

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Zusammenhang zwischen
Ernährungsweise und
Blasenkrebs

Roboterassistierte radikale
Zystektomie mit intrakorporaler
Harnableitung

Andrologie

Testosteron als Prädiktor für
akuten Myokardinfarkt bei
Diabetikern

Älterer Patient

Proktologische Erkrankungen
bei älteren Patienten

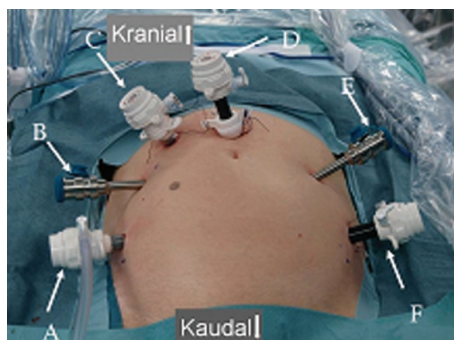
Lassen sich altersbedingte
Krankheiten aufhalten?

Mit Recht an Ihrer Seite:

Keine GEMA-Gebühren für
Hintergrundmusik in der Praxis



Anzeige



URO-ONKOLOGIE

- 104-116** Modifizierbares Risiko für den unteren Harntrakt?
Zusammenhang zwischen Ernährungsweise und Blasenkrebs

Muskelinvasiver Blasenkrebs

Genomische Biomarker für Ansprechen auf neo-adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie

Roboterassistierte radikale Zystektomie mit intrakorporaler Harnableitung: Operationstechnik und Modell zur Etablierung

Blasenkrebs

Rezidivmuster nach offener und roboterassistierter radikaler Zystektomie bei Blasenkrebs

Behandlungsergebnisse beim Plattenepithelkarzinom der Harnblase

Wie entsteht eine bösartige Form des Hodenkrebses?

Mit dem Biopsie-Roboter lässt sich ein Prostatakarzinom viel präziser diagnostizieren

Älterer Patient

- 124-129** Proktologische Erkrankungen bei älteren Patienten

Polymedikation bei älteren Patienten

Lassen sich altersbedingte Krankheiten aufhalten?

Ältere supplementieren zu viel

Mit Recht an Ihrer Seite

- 130** Keine Gebühren an GEMA für Hintergrundmusik in der Praxis

UROLOGIE

- 118-119** Vergleich der Blasen- und Schmerzsymptome bei IC/BPS und CP/CPPS

Blasenentzündung: Wenn Bakterien die Angel auswerfen

Active Surveillance bei nicht-obstruierenden, asymptomatischen Nierensteinen

Medizinrecht

- 120-121** Zur Auskunftspflicht der Klinik über die Privatschrift von Klinikärzten

ANDROLOGIE

- 122-123** Serum-Testosteron als Prädiktor für akuten Myokardinfarkt bei Diabetikern

Sank seit Ende der 1990er Jahre die Rate an ED nach radikaler Prostatektomie?

Pharmaforum / Meldungen

- 132-135** Aktuelle Daten zur Therapie des mCRPC: Abirateron verbessert auch Parameter der Lebensqualität

Metastasiertes Prostatakarzinom: Überlebensvorteil bei frühzeitiger Chemotherapie

Testosteron – Biomarker für die Gesundheit des Mannes

Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis

Prostatakrebs

Neue PET-Untersuchung spürt Metastasen früher auf

Impressum

135

Modifizierbares Risiko für den unteren Harntrakt?

Zusammenhang zwischen Ernährungsweise und Blasenkrebs

Die Weltgesundheitsorganisation WHO geht davon aus, dass heute rund 30 Prozent aller Krebsfälle in den westlichen Industriestaaten auf Lifestyle-Faktoren wie unter anderem ungünstige Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen sind. In diesem Zusammenhang wurde vielfach auch die Rolle von ernährungsbedingten Faktoren bei der Entwicklung von Blasenkrebs untersucht, ohne dass jedoch allgemein gesicherte Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Als gesichert gilt indes, dass Rauchen für Blasenkrebs in bis zu 50 % der Fälle verantwortlich gemacht werden kann. Insofern stellen Raucher einen Personenkreis dar, der in besonderer Weise von möglichen protektiven Ernährungsregimen profitieren könnte. Aber auch wenn sich hinsichtlich Blasenkrebs keine „protektive Ernährungsweise“ evidenzbasiert nachweisen lässt, sollte die Identifizierung bestimmter, mit erhöhter Blasenkrebsinzidenz signifikant im Zusammenhang stehender Lebens- oder Genussmittel dazu beitragen, diese möglichst weitgehend meiden zu können.

