolimus

Trotz zahlreicher neuer Therapieoptionen sind die Überlebensraten von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) nach wie vor niedrig. Das soll sich mit der Immunonkologie ändern. Mit dem PD-1-Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab befindet sich eine vielversprechende Substanz in der klinischen Phase-III-Prüfung. Im direkten Vergleich mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus erreichte Nivolumab bei bereits vorbehandelten Patienten klare Wirksamkeitsvorteile, inkl. eines medianen Überlebensvorteils, bei besserer Verträglichkeit.

Urogenitale Karzinome wie das NZK scheinen sich besonders für die immunonkologischen Therapien zu eignen, erläuterte Prof. Jürgen Gschwend, Technische Universität München, anlässlich des Satellitensymposiums der Firma Bristol-Myers Squibb auf dem diesjährigen Europäischen Krebskongress ECC15 in Wien. „NZK sind in der Lage, bestimmte Moleküle zu exprimieren, die eine Immunantwort des körpereigenen Immunsystems auf das tumoröse Geschehen verhindern.“ Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab durchbrechen diesen durch den Tumor induzierten Schutzmechanismus.

CheckMate 025 – ‚late breaking news‘

Die aktuellen Ergebnisse zu Nivolumab wurden als so bedeutend eingestuft, dass sie im Rahmen der Presidential Session als ‚late breaking abstract‘ auf dem ECC15 vorgestellt wurden und Nivolumab von der US-ameri-

kanischen Zulassungsbehörde FDA den ‚breakthrough‘-Status erhielten. Trotz zahlreicher Fortschritte konnte bislang für bereits vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NZK kein Überlebensvorteil gegenüber den bisherigen Standardtherapien erreicht werden. Mit Nivolumab scheint sich dies erstmals zu ändern, erläuterte Studienleiterin Professor Padmanee Sharma, MD Anderson Cancer Center, Houston/USA.

Für die Phase-III-Studie CheckMate 025 wurden über 800 Patienten mit fortgeschrittenem NZK und ein bis zwei Vortherapien randomisiert und alternativ mit Nivolumab oder Everolimus jeweils bis zum Progress behandelt. Primärer Studienendpunkt war die Gesamtüberlebenszeit. Die Ergebnisse basieren auf einer geplanten Interimsanalyse mit 398 von 569 (70 %) für die finale Analyse benötigten Todesfällen. Die Patienten waren median 62 Jahre alt und gehörten mehrheitlich (85 %) in die günstige bis mittlere Risikogruppe (MSKCC-Risikogruppe).

Signifikanter Überlebensvorteil in der Rezidivsituation

Die mit Nivolumab behandelten Patienten erreichten nicht nur eine statistisch signifikant höhere objektive Ansprechrates von 25 % versus 5 % ($p < 0,0001$), sondern auch einen statistisch signifikanten medianen Überlebensvorteil von fast einem halben Jahr. Die Patienten überlebten bis dato unter Nivolumab median 25 Monate versus 19,6 Monate im Kontrollarm (HR 0,73; $p = 0,0018$) (Abb.).

Alle Subgruppen profitierten

Der Überlebensvorteil zeigte sich in allen untersuchten Subgruppen und war besonders deutlich bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sowie jenen mit nur einer Vorbehandlung. Die Patienten profitierten von Nivolumab unabhängig vom Geschlecht und vom Lebensalter ($</\geq 65$ Jahre) – und auch unabhängig von der PD-L1-Expression ($</\geq 1\%$). Zwar bestätigte sich, dass Patienten mit erhöhter PD-L1-Expression ($\geq 1\%$) eine ungünstigere Prognose haben, der relative Überlebensvorteil durch Nivolumab versus Everolimus war jedoch vergleichbar mit einer Hazard Ratio von 0,79 ($\geq 1\%$) bzw. 0,77 ($< 1\%$).

Die Kurven des progressionsfreien Überlebens (PFS) trennten sich vergleichsweise spät – nach gut sechs Monaten – und laufen seitdem auseinander. Eine post-hoc-Analyse der Patienten, die nach sechs Monaten nicht progredient oder verstorben waren, ergab ein PFS von median 15,6 versus 11,7 Monaten zugunsten der Behandlung mit Nivolumab (HR 0,64).

Vorteile bei der Verträglichkeit

Vorteile zeigen sich für Nivolumab auch bei der Verträglichkeit. Die Rate an Grad 3/4 Nebenwirkungen lag deutlich niedriger (19 % vs. 37 %). Dies schlägt sich auch in der Lebensqualitätsanalyse nieder. Unter Nivolumab zeigte sich im Therapieverlauf eine kontinuierliche Verbesserung der Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert bei Therapiebeginn, während der Wert unter Everolimus in etwa konstant blieb.

Fazit: Erstmals konnte bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NZK ein Überlebensvorteil gegenüber einer Standardtherapie erreicht werden. Nivolumab könnte damit zukünftig eine wichtige therapeutische Lücke schließen.

Birgit-Kristin Pohlmann

Quellen:

Sharma P, et al. 2015. Late Breaking abstract: CheckMate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. ECC 15, Wien, 26.09.2015, LBA.

Satellite Symposium „Immuno-Oncology for Genitourinary Malignancies“ anlässlich des ECC 15 am 26.09.2015 in Wien. Veranstalter: Bristol-Myers Squibb.

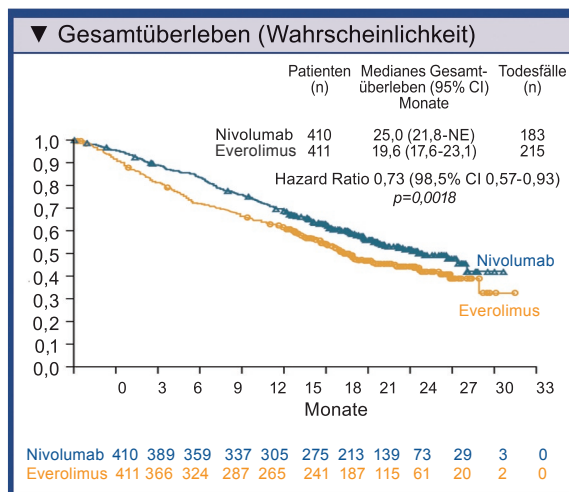


Abb.: Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die mit Nivolumab behandelten Patienten mit fortgeschrittenem und rezidiertem NZK [mod. nach: Sharma P, et al., ECC15, LBA].

Praktisches Arbeitsrecht für Urologen – Teil III

Das Praktische Arbeitsrecht für Urologen Teil I und II in den Ausgaben des urologen.info im April und Juni 2015 hat eine so große Resonanz gefunden, dass wir nicht versäumen möchten, noch zwei wichtige Punkte für den Urologen als Arbeitgeber zu behandeln. Es geht um die Probearbeit bei der Mitarbeiterauswahl, die gewisse rechtliche Tücken haben kann, und um die Urlaubsvereinbarung im Arbeitsvertrag für Angestellte.

1. Mitarbeiterauswahl: Probearbeit

Der eigene berufliche Erfolg hängt sehr von einem guten Team ab. Der Mitarbeiterauswahl kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Immer mehr wird zu Recht dazu übergegangen, die in die engere Wahl gekommenen Bewerber zu einer probeweisen Mitarbeit für einen oder mehrere Tage einzuladen. Dabei ist von Bedeutung, dass Probetage unangenehme rechtliche Folgen haben können, worauf sich der Arbeitgeber einstellen sollte.

„Probearbeit“ ist ein Arbeitsverhältnis besonderer Art

Das Probearbeitsverhältnis ist ein Arbeitsverhältnis besonderer Art, das sowohl dem Arbeitgeber wie dem Arbeitnehmer die Möglichkeit geben soll, sich, den Vertragspartner und die Arbeitsstelle im Hinblick auf eine längerfristige Zusammenarbeit zu prüfen. Die Aufnahme eines Probearbeitsverhältnisses kann von der Arbeitsverwaltung durch Maßnahmen zur Aktivierung und beruflichen Eingliederung und der Kostenübernahme einer Probebeschäftigung für behinderte Menschen gefördert werden (Schaub, Arbeitsrechts-Handbuch, § 41, Rdnr. 1). Mit einem Probearbeitsverhältnis wird also ein Arbeitsvertrag geschlossen.

Beim Probearbeitsverhältnis besteht grundsätzlich Vergütungspflicht, und es erfolgen Anrechnungen. Das Problem einer „Anrechnung von Probearbeit auf die spätere Probezeit“ oder „Beginn der Pro-

bezeit auch bei Festeinstellung erst Monate später“ stellt sich also nur dann, wenn überhaupt ein Probearbeitsverhältnis entstanden ist. Dies sollte aus Arbeitgeber-sicht regelmäßig verhindert werden, es sei denn, die Arbeitnehmerin soll längere Zeit getestet werden, beispielsweise eine Woche.

Einfühlungsverhältnis statt Probearbeitsverhältnis

Mit üblicher „Probearbeit“ ist arbeitsrechtlich ein sog. Einfühlungsverhältnis gemeint. Auch bei diesem wollen die Parteien die Voraussetzungen für eine mögliche weitere Zusammenarbeit klären. Beim Einfühlungsverhältnis wird der Arbeitnehmer zeitweise im Betrieb beschäftigt, ohne die arbeitsvertraglichen Hauptpflichten zu übernehmen. Er untersteht während dieser Zeit lediglich dem Hausrecht des Arbeitgebers, nicht aber seinem Direktionsrecht. Ob der Arbeitgeber zur Vergütungszahlung verpflichtet ist, richtet sich nach dem Inhalt des abgeschlossenen Vertrages und danach, ob eine wirtschaftlich erhebliche Leistung erbracht worden ist (Schaub, a. a. O., Rdnr. 2).

Eine eindeutige schriftliche Vereinbarung ist zu empfehlen

Um ein faktisches Probearbeitsverhältnis auszuschließen, ist eine schriftliche „Vereinbarung über ein Einfühlungsverhältnis im Rahmen eines Bewerberinnen-auswahlverfahrens“ zu empfehlen. Darin werden der Anlass des Einfühlungsverhältnisses angeführt und weitere Vereinbarungen getroffen, z.B. Ausschluss einer Vergütung und Ausschluss von arbeitsrechtlichen Rechten und Pflichten des Unternehmers und des Bewerbers.

2. Arbeitsvertrag für Angestellte: Urlaubsvereinbarung

Nach neuer Rechtsprechung im Arbeitsrecht, empfiehlt es sich, den Passus zum Erholungsurlaub und Fortbildungsurlaub



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

in Arbeitsverträgen zu prüfen und um eine zusätzliche Regelung zu ergänzen. Auf diesem Weg kann eine faire, die Interessen des Arbeitgebers und des Arbeitnehmers berücksichtigende Regelung bei Beschäftigungsende im zweiten Halbjahr erfolgen. Fehlt es an einer solchen Regelung, hat der Arbeitnehmer Anspruch auf den gesamten vereinbarten Jahresurlaub, selbst, wenn das Beschäftigungsverhältnis beispielsweise bereits am 30. September beendet wird.

Urologen als Arbeitgeber empfehle ich daher, ihre Arbeitsverträge zu prüfen und den Arbeitnehmern ggf. eine Zusatzvereinbarung zur Unterschrift vorzulegen, die den Paragraphen „Urlaub“ um z.B. den folgenden Text ergänzt:

>>>Der Arbeitsvertrag vom ... wird in der Regelung zum Urlaub ergänzt:

Bei Beschäftigungsende in der zweiten Jahreshälfte wird der Urlaubsanspruch gewölftelt. Der vereinbarte Jahresurlaub mindert sich um ein Zwölftel für jeden vollen Monat, in dem der Arbeitnehmer keinen Anspruch auf Entgelt bzw. Entgeltfortzahlung hatte. Die anteilige Kürzung des Jahreserholungsurlaubes erfolgt allerdings nur insoweit, als dadurch nicht der gesetzlich vorgeschriebene Mindesturlaub unterschritten wird. <<<

Das Formulierungsbeispiel berücksichtigt die aktuelle Rechtsprechung des Bundesarbeitsgerichtes und des Europäischen Gerichtshofes. ◀

Verfasser: Dr. jur. Frank A. Stebner, Salzgitter
Fachanwalt für Medizinrecht, www.drstebner.de

67. Deutscher Urologenkongress 2015

Schritt für Schritt in der urologischen Onkologie

Mit der Veröffentlichung der neuen deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms am ersten Tag des 67. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie wurde der Grundstein für reichlich Diskussionsstoff auf dem Kongress gelegt. Es blieb aber auch Raum für die kleineren Forschungsarbeiten, womit der Kongress seinem Motto „Urologie umfasst mehr“ gerecht wurde. Im Folgenden ein kleiner Ausschnitt der vielfältigen interessanten kleinen Studien, die Schritt für Schritt zum Ziel einer besseren Patientenversorgung führen.

Nierenzellkarzinom**Kisspeptin-10 als Marker für Malignität und Subtyppendifferenzierung**

Beim Nierenzellkarzinom (RCC) ist das plasmatische Kisspeptin-10 (Kiss-10) mit der Malignität und dem Progress der Erkrankung assoziiert. In einer Untersuchung der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurde nun geprüft, ob Kiss-10 als Marker für die Subgruppendifferenzierung der kleinen Nierentumoren bis 4 cm eingesetzt werden kann [1]. Dazu wurden präoperativ Plasmaproben von 143 Patienten mit einseitigen kleinen Tumoren sowie 40 altersgematchten Kontrollen genommen. Es konnte Kiss-10 in allen Proben nachgewiesen werden, wobei Patienten mit kleinen Tumoren signifikant höhere Konzentrationen im Vergleich mit den Kontrollen aufwiesen (im Mittel 10,04 pmol/l vs. 6,37 pmol/l; $p < 0,001$). In Bezug auf die Subgruppenunterscheidung wurden die höchsten Kiss-10-Konzentrationen bei Onkozytomen (11,50 pmol/l) gemessen, gefolgt vom papillären Nierenzellkarzinom (pRCC) (10,01 pmol/l), dem chromophoben Nierenzellkarzinom (chRCC) (9,89 pmol/l) und klarzelligen Nierenzellkarzinom (ccRCC) (9,25 pmol/l). Diese Ergebnisse waren unabhängig von Alter und Geschlecht der Patienten. Die Kiss-10-Spiegel korrelierten mit dem Tumolvolumen bei den Onkozytomen

($p = 0,026$) sowie mit dem Grading bei ccRCC ($p = 0,004$). Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass der Wert von plasmatischem Kiss-10 als Marker für die Malignität und biologische Unterschiede der Subtypen kleiner Nierentumoren weiter untersucht werden sollte.

Histochemische Biomarkeranalyse zur Unterscheidung von T1a- und T1b-Tumoren

Bisher konnten keine Biomarker zur Unterscheidung verschiedener Tumorstadien bei kleinen Nierenzellkarzinomen etabliert werden. In einer Arbeit des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein wurde ein möglicher Unterschied zwischen kleinen Nierenzellkarzinomen im Stadium T1a versus T1b in Bezug auf die Expression der Biomarker CD44, E-Cadherin, p16 und PTEN untersucht [2]. Analysiert wurden immunhistochemisch gefärbte Gewebeproben von 132 Patienten, die zwischen 1992 und 2002 operativ versorgt wurden. Von ihnen befanden sich 59 im Stadium T1a und 73 im Stadium T1b. Es wurde ein statistischer Unterschied für die Anzahl der Zellen mit CD44-Expression ($p = 0,046$), die Anzahl gefärbter Kerne bei Überexpression des Proteins p16 ($p = 0,031$) und für die Expression von PTEN ($p = 0,02$) gesehen. In Bezug auf die E-Cadherin-Expression zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Tumorstadien. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Ergebnisse bei verschiedenen Biomarkern auf ein Potential zur Unterscheidung der Tumorstadien T1a und T1b hindeuten.

Perirenale Fettinvasion und Vena-renal-Infektion in der Prognostik

Die perirenale Fettinvasion (PFI) und die Vena-renal-Infektion (RVI) werden als prognostische Marker in der TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms im Stadium pT3a subsummiert. An der Ludwig-Universität München wurde nun

der Einfluss klinisch-pathologischer Variabler auf die tumorspezifische Mortalität untersucht [3]. Dazu wurden die Daten von 7 384 RCC-Patienten in den Stadien pT1a bis pT3a analysiert und gruppiert nach Tumorstadium und PFI/RVI ausgewertet. 83,1 % der Patienten waren im pT1-2 N0 M0, 14 % im Stadium pT3a N0 M0 mit PFI und 2,9 % im Stadium pT3a N0 M0 mit RVI±PFI. Patienten mit Tumoren im Stadium pT3a waren im Vergleich zu Patienten mit pT1-2-Tumoren signifikant häufiger männlich und älter, wiesen häufiger ein klarzelliges Nierenzellkarzinom auf, waren häufiger im Fuhrman-Grad 3/4, zeigten häufiger eine Tumorgroße >7 cm und wurden seltener nierenerhaltend operiert. Laut multivariater Analyse war die tumorspezifische Mortalität bei Patienten, die PFI und RVI aufwiesen, signifikant höher als bei pT1-2-Patienten (HR=2,12). Patienten mit Tumorstadium pT3a mit alleinigem PFI oder RVI±PFI unterschieden sich nicht hinsichtlich der tumorspezifischen Mortalität (HR=1,17). Die Tumorgroße war mit der tumorspezifischen Mortalität assoziiert. Die Autoren folgerten, dass ein Zusammenfassen von PFI und RVI als prognostischer Marker gerechtfertigt ist und die prognostische Diskriminierung im Stadium pT3a durch Anwendung eines Tumorgroßen-Grenzwertes bei 7 cm verbessert werden könne.