Blaskrebs ist bei Männern der vierthäufigste Tumor. Die Krankheit wird zwar in ca. 70 % der neu diagnostizierten Fälle noch im oberflächlich organbegrenzten Stadium entdeckt, jedoch 50 % bis 90 % davon rezidivieren. Weltweit waren für das Jahr 2008 bei Männern 297300 neue Fälle an Blaskrebs mit 150 200 krebspezifischen Todesfällen prognostiziert worden [1]. Für Frauen ist das Risiko, an Blaskrebs zu erkranken, hingegen deutlich geringer.

Die Nahrung ist Quelle karzinogener und antikarzinogener Substanzen, die zum Großteil über den Urin ausgeschieden werden und davor längere Zeit mit dem Blasenepithel in Kontakt sind. Darin sahen zahlreiche Untersucher die Rationale für eine Rolle von Nahrungstoffen in der Ätiologie des Blaskrebses. Diesbezüglich wurden nahezu alle Ernährungsfaktoren hinsichtlich ihrer Beeinflussung des Blaskrebsrisikos durchforstet. Aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien resultierte eine Reihe sich widersprechender Ergebnisse. Mit Meta-Analysen wurde versucht, mehr Klarheit zu gewinnen.

Gesamttrinkmenge

Verschiedentlich wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine hohe Flüssigkeitsaufnahme die Tumorgenese in der Blase reduzieren kann, indem der Kontakt zwischen Karzinogenen und der Blasenwand verkürzt wird. Wie so häufig sind die diesbezüglichen epidemiologischen Befunde uneinheitlich. In eine aktuelle Meta-Analyse der epidemiologischen Beweislage gingen 17 Fall-Kontroll-Studien und vier Kohortenstudien ein [2]: Hierbei zeigte sich zwar, dass eine größere Gesamttrinkmenge einen protektiven Effekt gegenüber Blaskrebs in asiatischen Bevölkerungen haben kann (Odds Ratio [OR]: 0,27; 95% CI: 0,10–0,72), dennoch ergaben sich hierfür im Allgemeinen keine überzeugenden Indizien. Am ehesten bestand bei Rauchern eine inverse Assoziation zwischen Gesamttrinkmenge und dem Blaskrebsrisiko (OR: 0,80; 95% CI: 0,62–1,02).

Deutlicher kommt der protektive Effekt einer großen Gesamttrinkmenge bei Raucherinnen der Nurses' Health Studies zum Ausdruck [3]: Bei starken Zigaretten-

In der Tumorgenese von Blaskrebs gelten ernährungsbedingte Faktoren (Nahrungsstoffe, Konsummenge) als pro- und antitumoröse Risiko-Modifikatoren. Für Olivenöl und Öl aus Sonnenblumenkernen wurden protektive Effekte ermittelt. Verarbeitete Fleischprodukte standen hingegen mit erhöhtem Blaskrebsrisiko im Zusammenhang. Den meisten Nährstoffen wird in Meta-Analysen überwiegend – mit spezifischen Ausnahmen – allerdings kein signifikanter Einfluss auf das Blaskrebsrisiko beigemessen. Das betrifft die Gesamttrinkmenge, Früchte, Blatt- wie auch Kreuzblütler-Gemüse, rotes Fleisch, Vitamine und Genussmittel. Vielfach lieferten die Analysen grenzwertig nicht signifikante Ergebnisse, so dass einige Ernährungsfaktoren wie die Gesamttrinkmenge, der Gemüseanteil in der Nahrung, reichhaltiger Früchteverzehr und Nahrungsvitamine zumindest in Teilbevölkerungen positive Effekte auf das Blaskrebsrisiko haben könnten. Deutliche Indizien für protektive Effekte bei Rauchern liegen für Trinkmenge, Vitamin D und Vitamin E vor.

tenraucherinnen hatten die Frauen in der obersten Quartile der gesamten Flüssigkeitszufuhr ein um 38 % verringertes Blasenkrebsrisiko (relatives Risiko [RR]: 0,62; 95% CI: 0,41–0,93; $p=0,02$). Zugleich war das Risiko für invasiven Blasenkrebs verringert.

Tierische und pflanzliche Fette

In zahlreichen Gesundheitsratgebern werden dem Verzehr von Fett a priori nachteilige Effekte hinsichtlich des Blasenkrebsrisikos angelastet. Diese Sichtweise bestätigte eine Meta-Analyse von 38 Studien, die bei einer Ernährung mit niedrigem Fettgehalt ein verringertes Blasenkrebsrisiko (RR: 0,8) ermittelte [4]. Ferner wurden tierische Fette mit einer potenziell permissiven Rolle bei der Entstehung von Blasenkrebs belastet, während dem mäßigen Konsum von Öl aus Sonnenblumenkernen ein protektiver Effekt attestiert wurde [5].

Die Ergebnisse einer belgischen Fall-Kontroll-Studie zum Blasenkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Verzehr von Fettprodukten ergaben Hinweise auf einen protektiven Effekt durch Olivenöl (OR: 0,62; 95% CI: 0,39–0,99), während das Risiko bei reichlichem Käsekonsum mögli-

cherweise erhöht ist (OR: 1,53; 95% CI: 0,95–2,46; $p\text{-Trend}=0,08$) [6].

Rotes und verarbeitetes Fleisch

Als rotes Fleisch gelten üblicherweise Rind, Schwein und Lamm, während verarbeitetes Fleisch, das durch Salzen, Räuchern, Trocknen etc. haltbar gemacht wurde, auch Produkte von Geflügel umfasst. Verbindungen zwischen rotem oder verarbeitetem Fleisch mit dem Blasenkrebsrisiko sind in zahlreichen epidemiologischen Studien untersucht worden. Obwohl sich dabei zum Teil widersprechende Ergebnisse einstellten, besteht vielfach die Neigung, (hohen) Fleischkonsum generell bei den Risikofaktoren für Blasenkrebs einzureihen.

In einer Meta-Analyse zu Verbindungen des Fleischkonsums mit Blasenkrebs, in der Studien bis Oktober 2010 berücksichtigt worden sind, wurde mittels 'random effect model' das relative Risiko analysiert, welches mit dem höchsten gegenüber dem niedrigsten Fleischkonsum assoziiert ist [7]. Diesbezüglich ergab die gepoolte Analyse, dass der Gesamtkonsum aller Fleischsorten nicht mit Blasenkrebs in Verbindung steht (RR: 1,04; 95% CI: 0,80–1,27). Beim Vergleich des höch-

ten mit dem niedrigsten Konsums an rotem und verarbeitetem Fleisch resultierte hingegen das um 17 % bzw. 10 % erhöhte Risiko für Blasenkrebs.

Die Analyse der Assoziationen zwischen dem Konsum roten Fleisches, Nitrosaminen in der Nahrung oder Häm-Eisen und dem Blasenkrebsrisiko bei Teilnehmern der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) ergab bei allen dreien keinen Effekt auf das Blasenkrebsrisiko [8]. Die Ergebnisse veränderten sich bei Berücksichtigung des Geschlechts, Hoch- vs. Niedrigrisiko-Blasenkrebs, Rauchstatus oder hoher vs. niedriger beruflicher Exposition nicht.

In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie mit 884 Fällen von Blasenkrebs und 878 Kontrollen wurde die Verbindung zwischen Fleischkonsum, heterozyklischen Aminen und Blasenkrebs analysiert [9]. Hierbei waren rotes Fleisch und heterozyklische Amine in gut durchgebratenem Fleisch mit einem signifikant erhöhten Blasenkrebsrisiko assoziiert. Ferner war das bei reichlichem Verzehr von rotem Fleisch erhöhte Risiko bei Trägern von ≥ 6 ungünstigen Genotypen im Stoffwechsel der heterozyklischen Amine am deutlichsten ausgeprägt.

Eine aktuelle Meta-Analyse ergab für die europäische Bevölkerung für rotes und verarbeitetes Fleisch unterschiedliche Bewertungen [10]. In die Analyse gingen 14 Studien zu rohem Fleisch mit 9 084 Fällen und elf Studien zu verarbeitetem Fleisch mit 7 562 Fällen ein. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 1558 848 Einzelpersonen. Zwischen hohem versus niedrigem Verzehr von rotem Fleisch und Blasenkrebsrisiko wurde kein Zusammenhang festgestellt. Das Blasenkrebsrisiko hatte über die Studien beträchtliche Heterogenität mit der summary relative risk estimate (SRRE) von 1,15; 95% CI: 0,97–1,36 (Abb. 1). Die analoge Berechnung für verarbeitetes Fleisch ergab eine signifikante Assoziation (SRRE: 1,22; 95% CI: 1,04–1,43; Abb. 2). Interessanterweise zeigte die Analyse für süd- und nordamerikanische Staaten sowohl für rotes Fleisch als auch für verarbeitetes Fleisch signifikante Zusammenhänge mit dem Blasenkrebsrisiko [10].