Prostatakarzinom**AR-V7-Splicevariante und AR-Punktmutationen als prognostische Marker**

Zeitgleich mit der Gruppe um Emmanuel S. Antonarakis untersuchte eine Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Münster molekulare Modifikationen des Androgenrezeptors (AR) in zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) und die Korrelation mit Resistenzen und Therapieansprechen beim Prostatakarzinom [4]. 47 Patienten mit PSA-Progress und anstehendem Therapiewechsel wurden prospektiv auf das Vorliegen der AR-V7-Splicevariante und

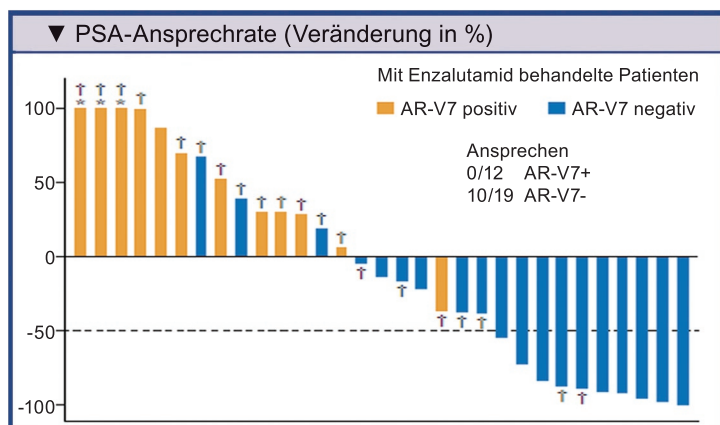


Abb. 1: Biochemisches Ansprechen bei Enzalutamid-behandelten Patienten [4].

klinisch relevanter AR-Punktmutationen untersucht. Bei 37 dieser Patienten wurden CTCs detektiert und 19 Patienten hatten AR-Modifikationen: 17 Patienten wiesen eine AR-V7 auf, ein Patient hatte AR-V7 sowie eine H875Y-Punktmutation und bei einem Patienten wurde eine T878A-Punktmutation identifiziert. Es zeigte sich, dass je mehr und je effektivere AR-gezielte Therapien eingesetzt wurden, desto häufiger waren AR-V7-Splicevarianten hochreguliert. Die AR-gezielte Therapie war bei AR-V7-positiven Patienten weniger wirksam als bei AR-V7-negativen Patienten. Allerdings sprachen wenige Patienten trotz AR-V7-Splicevariante auf eine AR-gezielte Therapie an (Abb. 1+2). Der prädiktive Wert des AR-Status für Ansprechen/Nichtansprechen auf eine antihormonelle Therapie betrug etwa 94 %. Dieser Beweis des möglichen Nachweises molekularer AR-Modifikationen sei ein entscheidender Schritt hin zu einer für jeden Patienten zu jedem Zeit-

punkt möglichen und individuellen und optimierten systemischen Behandlung, so das Fazit der Autoren.

Abbruchgründe beim Active Surveillance weisen auf Unsicherheit bei Patienten und Ärzten hin

Eine Arbeitsgruppe der Universität des Saarlandes untersuchte Verläufe und Abbruchgründe der Active Surveillance sowie das pathologische Outcome nach verzögerter radikaler Prostatektomie [5]. Dazu wurde seit 2009 eine Gruppe von 46 Patienten im Alter von median 67 Jahren und dem PSA von median 6 ng/ml beobachtet. Die Abbruchkriterien für Active Surveillance waren neben dem Wunsch des Patienten, ein steigender Gleason-Score, mehr als drei positive Biopsien oder ein PSA-Progress. In der Patientenkohorte kamen mit 96 % fast ausschließlich Tumoren der Kategorie T1c vor. Im Beobachtungszeitraum brachen 48 % der Pati-

enten die Therapie ab, wobei die radikale Prostatektomie den größten Anteil an den Nachfolgetherapien einnahm (39 %). Der Abbruch erfolgte nach median 15 Monaten, bei 19 % der Patienten aus psychologischen Gründen, während Biopsie oder PSA-Progression bei 28 % abbruchentscheidend war. Ein Vergleich der beiden Therapieabbrucher-Gruppen zeigte, dass bei progressionsbedingtem Abbruch sowohl Gleason-Score als auch die Anzahl an T3-Befunden erhöht waren. Die Autoren folgerten, dass mit bildmorphologischen und molekulardiagnostischen Verbesserungen den Patienten unter Active Surveillance mehr Sicherheit verliehen werden sollte.

Zell-freie DNA als prädiktiver Faktor für eine Chemotherapie

Um den Stellenwert von zellfreier DNA (zfDNA) als prädiktiven Faktor für das Ansprechen auf eine Chemotherapie zu überprüfen, isolierten Forscher der RWTH Aachen zfDNA aus dem Serum der Blutproben von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom [6]. Die Daten von 59 Patienten wurden auf eine Korrelation zwischen der zfDNA-Konzentration mit verschiedenen Wirksamkeitsparametern geprüft. 81,4 % der Patienten zeigten einen PSA-Abfall unter der Chemotherapie. Eine zfDNA-Konzentration von >55,03 ng/ml war signifikant mit einem PSA-Ansprechen <30 % assoziiert. In einer uni- und multivariaten Analyse bestätigte sich die zfDNA-Konzentration als unabhängiger Parameter für das Gesamtüberleben. zfDNA könnte somit ein interessanter Biomarker für den Einsatz einer Chemotherapie sein, folgern die Autoren.

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

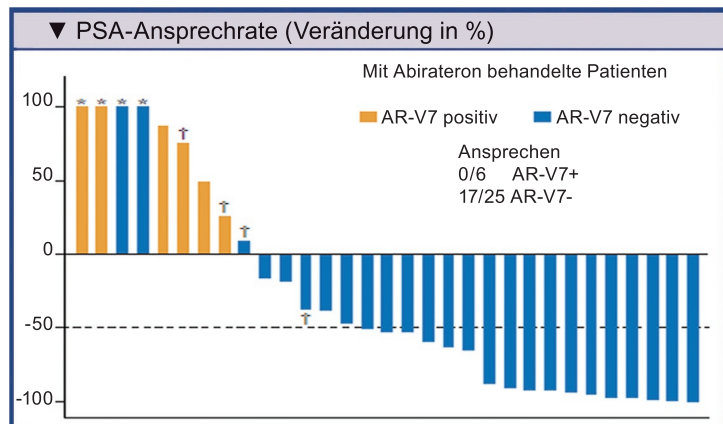


Abb. 2: Biochemisches Ansprechen bei Abirateronacetat/Prednison-behandelten Patienten [4].

Referenzen:

- [1] Horstmann M, Krause F, Steinbach D, et al. 2015. DGU 2015, Vortrag V 05.3, Abstr. #524
- [2] Guo X, Kausch von Schmeling I, Thron C, et al. 2015. DGU 2015, Vortrag V 05.5, Abstr. #616
- [3] Brookman-May SD, May M, Wolff I, et al. 2015. DGU 2015, Vortrag V 26.9, Abstr. #462
- [4] Schrader AJ, Steinestel J, Luedeke M, et al. 2015. DGU 2015, Vortrag V 40.3, Abstr. #708
- [5] Al-Kailani Z, Janssen M, Siemer S, et al. 2015. DGU 2015, Vortrag V36.5, Abstr. #601
- [6] Kienel A, Porres D, Heidenreich A, et al. 2015. DGU 2015, Vortrag V 01.8, Abstr. #231.

PREFERE: Wichtige Zwischenziele sind erreicht

Die PREFERE-Studie zum lokal begrenzten Prostatakarzinom hat mit der Rekrutierung in allen 4 Studienzentren (Heidelberg, München, Hannover, Düsseldorf) im April 2014 begonnen. Inzwischen sind über 12 000 von 50 000 erforderlichen Probanden rekrutiert und in die zwei Studienarme randomisiert worden. Erste Ergebnisse der Studie wurden bereits auf dem EAU-Kongress im März 2015 vorgestellt, ein „update“ folgte auf dem DGU-Kongress in Hamburg.