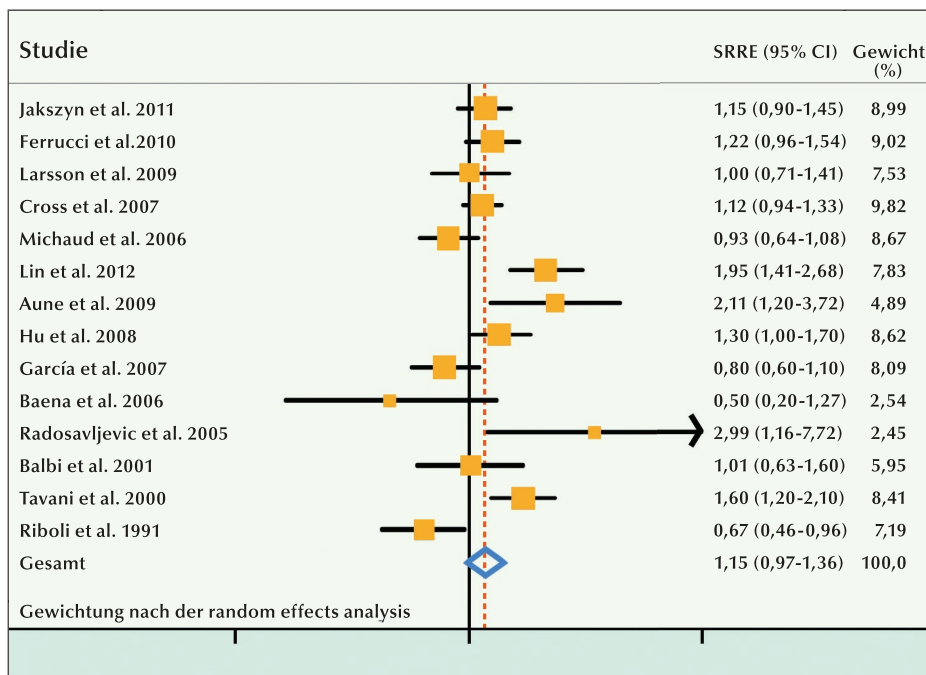


Abb. 1: Meta-Analyse des roten Fleischkonsums und Blasenkrebs. Original und Referenzverweise in [10].

Früchte und Gemüse

In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde der Frage nachgegangen, ob sich der Verzehr von Früchten und Gemüse auf das Risiko für ein Urothelzellkarzinom der Harnblase auswirkt. Die Ergebnisse sind allerdings uneinheitlich.

In einer Übersicht der wissenschaftlichen Beweislage zur Assoziation zwischen Ernährung und Blasenkrebs kommt eine Analyse aus dem Jahr 2010 zu dem Schluss, dass bestimmte Früchte und Gemüsesorten das Risiko für Blasenkrebs reduzieren könnten [11]: Früchte und Gelb-Orange-Gemüse wie insbesondere Karotten stehen wahrscheinlich mit einem mäßig verringertem Blasenkrebsrisiko im Zusammenhang. Zitrusfrüchten und Kreuzblütler-Gemüse wird eine eventuell protektive Wirkung beigemessen.

Kreuzblütler-Gemüse wie insbesondere Broccoli enthält reichlich Isothiocyanate, die als Induktoren verschiedener zytoprotektiver Enzyme bekannt sind. Durch Aktivierung der Isothiocyanat-induzierten enzymatischen Stoffwechselwege werden auch antikanzerogene Effekte von Kreuzblütler-Gemüse gegenüber Urothelkarzinomen begründet. Das bestätigen Untersuchungen mit Trägern von Genvarianten solcher Enzyme, die zu inaktiven

Phänotypen führen. Dadurch erhöht sich das Risiko für Urothelkrebs [12].

Die prospektive Analyse von 185 885 älteren Teilnehmern einer multiethnischen Kohortenstudie [13] deutet darauf hin, dass sich bei Frauen das Risiko für invasiven Blasenkrebs durch reichlichen Verzehr von Früchten und Gemüse senken lässt. Hingegen ließ sich für Männer im Allgemeinen kein solcher Zusammenhang feststellen. Allerdings bestand bei gegenwärtigen Rauchern eine inverse Assoziation zwischen dem Verzehr von Gemüse und Blasenkrebsrisiko. Ferner ergab die Analyse nach Ethnien für Amerikaner lateinamerikanischer Herkunft protektive Effekte bei Früchte- und Gemüsekonsum.

Die Verbindung zwischen Früchte- und Gemüse-Verzehr mit dem Risiko für Urothelkrebs könnte mit der Aggressivität der Blasentumore variieren. Diese Möglichkeit wurde anhand von Daten der EPIC analysiert [14]. Innerhalb von 8,9 Jahren wurden 947 Urothelkarzinome bei 468 656 EPIC-Teilnehmern diagnostiziert. Es konnten jedoch keine protektiven Wirkungen des Gesamtkonsums von Früchten und/oder Gemüse gegenüber aggressiven oder nicht-aggressiven Urothelkarzinomen nachgewiesen werden.