Zwischenergebnisse

In den ersten statistischen Auswertungen zeigte sich, dass Probanden im Alter von 45 Jahren in den allermeisten Fällen (88,3 %) einer Niedrig-Risikogruppe zuzuordnen sind, im weiteren Verlauf ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Nur 1,7 % der Probanden hatten einen sogenannten „baseline“ PSA-Wert, der im kritischen Bereich über 3 ng/ml lag, dies entspricht exakt den Erwartungen. Wichtige Zwischenergebnisse sind, dass erhöhte PSA-Werte sich nur in etwa 50 % der Fälle bestätigen lassen, d.h. Kontrolluntersuchungen vor weiteren diagnostischen Entscheidungen sind wichtig. Auffällig ist, dass sich viele Probanden trotz des erhöhten Werts der weiteren Diagnostik entzogen haben. Hier spielt die Aufklärung der Patienten eine große Rolle und in Zukunft müssen alle Ärzte, die in solchen Fällen zur Beratung hinzugezogen werden, die Patienten dazu motivieren, sich abklären zu lassen. Es wurden bislang neun Karzinome bestätigt und die erforderlichen Biopsien zeigen, dass bei erhöhtem PSA-Wert im Alter von 45 Jahren klinisch relevante Prostatakarzinome gefunden werden. Die Positivitätsrate der Biopsien unterscheidet sich hier nicht von anderen Altersgruppen.

Ein weiteres interessantes Zwischenergebnis ist, dass sich die digital-rektale Untersuchung zur Früherkennung von Prostatakarzinomen nicht eignet. Nach wie vor ist dies jedoch die einzige von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlte spezifische Vorsorgeuntersuchung.

Zusammenfassend rekrutiert die PROBASE-Studie (Risiko-adaptierte Prostatakarzinom (PCA) - Früherkennung durch eine „Basis“ – PSA Bestimmung bei jungen Männern) im Soll und wird ihr Rekrutierungsziel bei dieser Struktur sicher zeitgerecht erreichen. Die

Studienlogistik in den vier Studienzentren hat sich etabliert und die Betreuung der Probanden erfolgt zur hohen Zufriedenheit der Studienteilnehmer. Es ist absehbar, dass diese weltweit einzigartige Studie wesentliche Erkenntnisse zur verbesserten Früherkennung des Prostatakarzinoms bringen wird.

Assistenten für urologische Kontinenztherapie: Neue Ausbildung für Praxis- und Klinikmitarbeiter

Es geht um eine verbesserte Versorgung von Frauen, Männern und Kindern mit Blasen-funktionsstörungen (Inkontinenz, überaktive Blase, Enuresis und Nykturie). Praxis- und Klinikmitarbeiter und hierbei insbesondere Pflegende und Medizinische Fachangestellte sollen befähigt werden, delegationsfähige Leistungen in der Diagnostik und Therapie der Betroffenen zu erbringen. Es geht NICHT darum, die ärztliche Therapieentscheidung zu ersetzen. Vielmehr ist es Realität, dass viele diagnostische und therapeutische Maßnahmen einer zeitintensiven Erklärung bedürfen. Bevor diese wegen der häufig engen Zeitkorridore nicht oder nur unzureichend erfolgen, macht es aber Sinn, diese an entsprechend qualifizierte Mitarbeiter zu delegieren.

Es handelt sich um eine zweitägige modulare Fortbildung, die im Rahmen der Regionalkongresse angeboten werden soll. Das Programm stellte Prof. Stephan Roth (Wuppertal), der diesjährige Präsident des 67. DGU-Kongresses in Hamburg vor. Angesichts der hohen Anzahl der Patienten mit Blasen-funktionsstörungen und der zunehmenden Budgetrestriktion insbesondere im ambulanten Bereich der Urologie wird offensichtlich, dass die Urologen Strategien entwickeln müssen, um den Bedarf an medizinischer Hilfe urologisch zu decken, führte Roth aus. Darüber hinaus sollen die urologischen Kontinenztherapeuten die ärztlich vorgeschlagene Therapie begleiten und gegebenenfalls Änderungen vorschlagen. Die Qualifikation wird ab 2016 angeboten und könnte dazu beitragen, die gesamte Urologie zu stärken.

Vorläufige Kurstermine 2016:

- 14.-15.04.2016, Münster
- 28.-29.04.2016, Dresden
- 09.-10.06.2016, Ludwigshafen
- 16.-17.06.2016, Berlin.



Gemeinsame Zweitmeinungs-Initiative von BDU und DGU

Das Recht auf Zweitmeinung wird im Versorgungsstärkungsgesetz geregelt, und auch hier sehen die urologischen Standesvertreter berufspolitischen Handlungsbedarf. Deshalb bringt sich der BDU, gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. aktiv in die Ausgestaltung des Gesetzes ein. Die Urologie kann mit dem Zweitmeinungs-Projekt Hodentumor bereits auf eine strukturierte und erfolgreiche Zweitmeinungs-Praxis blicken. Diese Erfahrungen gilt es nun in die Politik zu tragen, um ähnliche Verfahren auf andere Indikationen zu übertragen. Erwartet wird, dass der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Festlegung, für welche planbaren Eingriffe ein Recht auf Zweitmeinung bestehen soll, die Indikationen Prostatakarzinom und benignes Prostatasyndrom einbeziehen wird.

Botox-Injektionen bei Blasen-funktionsstörungen erstmals Kassenleistung

Für DAK-Versicherte mit Blasen-funktionsstörungen in Westfalen-Lippe ist die Behandlung mit Botox-Injektionen seit dem 01.09.2015 Kassenleistung. Möglich wird dies durch einen IV-Vertrag nach § 140a zwischen der DAK und der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe, der auf Initiative des BDU e.V. entstand. Der Berufsverband der Deutschen Urologen hofft, dass dieser erste Selektivvertrag zum Wohle der betroffenen Patienten Signalwirkung hat und dem andere gesetzliche Krankenkassen folgen werden.

Obwohl Botox seit Februar 2013 für die Behandlung von Blasen-funktionsstörungen zugelassen ist und die Therapie von Patienten mit Dranginkontinenz oder überaktiver Blase monatelange Linderung verschafft, sind die transurethralen Botox-Injektionen in die Harnblase keine anerkannte Kassenleistung. Red. ◀

Quelle: DGU-Eröffnungs-Presskonferenz am 24.09.2015 in Hamburg

Erste deutsche S3-Leitlinie ermöglicht standardkonforme Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC)

Im September 2015 erschien erstmals eine S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms. Die Leitlinie entstand unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) mit dem Ziel, einheitliche medizinische Standards für Diagnose, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit von Histologie und Tumorstadium zu schaffen. „Bislang existierten lediglich einzelne Expertenempfehlungen. Jetzt liegt eine von den Fachgesellschaften getragene Leitlinie vor, verkündete Prof. Christian Doehn (Lübeck). Der Koordinator der neuen Leitlinie ist sehr erfreut über die S3-Leitlinie, da die bisher existierenden Leitlinien länderspezifisch und zum Teil sehr allgemein gehalten sind sowie beschränkte Zulassungsmöglichkeiten aufweisen.

Therapieerfolge

In der systemischen Therapie des mRCC hat sich der sequentielle Einsatz zielgerichteter Substanzen fest etabliert. Mit den antiangiogenen Wirkstoffen, die sich gegen den VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) richten, wurden große Fortschritte erlangt. Für die Erstlinientherapie bei mRCC-Patienten mit vorwiegend klarzelliger Tumorphistologie und niedrigem bis intermediärem Risiko empfehlen die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network und jetzt auch die S3-Leitlinie den Einsatz der Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib

und Pazopanib sowie die Kombination des Angiogenesehemmers Bevacizumab mit Interferon alfa. Nach der initialen Behandlung mit einer gegen den VEGF-Rezeptor (VGFR) gerichteten Therapie rät die S3-Leitlinie zur Gabe von Everolimus als eine Standard-Zweitlinientherapie des mRCC bzw. als Standard in der Sequenz nach Sunitinib.

Pazopanib von Patienten bevorzugt

70 % von insgesamt 114 Patienten entschieden sich für Pazopanib gegenüber Sunitinib. Zu diesem Ergebnis kam die randomisierte doppelblinde Crossover-Studie PISCES (Patient Preference Study of Pazopanib Versus Sunitinib in Advanced or Metastatic Kidney Cancer). Als Grund nannten die Patienten eine bessere Lebensqualität und weniger Fatigue. Nach den Aussagen von Dr. med. Gerson Lütdecke (Gießen/Marburg) spiele das Therapiemanagement der Nebenwirkungen eine entscheidende Rolle. Das gute Verträglichkeitsprofil von Pazopanib trage enorm zur Therapieentscheidung bei.

PFS-Nutzen von Everolimus belegt

Wie Prof. Stefan Siemer (Homburg/Saar) erläuterte, bestätigen Studiendaten, die kürzlich auf dem ASCO vorgestellt wurden, die Bedeutung von Everolimus als Zweitlinientherapie bei Patienten mit mRCC [1, 2].

In der Phase-III RECORD-1 konnte bereits zuvor bei mRCC-Patienten mit Krankheitsprogression während oder nach einer Therapie mit Sunitinib, Sorafenib oder beiden unter einer Folgetherapie mit Everolimus ein mehr

als doppelt so langes medianes progressionsfreies Überleben (PFS) wie unter Placebo gezeigt werden (4,9 vs. 1,9 Monate; HR: 0,33; $p < 0,001$).