Im schwedischen Krebsregister wurden während eines Beobachtungszeitraums von

9,4 Jahren 485 neue Fälle von Blasenkrebs identifiziert und auf eine Korrelation mit Früchte- und Gemüsekonsum hin analysiert. Nach Korrekturen für Alter und Geschlecht wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der verzehrten Summe an Früchten und Gemüse, Früchten oder Gemüse und dem Blasenkrebsrisiko entdeckt. Ebenso wenig zeigte sich ein Zusammenhang bei Zitrusfrüchten, Kreuzblütler-Gemüse oder grünem Blattgemüse. Geschlecht und Raucherstatus hatten keinen Einfluss [15].

In einem aktuellen systematischen Review mit Meta-Analyse ergab sich aus Kohortenstudien kein Nachweis für eine Rolle von Früchten und Gemüse (auch Kreuzblütler-Gemüse, Abb. 3) bei der Vorbeugung von Blasenkrebs [16]. Auch der mediterranen Ernährung mit Bevorzugung pflanzlicher Kost wurde keine signifikante Risikoreduktion attestiert [17].

Nahrungs- und Supplementvitamine

Die langfristige Einnahme von Vitamin-supplementen (Multivitaminen, Beta-Carotin, Retinol, Folsäure, Vitamin-B-Komplex, C, D und E) hat keinen Einfluss auf das Urothelkrebsrisiko. Das ist das Résumé der VITamins And Lifestyle Study, in der 77 050 Teilnehmer einen Fragebogen zur Anwendung obiger Supplemente beantwortet hatten. Während des sechsjährigen Follow-up erkrankten 330 Teilnehmer an Blasenkrebs. In der alterskorrigierten oder multivariaten Analyse stand keines der Supplemente signifikant mit dem Urothelkarzinomrisiko im Zusammenhang [18].

Die Ergebnisse einer aktuellen Meta-Analyse aus 25 Artikeln zu Vitamin A in der Nahrung oder im Blut lassen einen Zusammenhang zwischen hoher Vitamin-A-Aufnahme mit erniedrigtem Blasenkrebsrisiko erkennen [19]. Die Autoren erachten es dennoch für verfrüht, für Vitamin A primär eine Empfehlung zur Blasenkrebs-Prävention auszusprechen.

In einer Meta-Analyse der Dosis-Wirkungsbeziehungen wurde die Beweislage zur Assoziation von Vitamin C, Vitamin D und Vitamin E mit Blasenkrebs aus epidemiologischen Studien dargestellt [20]. In oberflächlichen Übergangszellkarzinomen der menschlichen Blase sind Vita-

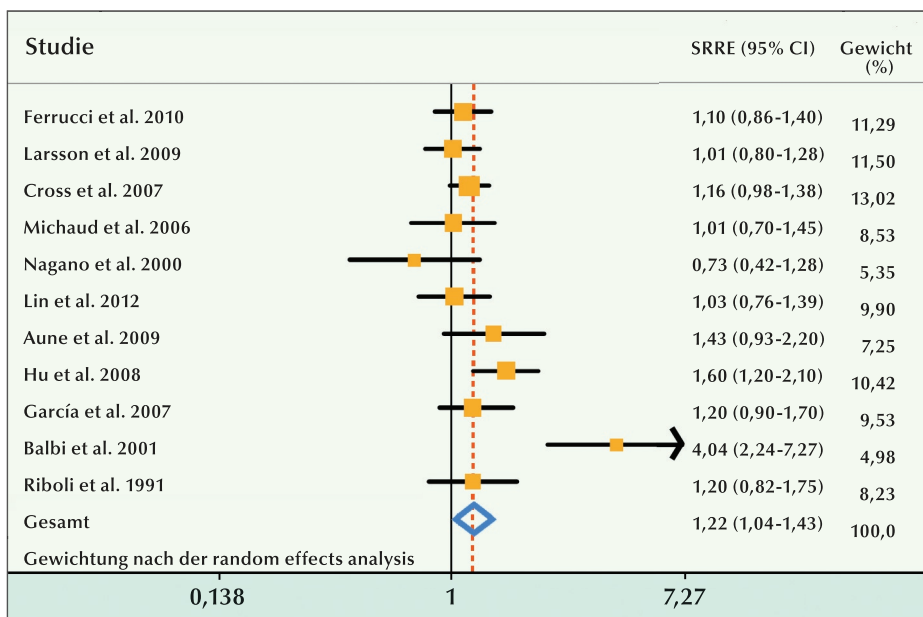


Abb. 2: Meta-Analyse des Konsums verarbeiteten Fleisches und Blasenkrebs. Original und Referenzverweise in [10].

min-D-Rezeptoren nachgewiesen worden, über die in vitro die Tumorpherifation inhibiert und Apoptosen induziert werden können. Über mögliche protektive Effekte von Vitamin C und Vitamin D wird aufgrund ihrer antioxidativen Wirkung und ihrer Aktivität als Radikalfänger spekuliert [20].