Wirksamkeit von Everolimus in reiner Zweitlinienpopulation

Um Everolimus prospektiv in einer reinen Zweitlinienpopulation beim mRCC zu untersuchen, wurde die RECORD-4-Studie konzipiert. Alle 134 Teilnehmer hatten einen Progress unter Erstlinientherapie, berichtete Siemer.

Die Kohorte, die eine Erstlinienbehandlung mit Sunitinib erhielt, umfasste 58 Patienten, und weitere 62 Patienten hatten eine Erstlinientherapie mit einem anderem Anti-VEGFR-Wirkstoff (n=62) erhalten. Alle Patienten bekamen Everolimus 10 mg/Tag bis zur Krankheitsprogression. In der mit Sunitinib vorbehandelten Gruppe ergab sich ein PFS von median 5,7 Monaten (95%-KI 3,7–11,3 Monate) und von 7,8 Monaten (95%-KI 5,7–11,0 Monate) in der Gruppe, die mit anderen Anti-VEGFR-Substanzen behandelt worden war. Nach den Worten Siemers sei damit der Nutzen von Everolimus als Zweitlinientherapie nach Progression unter vorausgehender Behandlung mit einem VEGFR-Inhibitor belegt worden (Abb.).

Fazit

Die Experten waren sich einig darüber, dass mit der neuen S3-Leitlinie systemisch entwickelte Aussagen getroffen werden können, um die Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten zu unterstützen. Siemer erinnerte daran, dass insbesondere die Therapie der metastasierten Erkrankung durch eine Vielzahl neuer Substanzen komplexer geworden sei.

Die S3-Leitlinie soll das aktuelle Wissen darstellen und bei Therapieentscheidungen helfen. „Denn individuell abgestimmte, multimodale und interdisziplinäre Therapieansätze sind entscheidend für den Erfolg“, so das Fazit der Experten.

Martina Eimer, Nürnberg

Quelle: DGU-Satellitensymposium „Moderne Leitlinien-gerechte Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms“ am 25. September 2015 in Hamburg. Veranstalter: Novartis

[1] Motzer RJ, et al. 2015. J Clin Oncol 33 (Suppl.): Abstract #4518 und Poster # 4518, ASCO 2015

[2] Knox JJ, et al. 2015. J Clin Oncol 33 (Suppl.): Abstract #4554 und Poster #2554, ASCO 2015.

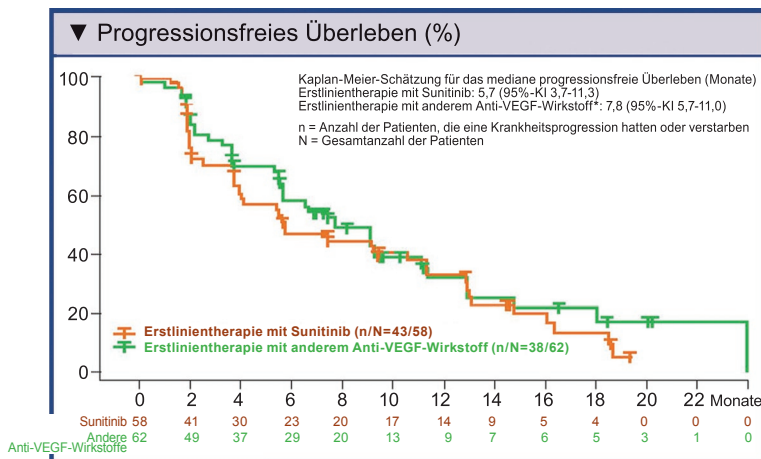


Abb.: RECORD-4-Studie Kaplan-Meier-Kurven: Medianes PFS unter Everolimus (Afinitor®) in Abhängigkeit von der Therapiesequenz (Ergebnisse für zwei Kohorten; in der dritten Kohorte wurde ein Off-Label-Einsatz untersucht). Modifiziert nach [1].

* Erstlinientherapie mit anderem Anti-VEGF-Wirkstoff war Sorafenib, Bevacizumab, Pazopanib, Tivozanib oder Axitinib.

Sexuelle Funktionsstörungen des Mannes und Beeinträchtigung der sexuellen Lebensqualität

Ob vorzeitiger Samenerguss (Ejaculatio praecox, EP) oder Erektile Dysfunktion (ED) – bei männlichen Sexualstörungen befällt Paare oft Sprachlosigkeit. Dabei kann durch offene und ehrliche Gespräche Scham und Verunsicherung bei Mann und Frau begegnet werden. Auch im Austausch von Arzt und Patient ist die Qualität der Kommunikation ein entscheidender Faktor: „Misslungene Kommunikation ist ein Hauptgrund der Enttäuschung und Unzufriedenheit von Patienten“, sagt Prof. Dr. Matthias Volkenandt, Gesprächstrainer und Dermatologe. Welche Hilfsmittel Ärzte für mehr Therapieadhärenz nutzen können, wie die Behandlung männlicher sexueller Funktionsstörungen gelingen kann und wann Hormone in der Therapie Sinn machen – diese Fragen standen im Mittelpunkt des Symposiums der Berlin-Chemie AG auf dem 67. DGU-Kongress.

Um die Arzt-Patienten-Kommunikation zu unterstützen, steht seit September 2015 das Onlineportal TheraKey® zur Verfügung. Ausgehend von der Annahme, dass das Gespräch die häufigste ärztliche Handlung ist, sind in dem Kommunikationskonzept komplexe medizinische Inhalte – etwa zu EP – laiengerecht und produktneutral aufbereitet. So dient das Onlineportal der umfassenden Patientenaufklärung – quasi als verlängerter Arm des Arztes in der Therapiebegleitung. Langfristiges Ziel ist, durch richtige Informationen zum richtigen Zeitpunkt die Therapieadhärenz zu erhöhen. Die begleitenden Studien ThESIS I und II (TheraKey® Evaluationsstudien zur Interaktion und Systemfunktionalität) sorgen dafür, dass Informationsqualität und -quantität analysiert und weiter verbessert werden können.

Mann und Partnerin betroffen

In der Urologie setzt sich zunehmend die Auffassung durch, dass männliche Sexualstörungen auch die sexuelle Lebensqualität der Partnerin beeinflussen [1-4]. „Es gilt, Ejaculatio praecox und Erektile Dysfunktion als Paarproblem aus männlicher und weiblicher Sicht zu betrachten“, rät Prof. Dr. Hartmut Porst (Hamburg). „Insbesondere bei EP sehen wir die ebenfalls starke Beeinträchti-

gung der Frau. Urologen sollten diese Indikation offen ansprechen, etwa über den Einsatz von Screening-Fragebögen.“

In der EP-Therapie hat sich der kurzwirksame Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Dapoxetin (Priligy®) bewährt. Eine aktuelle Studie kam zu dem Ergebnis, dass die mittlere intravaginale Ejakulationslatenzzeit (IELT) nach der Behandlung um 3,4 Minuten ansteigen war [5].

Neben klinischen Endpunkten verbesserten sich unter Dapoxetin auch zentrale Faktoren der sexuellen Lebensqualität: Patienten und ihre Partnerin sind signifikant zufriedener mit dem Geschlechtsverkehr und berichteten über weniger partnerschaftliche Schwierigkeiten. Nach zwölf Wochen gaben 37,9 % (30 mg Dapoxetin bei Bedarf) bzw. 42,8 % (60 mg Dapoxetin bei Bedarf) der Betroffenen an, mit dem Geschlechtsverkehr „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“ zu sein, gegenüber 24,4 % in der Placebo-Gruppe (alle Daten LPOCF [last post-baseline observation carried forward] und $p < 0,001$) [6]. Ähnlich waren die Angaben der Partnerinnen: 37,5 % (Therapie des Partners mit 30 mg bei Bedarf) bzw. 44,7 % (Therapie des Partners mit 60 mg bei Bedarf) waren „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“, im Vergleich zu 24,0 % in der Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,001$) [6].

PDE5-Hemmer Mittel der Wahl bei Erektile Dysfunktion

Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) empfehlen den Einsatz von Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern in der Erstlinientherapie der ED [7]. Die auf dem Markt befindlichen Präparate unterscheiden sich jedoch hinsichtlich des Zeitpunkts ihres Wirkeintritts und des Nebenwirkungsprofils. „Patienten können mit einer Dosierung von 200 mg Avanafil schon nach zehn Minuten erfolgreich Geschlechtsverkehr haben. Verbunden mit der guten Verträglichkeit macht der schnelle Wirkeintritt diesen PDE5-Hemmer zu einer sinnvollen Therapieoption“, erklärt Prof. Dr. Michael Zitzmann (Münster).