Die Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung für Vitamin C und Blasenkrebsrisiko ergab keine signifikante Assoziation [20].

Zwischen Vitamin D aus Nahrung plus Supplement und Blasenkrebsrisiko bestand kein signifikanter Zusammenhang. Hingegen ließ sich aus Daten von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien eine Assoziation des zirkulierenden Vitamin D mit Blasenkrebs nachweisen. Wurden Raucher und Nichtraucher verglichen, profitierten nur die Raucher hinsichtlich ihres Blasenkrebsrisikos von Vitamin D (RR: 0,72; 95% CI: 0,55–0,93) [20].

Im Gegensatz zu einem früheren Bericht wurde im Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening trial keine Assoziation zwischen Vitamin-D-Status und Blasenkrebsrisiko beobachtet. Der abweichende Befund könnte darauf zurückzuführen sein, dass in die aktuelle Studienpopulation Frauen und Nichtraucher mit einbezogen wurden oder sich beide Populationen bezüg-

lich der Vitamin-D-Konzentration unterscheiden [21].

Auch für Vitamin E wurde bei Rauchern aber nicht bei Nichtrauchern eine inverse Beziehung zwischen Hormonaufnahme und Blasenkrebsrisiko ermittelt (0,77; 95% CI: 0,64–0,92). Ein deutlicher protektiver Effekt von Vitamin E wurde für Männer (0,68; 95% CI: 0,58–0,80) nicht aber für Frauen festgestellt [20].

Genussmittel

Kaffeeconsum wurde vielfach mit erhöhtem Blasenkrebsrisiko in Verbindung gebracht. Eine signifikante Assoziation ergab sich bei mehr als fünf Tassen Kaffee pro Tag. Dennoch wird die Rolle des Kaffees bei der Entwicklung von Blasenkrebs als unklar eingestuft [11].

Für Alkoholkonsum hat sich in einer Reihe epidemiologischer Studien kein Effekt auf das Blasenkrebsrisiko feststellen lassen [11].

Für Teeprodukte wurde allgemein keine Verbindung mit Blasenkrebs nachgewiesen. Nur für den in Argentinien und Uruguay beliebten Mate-Tee könnte bei langfristig hohem Konsum eine Gefährdung bestehen [11].

jfs ◀



Abb. 3: In verschiedenen Fall-Kontroll-Studien war eine inverse Assoziation zwischen Gemüsekonsum und Blasenkrebsrisiko ermittelt worden. Dieser Zusammenhang ließ sich in einem aktuellen systematischen Review mit Meta-Analyse aus 15 prospektiven Kohortenstudien nicht aufrechterhalten: Das RR für den höchsten Verzehr von Kreuzblütler-Gemüse über sieben Studien (2 473 Fälle) betrug 0,85; 95% CI: 0,69–1,06. Für die Zunahme einer Portion/Woche ergab sich entsprechend ein RR von 0,98 (95% CI: 0,94–1,02). Alle Studien waren bezüglich Rauchstatus korrigiert worden [16].

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. 2009. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59: 225–249.
- [2] Bai Y, Yuan H, Li J, et al. 2014. Relationship between bladder cancer and total fluid intake: a meta-analysis of epidemiological evidence. *World J Surg Oncol* 12:223.
- [3] Zhou J, Kelsey KT, Giovannucci E, Michaud DS, 2014. Fluid intake and risk of bladder cancer in the Nurses' Health Studies. *Int J Cancer* 135:1229–1237.
- [4] Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH, 2000. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 151:693–702.
- [5] Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, Dokic M, 2005. Diet and bladder cancer: A case-control study. *Int Urol Nephrol* 37:283–289.
- [6] Brinkman MT, Buntinx F, Kellen E, et al. 2011. Consumption of animal products, olive oil and dietary fat and results from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. *Eur J Cancer* 47:436–442.
- [7] Wang C, Jiang H, 2012. Meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Med Oncol* 29:848–855.
- [8] Jakszyn P, González CA, Luján-Barroso L, et al. 2011. Red meat, dietary nitrosamines, and heme iron and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:555–559.
- [9] Lin J, Forman MR, Wang J, et al. 2012. Intake of red meat and heterocyclic amines, metabolic pathway genes and bladder cancer risk. *Int J Cancer* 131: 1892–1903.
- [10] Li F, An S, Hou L, et al. 2014. Red and processed meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 7:2100–2110.
- [11] Silberstein JL, Parsons JK. 2010. Evidence-based principles of bladder cancer and diet. *Urology* 75:340–346.
- [12] Park SJ, Zhao H, Spitz MR, et al. 2003. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. *Mutat Res* 536:131–137.
- [13] Park SY, Ollberding NJ, Woolcott CG, et al. 2013. Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of bladder cancer among women in the Multiethnic Cohort Study. *J Nutr* 143:1283–1292.
- [14] Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E, et al. 2012. Fruit and vegetable consumption and risk of aggressive and non-aggressive urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer* 48:3267–3277.
- [15] Larsson SC, Andersson S-O, Johansson J-E, Wolk A, 2008. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:2519–2522.
- [16] Vieira AR, Vingeliene S, Chan DS, et al. 2014. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 4:136–146.
- [17] Buckland G, Ros MM, Roswall N, 2014. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 134: 2504–2511.
- [18] Hotaling JM, Wright JL, Pocobelli G, et al. 2011. Long-term use of supplemental vitamins and minerals does not reduce the risk of urothelial cell carcinoma of the bladder in the Vitamins And Lifestyle Study. *J Urol* 185 1210–1215.
- [19] Tang J-e, Wang R-j, Zhong H, et al. 2014. Vitamin A and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *World J Surg Oncol* 12:130.
- [20] Chen F, Li Q, Yu Y, et al. 2015. Association of vitamin C, vitamin D, vitamin E and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *SCIENTIFIC REPORTS* 5:9599.
- [21] Mondul AM, Weinstein SJ, Männistö S, et al. 2012. Serum vitamin D and risk of bladder cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21:1222–1225.

Muskelinvasiver Blasenkrebs

Genomische Biomarker für Ansprechen auf neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie

Bei muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBK) ist das Risiko der Metastasierung sehr hoch. Anhand der Datenlage ist eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie mit verbessertem Gesamtüberleben ausgewiesen und daher als Standardtherapie eingeführt worden. Das pathologische Ansprechen beschränkt sich allerdings auf 25-50 % der MIBK-Fälle, deren Prädiktion sich gegenwärtig aber nicht auf validierte Biomarker stützen lässt. Diesbezüglich wurde nach genomischen Biomarkern gesucht, die als Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Cisplatin-basierte, neoadjuvante Chemotherapie bei MIBK geeignet sind.

Die Studie wurde anhand der Gen-Sequenzierung in Tumorproben durchgeführt, die von MIBK-Patienten aus zwei klinischen Prüfungen vor Behandlungsbeginn entnommen worden waren: In der Auffindungskohorte (n=44) war mit drei Zyklen Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (AMVAC) behandelt worden. Die Validierung der Ergebnisse wurde anhand der Tumorproben von MIBK-Patienten (n=31) einer zweiten, ähnlich konzipierten Studie mit dosisdichtem Gemcitabin und Cisplatin (DDGC) durchgeführt.

Von den 44 Patienten der AMVAC-Kohorte erhielten 34 alle drei Chemotherapie-Zyklen. Von ihnen stand zudem vor der Therapie entnommenes Gewebe für die Sequenzierung ausreichend zur Verfügung.

Innerhalb der Auffindungsserie wurden 728 Veränderungen in 212 Genen entdeckt und mit dem pathologischen Ansprechen, dem progressionsfreien Überleben (PFS) und dem Gesamtüberleben (OS) korre-

liert. Mittels Entscheidungsbaumanalyse wurden Responder und Non-Responder unterschieden. Dabei wurde in der AMVAC-Kohorte bei 13 von 15 Patienten mit Ansprechen ($\leq pT1pN0cM0$) eine Veränderung in einem oder mehreren der Gene *ATM*, *RB1* und *FANCC* nachgewiesen. Mit dieser Entscheidungsregel für Ansprechen wurden eine Spezifität von 87 % und eine Sensitivität von 100 % erreicht. Positiver und negativer prädiktiver Wert errechneten sich zu 100 % bzw. 90 %.

Von der DDGC-Validierungskohorte konnten 24 Gewebeproben von Patienten, die alle drei Zyklen der Chemotherapie bekommen hatten, analysiert werden. In 170 Genen wurden dabei 434 Veränderungen entdeckt. Bei sieben von elf Respondern ($\leq pT1pN0cM0$) trat zumindest in einem der Gene *ATM*, *RB1* und *FANCC* eine Veränderung auf. Unter 13 Non-Respondern waren es nur zwei.