Diese Aussagen werden von einer kürzlich publizierten Studie mit 440 Teilnehmern un-

terstützt. Sie ergab, dass es einen signifikant höheren Anteil an erfolgreichem Geschlechtsverkehr bereits nach zehn (200 mg Avanafil) bzw. zwölf Minuten (100 mg Avanafil) gab als unter Placebo [8]. Zudem ist Avanafil gut verträglich, wie Untersuchungen zum Nebenwirkungsprofil zeigten [9, 10].

Plädoyer für bewussten Einsatz von Hormonen

Zitzmann beleuchtete in seinem Vortrag auch den bedarfsgerechten Einsatz von Testosteron in der Behandlung der sexuellen Funktionsstörungen beim Mann. Damit Patienten auf PDE5-Hemmer ansprechen, muss sich das Testosteron-Level auf einem ausreichenden Niveau befinden. Der behandelnde Arzt könne das Hormon daher gezielt einsetzen, um die männliche Sexualfunktion zu unterstützen. Als Parameter für den möglichen Start der Therapie gelten die entsprechenden Grenzwerte aus den Empfehlungen von Fachgesellschaften wie der EAU und der ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male) [11,12]. Red. ◀

Quelle: Symposium „Sex und Partnerschaft – Männliche Sexualstörungen im Fokus der Urologie“ im Rahmen der 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Hamburg, 24. September 2015. Veranstalter: Berlin-Chemie AG/Menarini.

Referenzen:

- [1] Burri A, et al. 2015. Urol. 85:118-124.
- [2] Burri A, et al. 2014. J Sex Med. 9:2243-2255.
- [3] Limoncin E, et al. 2013. J Urol. 189:1830-1835.
- [4] Graziottin A and Althof S. 2011. J Sex Med. 8: 304-309.
- [5] Jiann BP and Huang YJ. 2015. Int J Clin Pract. Jul 21, doi: 10.1111/ijcp. 12700. [Epub ahead of print]
- [6] McMahon CG, et al. 2011. J Sex Med 8:524-539.
- [7] Hatzimouratidis K, et al. 2015. EAU-Guidelines on Male Sexual Dysfunction, March 2015, http://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR1.pdf
- [8] Hellstrom WJ, et al. 2015. J Urol. 194:485-492.
- [9] Goldstein I, et al. 2012. J Sex Med. 9:1122-1133.
- [10] Wang R, et al. 2012. J Sex Med. 9:2122-2129.
- [11] Dohle GR, et al. 2015. EAU-Guidelines on Male Hypogonadism, 2015, <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf>
- [12] Lunenfeld B, et al. 2015. Aging Male 18:5-15.

Evidenz für Enzalutamid in unterschiedlichen Therapie-szenarien wächst weiter

Auf dem 67. DGU-Kongress wurden aktuelle Auswertungen der Studien PREVAIL und TERRAIN vorgestellt [1, 2]. Letztere zeigen bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) einen fast zehnmonatigen Vorteil des progressionsfreien Überlebens für Enzalutamid im Vergleich zu Bicalutamid [2].

In die PREVAIL-Studie waren 1717 asymptomatische/mild symptomatische Chemotherapie-naive Männer eingeschlossen, deren mCRPC unter einer Androgendeprivationstherapie fortschritt. Sie wurden entweder mit Enzalutamid oder Placebo behandelt. Eine Interimsanalyse nach 540 Todesfällen hatte bereits einen Gesamtüberlebens (OS)-Vorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo von median 2,2 Monaten demonstriert [3]. Anschließend konnten Patienten vom Placebo-Arm in den Enzalutamid-Arm wechseln. Ein aktuelles Update der OS-Analyse, das Prof. Dr. Arnulf Stenzl (Tübingen) beim DGU-Kongress vorstellte, zeigt, dass der OS-Vorteil unter Enzalutamid auf nunmehr vier Monate angewachsen ist: Die mediane Überlebenszeit unter Placebo betrug 31,3 Monate (95%-KI: 28,8-34,2) und unter Enzalutamid 35,3 Monate (95%-KI: 32,2 – noch nicht erreicht). Das Hazard-Ratio (HR) lag bei 0,77 (95%-KI: 0,67-0,88; $p=0,0002$). Der OS-Vorteil unter Enzalutamid war über alle präspezifizierten Subgruppen konsistent [1].

„Auch bei längerer Nachbeobachtungsdauer und trotz des Wechsels von Placebo zu lebensverlängernden aktiven Therapien zeigte Enzalutamid beim OS, dem radiographisch progressionsfreien Überleben (rPFS) und bei der Notwendigkeit einer Anschlusstherapie deutliche Vorteile gegenüber Placebo“, fasste Stenzl die Ergebnisse der PREVAIL-Studie zusammen.

TERRAIN-Studie: Vergleich von Enzalutamid mit Bicalutamid

An der TERRAIN-Studie nahmen 375 asymptomatische/mild symptomatische Chemotherapie-naive Patienten teil, deren mCRPC trotz Behandlung mit einem LHRH-Analogen oder nach bilateraler Orchiektomie progredient war. Sie erhielten entweder Enzalutamid oder Bicalutamid jeweils kombiniert mit einem LHRH-Analogen.

Die von Prof. Dr. Axel Heidenreich (Köln) präsentierten Daten unterstreichen, dass Enzalutamid die Progression der Erkrankung verglichen mit Bicalutamid signifikant verzögert: Das mediane PFS im Enzalutamid-Arm lag bei 15,7 versus 5,8 Monate unter Bicalutamid – ein Gewinn von 9,9 Monaten (HR 0,44; 95%-KI: 0,34-0,57; $p<0,0001$) [2]. Wie auch in der PREVAIL-Studie war der Behandlungseffekt in allen präspezifizierten Subgruppen robust

und konsistent. Darüber hinaus war die mediane Zeit bis zum PSA-Progress unter Enzalutamid um 13,6 Monate länger als unter Bicalutamid (19,4 Monate vs. 5,8 Monate; HR 0,28; 95%-KI: 0,20-0,39; $p<0,0001$) [2]. Und: Nach 13 Wochen erreichten 56 % der Enzalutamid-Patienten, aber nur 5 % der Bicalutamid-Patienten eine PSA-Reduktion im Vergleich zur Baseline von ≥ 90 % – ein Ergebnis, das Heidenreich zufolge in dieser Form unter anderen Therapieoptionen noch nicht gezeigt werden konnte [2].

„In dieser großen Doppelblind-Studie zeigte Enzalutamid im Vergleich zum Standardvorgehen – der Addition von Bicalutamid zur LHRH-Therapie – bei Patienten mit asymptomatischem/mild symptomatischem mCRPC eine größere Wirksamkeit. Diese Ergebnisse könnten in Zukunft das therapeutische Vorgehen beim mCRPC beeinflussen“, kommentierte Heidenreich die Daten.

Das Sicherheitsprofil von Enzalutamid entsprach in beiden Untersuchungen dem der bisherigen Studien. Es traten keine neuen, bisher nicht bekannten Effekte auf [1, 2]. Red. ◀

Referenzen:

- [1] Stenzl A, et al. 2015. V-40.2, 67. DGU-Kongress vom 23.09-26.09.2015 Hamburg
- [2] Heidenreich A, et al. 2015. V-40.1, 67. DGU-Kongress vom 23.09-26.09.2015 in Hamburg
- [3] Beer TM, et al. 2014. N Engl J Med 371:424-433.

S3-Leitlinie zum Nierenkrebs erschienen

Das Leitlinienprogramm Onkologie hat im September 2015 erstmals eine S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms (RCC) vorgelegt. Die Leitlinie entstand unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); sie soll einheitliche medizinische Standards für die Diagnose, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit von Histologie und Tumorstadium schaffen.

Die Behandlung des RCC hat sich in den letzten Jahren substanziell verändert, sowohl im operativen Bereich als auch in der medika-

mentösen Tumorthherapie – vor allem die Verfügbarkeit zielgerichteter Medikamente führte zu einer Verbesserung des Überlebens beim metastasierten RCC. „Bei der Wahl der geeigneten Therapie sind Tumorstadium, Tumorstadiologie und Risikoprofil des Patienten entscheidend. Das berücksichtigt die neue Leitlinie“, erklärt Prof. Dr. Christian Doehn (Lübeck), Koordinator der neuen Leitlinie. „Bislang existierten für die Diagnose, die Behandlung und die Nachsorge des RCC lediglich einzelne Expertenempfehlungen, jetzt liegt eine von den Fachgesellschaften getragene Leitlinie vor, darüber freuen wir uns sehr“, ergänzt Prof. Dr. Susanne Krege (Essen), ebenfalls Koordinatorin der Leitlinie.

Prof. Dr. Lothar Bergmann (Frankfurt), Vertreter der DGHO in der Leitliniengruppe, betont die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit in der Therapie des RCC, gerade auch angesichts der zunehmend komplexer werdenden medikamentösen Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen.

Die neue Leitlinie enthält außerdem Qualitätsindikatoren, die mit einer standardisierten Methodik abgeleitet wurden und im Rahmen der Zertifizierung von Krebszentren zur Qualitätssicherung bei der Behandlung von RCC genutzt werden können. Eine Patientenleitlinie, die die neue ärztliche Leitlinie in eine laienverständliche Sprache übersetzt, wird derzeit erstellt. Red. ◀

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Sequenz Sorafenib-Sunitinib scheint bei älteren Patienten die bessere Wahl als umgekehrt

Die erste randomisierte, prospektive Phase-III-Studie zur Sequenztherapie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib an Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zeigte keine Überlegenheit der Sequenz Sorafenib-Sunitinib (So-Su) gegenüber der umgekehrten Reihenfolge Sunitinib-Sorafenib (Su-So) hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS) [1]. Wie eine Post-hoc-Subgruppenanalyse zeigte, scheint es jedoch signifikante Unterschiede beim medianen OS zwischen den jüngeren und älteren Patienten zu geben. Sorafenib in der Erstlinie gefolgt von Sunitinib in der Zweitlinie habe im Vergleich zur umgekehrten Sequenz bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, das Gesamtüberleben signifikant um ein Jahr verlängert, fasste PD Dr. Hubert Kübler (München) die Ergebnisse einer nachträglichen Hypothesen-generierenden, explorativen Subgruppenanalyse der SWITCH-Studie zusammen [3; Abb.].

In der SWITCH-Studie wurden 365 Patienten (medianes Alter 64 Jahre) mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom, die für eine Zytokin-Therapie nicht geeignet waren und zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten, behandelt. Die Patienten erhielten im Verhältnis 1:1 entweder kontinuierlich 2x täglich Sorafenib 400 mg oder 1x täglich Sunitinib für jeweils

vier Wochen, gefolgt von zwei Wochen Pause, bevor der nächste Zyklus begann. Ein Wechsel der Therapie war bei Krankheitsprogression oder beim Auftreten nicht-tolerierbarer Nebenwirkungen möglich.

So-Su: Häufiger Zweitlinie möglich

Weder der primäre Endpunkt medianes Gesamt-PFS (tPFS) noch das mediane OS zeigten für die Sequenz So-Su Überlegenheit gegenüber Su-So (tPFS: 12,5 vs. 14,9 Monate; $p=0,54$; OS: 31,5 vs. 30,2 Monate; $p=0,49$) [3]. Die Krankheitskontrollrate unter der Erstlinientherapie (DCR, hauptsächlich partielle Remission und Stabilisierung der Erkrankung) betrug 69,5 % vs. 63,6 %; $p=0,66$. Die Reihenfolge So-Su führte dazu, dass signifikant mehr Patienten die Zweitlinientherapie erreichten als bei Su-So (56,6 % vs. 41,5 %; $p<0,01$) und in der Zweitlinie die DCR höher war (48,5 vs. 31,6 %, $p=0,03$).

So-Su: Längeres OS bei älteren Patienten

Eine erste nachträgliche Hypothesen-generierende, explorative Subgruppenanalyse der SWITCH-Studie zeigte, dass So-Su bei Patienten >65 Jahre und Su-So bei Patienten ≤65 Jahre zu einem längeren OS führten [2]. In

der endgültigen Auswertung blieb das mediane OS in der Gesamtpopulation vergleichbar (30,0 vs. 27,4 Monate; $p=0,46$), war jedoch bei Patienten >65 Jahre mit So-Su um 11,7 Monate signifikant länger (31,5 vs. 19,8 Monate; $p=0,04$) [3, 4]. Das OS der jüngeren Patienten blieb weiterhin mit Su-So vorteilhafter, ohne jedoch die Signifikanzgrenze zu erreichen (25,8 vs. 43,5 Monate; $p=0,07$).

Sorafenib scheint bei Älteren besser verträglich zu sein

Für Kübler könnte die bessere Verträglichkeit von Sorafenib in der Erstlinie bei älteren Patienten und die damit einhergehende bessere Fitness für die Zweitlinie zum längeren OS geführt haben, was er auch an der um 4,3 Monate längeren Therapiedauer von So-Su vs. Su-So festmachte. Die Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Spektrum: Unter Sorafenib traten vor allem Diarrhoe, Hand-Fuß-Hautreaktionen, Alopezie und Exantheme auf, unter Sunitinib mehr Fatigue, Mukositis/Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen [5]. Als mögliche Ursache für den Unterschied der besseren DCR in der Zweitlinie mit Sunitinib nannte Kübler das unterschiedliche Profil der Kinasehemmung [6, 7]. Sunitinib scheine die Angiogenese und Tumorphilierung bei Progress unter Sorafenib stärker zu hemmen als umgekehrt. Zudem weisen Kübler zufolge die Tumore älterer Patienten mehr Mikrogefäße im Tumor auf, so dass die Reihenfolge der beiden TKI in Bezug auf die Angiogenesehemmung einen Einfluss auf Tumorkontrolle und damit auch OS haben könnte [8].

Bericht: Andrea Warpakowski

* Presse Campus Onkologie „Klinische Praxis und Trends in der Onkologie-Forschung“ am 19. Juni 2015 in Berlin. Veranstalter: Bayer Vital.

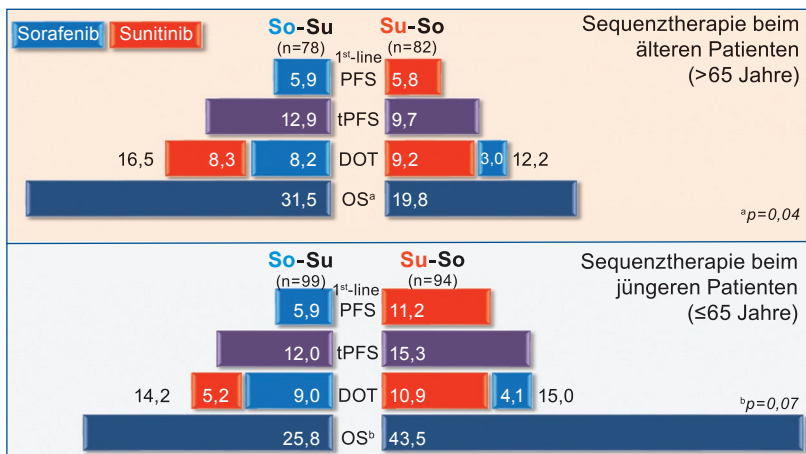


Abb.: SWITCH: Ergebnisse der retrospektiven, Hypothesen-generierenden Subgruppenanalyse in der Übersicht.

(Alle Angaben in Monaten (DOT von Wochen auf Monate umgerechnet) PFS = progression free survival, tPFS = total PFS, DOT = duration of treatment, OS = overall survival (nach [3])).

[1] Michel MS, et al. 2014. J Clin Oncol 32 (4 Suppl): Abstract 393

[2] Goebel PJ, et al. 2014. J Clin Oncol 32(5s), Abstract 4567

[3] Eichelberg C, et al. 2015. Eur Urol doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.017. [Epub ahead of print]

[4] Eichelberg C, et al. ESMO 2014; Abstract 835P

[5] data on file

[6] Karaman MW, et al. 2008. Nat Biotechnol 26:127-132

[7] Kumar R, et al. 2009. Br J Cancer 101:1717-1723

[8] Meehan B, et al. 2011. BJU Int 107:416-424.

Anzeige

Gräserpollen-Extrakt schließt therapeutische Lücke bei chronischer Prostatitis

Wärme, Entspannungsübungen, Schmerz-bewältigungstechniken, Antibiotika, Myotonolytika, NSAR und vieles andere: Die Therapie der chronisch abakteriellen Prostatitis ist eine Herausforderung für den behandelnden Arzt. Lange Zeit galt das Prinzip: Trial and error – häufig auch mit Medikamenten im off-label-use. Seit kurzem hat der Gräserpollen-Extrakt Pollstimol® die therapeutische Lücke geschlossen. Als einziges Arzneimittel ist Pollstimol® in Deutschland für die Behandlung der chronisch abakteriellen Prostatitis zugelassen. Und seine Wirksamkeit ist in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, good clinical practice (GCP)-konformen Studie nachgewiesen [1].

Chronisch Schmerzen im Genital- und anorektalen Bereich oder im Unterbauch, irritative Miktionsbeschwerden und sexuelle Dysfunktion: Bei vielen Männern mit chronisch abakterieller Prostatitis (chronic pelvic pain syndrome, CPPS) finden Ärzte keine Ursachen für die Beschwerden. Dabei

ist ihr Leidensdruck genauso hoch wie nach einem Herzinfarkt oder bei Morbus Crohn. Für jeden Prostatitis-Patienten muss ein individuelles Therapieprogramm zusammengestellt werden, das sich nach seinen wichtigsten Beschwerden richtet.

Neben physikalischen Maßnahmen und Psychotherapie setzen Ärzte verschiedene herkömmliche Medikamente ein, die allerdings für die chronisch abakterielle Prostatitis nicht zugelassen sind: Für alpha-Blocker und Antibiotika wurden moderate Effekte bei Schmerzen, Lebensqualität und Miktionsstörungen ermittelt. Auch Entzündungshemmer erzielen einen überschaubaren Therapieerfolg. Kritisch wird vor allem ihre ulzerogene Wirkung insbesondere in der Langzeittherapie beurteilt.

Dieses therapeutische Dilemma löst der für die chronisch abakterielle Prostatitis zugelassene Gräserpollenextrakt Pollstimol®. Das Präparat wies seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in einer multizentrischen, randomisierten, prospektiven und

Placebo-kontrollierten Studie nach, die den strengen Qualitäts- und Sicherheitsstandards der GCP entspricht. In der Studie wurde der Standardfragebogen des National Institute of Health „Chronic Prostatitis Symptom Index“ (NIH-CPSI) verwendet, der Schmerzen, Miktionsbeschwerden und die Lebensqualität evaluiert. Mehr als 70 % der Pollstimol®-Patienten sprachen auf die Therapie an, bei Placebo-Patienten lag die Responderrate nur bei 50 %. Dabei war Therapieresponse definiert als Rückgang des NIH-CPSI-Gesamtscores um mindestens 25 % bzw. sechs Punkte. Die Verbesserung der Symptome war für die betroffenen Männer statistisch signifikant und klinisch relevant.

Fazit

Pollstimol® reduziert den Schmerz, lindert die Symptomatik (NI-CPSI) und verbessert zudem die Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten mit chronisch abakterieller Prostatitis. ◀

[1] Wagenlehner FME, et al. 2009. Eur Urol 56 (3):544-551

Strathmann GmbH & Co.KG

Männergesundheit braucht Initiative!

Seit 25 Jahren engagiert sich Takeda Pharma für die Männergesundheit. Information und Aufklärung rund um Prostatakrebs, Therapieformen und die Folgen für den Patienten standen und stehen dabei im Mittelpunkt. Takeda hat beispielsweise den Aufbau der ersten Selbsthilfegruppen für Patienten mit Prostatakarzinom unterstützt und mit www.prostata.de im Jahr 1999 eine der ersten Patienten-Web-seiten ins Leben gerufen.

„Entscheidungshilfe Prostatakrebs“

Neuestes Projekt ist die Entwicklung einer „Entscheidungshilfe Prostatakrebs“. Eine Arbeitsgruppe der PatientenAkademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie unter der Leitung von PD Dr. med. Dr. phil. Johannes Huber (Dresden) entwickelt mit Unterstützung von Takeda ein onlinebasiertes Werkzeug, das dem Patienten relevante Informationen zu seiner Erkrankung und zu möglichen

Therapieformen vermittelt. Durch Eingaben des Patienten fließen klinische Parameter in die Details der angebotenen Information ein. Der Patient kann die möglichen Nebenwirkungen sowie die Vor- und Nachteile der einzelnen Therapieoptionen besser bewerten und gemeinsam mit seinem behandelnden Arzt eine Entscheidung treffen. Auch der Urologe profitiert von der standardisierten Zusammenfassung aller relevanten Daten. So liegen neben den Einschätzungen des Patienten zu den einzelnen Behandlungsmöglichkeiten auch Angaben zur erektilen Funktion, zu Miktionsstörungen, zur psychischen Belastung sowie zur Komorbidität und statistischen Lebenserwartung vor. Die automatische Zuordnung zu einer Risikogruppe kann z.B. zum Ausschluss bestimmter Therapieverfahren führen.

Der Einsatz der Entscheidungshilfe Prostatakrebs wird voraussichtlich im Frühjahr 2016 beginnen.

Takeda Movember Challenge

Unkonventionell, aber deshalb nicht weniger wirkungsvoll ist das Engagement von Takeda für die Movember Foundation. Die Movember Foundation ist eine international agierende Initiative zur nachhaltigen Verbesserung der Gesundheit von Männern. Jedes Jahr im November lassen sich weltweit Männer als Ausdruck ihrer Solidarität mit der Initiative, und um auf das sensible Thema Männergesundheit aufmerksam zu machen, einen Schnurrbart wachsen. Mit der Aktion „Takeda unterstützt Movember“ ruft das Unternehmen alle Urologen und Urologinnen in Deutschland aktiv zum Mitmachen auf. Für die ersten 2 000 Registrierungen im Netzwerk spendet Takeda je zehn Euro für die Movember Foundation. Im vergangenen Jahr haben rund 11 000 Menschen in Deutschland an Movember teilgenommen und 450 000 Euro für die Erforschung von Prostata und Hodenkrebs gesammelt. Red. ◀

Quelle: Pressegespräch „Männergesundheit braucht Initiative“ am 24. September 2015 im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. Veranstalter: Takeda Pharma.

Schwedische Multicenterstudie bestätigt diagnostischen Nutzen des ersten quantitativen Blasenkrebs-Schnelltests

Urinlösliche Marker können die Diagnose eines Karzinoms der Harnblase erleichtern. Jetzt wurden erste Ergebnisse einer Multicenterstudie aus Schweden zur Leistungsfähigkeit des Schnelltests UBC® *Rapid* präsentiert. Die Ergebnisse bestätigen die bereits in deutschen Studien ermittelte gute Sensitivität des einzigen auch quantitativ messbaren Blasenkrebs-Schnelltests.

Die Multicenterstudie wurde in den urologischen Abteilungen von fünf schwedischen Universitäten und Krankenhäusern durchgeführt. Erste Ergebnisse wurden auf den „Nya Urologidagarna“ (Neue Urologentage) vom 30.09.-02.10.2015 in Karlstad, Schweden, präsentiert [1]. In der Studie war die Konzentration des Blasenkrebs-Markers UBC® *Rapid* mit dem kleinen Messgerät concile® Q100 bei 94 Patienten mit Primärdiagnose und 75 Patienten im Monitoring nach früherer Diagnose eines Harnblasen-

karzinoms bestimmt worden. Die Kontrollgruppen bestanden aus 52 Patienten mit gutartigen Erkrankungen des Urogenitaltrakts und 49 gesunden Personen.

Durch quantitative Messung von UBC® *Rapid* (Zytokeratinfragmente 8 und 18) wurde das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms insgesamt mit einer Sensitivität von 70,8 % erkannt, bei Hochrisiko-Patienten sogar mit einer Sensitivität von 79,2 %. Die Spezifität betrug 61,4 %. Bei Hochrisiko-Patienten waren im Vergleich zu Patienten mit Tumoren von geringem malignem Potential zudem signifikant höhere Konzentrationen des Markers im Urin messbar. Die Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Zystoskopie war gemäß der Cohens-Kappa-Analyse ausreichend. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der aktuellen Multicenterstudie die Ergebnisse der in deutschen Universitätskliniken durchgeführten Studien mit UBC® *Rapid* [2, 3].

UBC® *Rapid* ist indiziert zur Früherkennung von Blasenkrebs bei symptomatischen Patienten sowie bei langjährigen Rauchern und Personen mit beruflicher oder medizinisch induzierter Risikoexposition. Der einzige auch quantitativ messbare Blasenkrebs-Schnelltest bietet eine aussagekräftigere Risikoeinschätzung als konventionelle Schnelltests. ◀

Literatur:

- [1] Styrke J et al. 2015. Diagnostic accuracy of the UBC Rapid point of care test for bladder cancer – results from a Swedish multicenter trial. Nya Urologidagarna, Sep 30 – Okt 2, 2015 (Abstract). (Studiendurchführung mit finanzieller Unterstützung von IDL Biotech AB)
 [2] Ritter R et al. 2014. Urol Oncol 32:337-344 (Studiendurchführung mit finanzieller Unterstützung von concile)
 [3] Lüdecke G et al. 2014. Vortrag auf dem 66. DGU-Kongress, 2.10.2014, Düsseldorf (Studiendurchführung mit finanzieller Unterstützung von concile).

Quelle: concile 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. Andreas Bannowsky
 Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre
 Prof. Dr. med. Christian Doehn
 Prof. Dr. med. Armin Heufelder
 Prof. Dr. med. Theodor Klotz
 Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
 PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt
 Dr. med. Stefan Machten
 Prof. Dr. med. Detlef Rohde
 Prof. Dr. med. Tim Schneider
 PD Dr. med. Markus Schenck
 Prof. Dr. med. Herbert Sperling
 Prof. Dr. med. Frank Sommer
 Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
 Dr. med. Jörn H. Witt
 Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Druckauflage: 4 600



Anzeigenpreise:

Es gelten die 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 E-Mail: abo@pro-anima.de

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