Die *ATM*, *RB1* und *FANCC* Entscheidungsregel eignet sich auch als Prädiktor für PFS und OS. In der AMVAC-Auffin-

Genomische Varianten der mit der DNA-Reparatur in Verbindung stehenden Gene *ATM*, *RB1* und *FANCC* sind Prädiktoren für das Ansprechen und den klinischen Benefit einer Cisplatin-basierten neoadjuvanten Chemotherapie bei muskelinvasivem Blasenkrebs.

Daraus kann geschlossen werden, dass die durch das alkylierende Agens Cisplatin hervorgerufenen DNA-Schäden bei defekten zellulären Mechanismen zur DNA-Reparatur von den Tumoren nicht behoben werden können.

dungskohorte waren die Prädiktion für PFS ($p=0,0085$) und die für OS ($p=0,007$) bei einem Follow-up von median 28,3 Monaten statistisch signifikant (Abb.). In der DDGC-Validierungskohorte, deren Follow-up mit median 16,8 Monaten deutlich kürzer ist, entwickelten neun von 24 Patienten Metastasen und sechs verstarben. Bei allen sechs Todesfällen und bei acht der neun Patienten mit progressivem Krankheitsverlauf lagen Wildtyp-Gene von *ATM*, *RB1* und *FANCC* vor. Beim OS bestand ein deutlicher Trend ($p=0,0545$; Abb.).

Anhand eines Prädiktionsmodells wurde geprüft, ob *ATM*-, *RB1*- und *FANCC*-Mutationen die biologische Funktion des jeweiligen Proteinprodukts negativ beeinflussen. Mit ihm wurden in der AMVAC-Auffindungsserie alle bis auf eine neutrale *ATM*-Mutation als schädlich eingestuft. Die Untersuchungen in der DDGC-Validierungsproben ergaben 14 verschiedene *ATM/RB1/FANCC*-Varianten. In zwei Proben lagen jeweils zwei Varianten vor. Von den 14 veränderten Gensequenzen wurden zwölf als schädlich prognostiziert. Sie führen zu gestörten Proteinstrukturen, so dass die DNA-Reparatur außer Kraft gesetzt wird. Die Folge ist Sensitivität gegenüber Cisplatin-basierten Chemotherapien.

Red. ◀

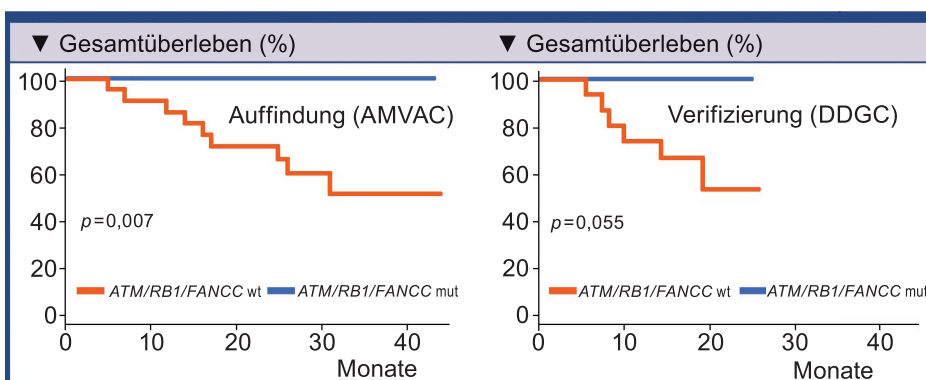


Abb.: Rate an Gesamtüberleben bei den Patienten der Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (AMVAC)-Auffindungskohorte (n=31) und der dosisdichtes Gemcitabin und Cisplatin (DDGC)-Kohorte (n=24) bei Patienten mit Wildtypen (wt) sowie einer oder mehreren Mutanten (mut) der Gene *ATM*, *RB1* und *FANCC*.

Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, et al. 2015. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.009>

Anzeige

Roboterassistierte radikale Zystektomie mit intrakorporaler Harnableitung

Operationstechnik und Modell zur Etablierung

Etwa 30 % der Blasenkarzinome sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung muskelinvasiv. Aktuell gilt die radikale Zystektomie ($\pm$ neoadjuvante Chemotherapie) einschließlich der erweiterten pelvinen Lymphadenektomie (LAD) mit anschließender Harnableitung als Goldstandard in der Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (MIBC). Bei Männern erfolgt dabei die en-bloc-Entfernung von Harnblase, Prostata und Samenblase. Eine Urethrektomie ergänzt optional den Eingriff bei Beteiligung der prostatistischen Harnröhre. Bei Frauen wird die en-bloc-Entfernung von Harnblase, Vaginalvorderwand, Uterus und wahlweise Adnexen durchgeführt. Eine Urethrektomie ist bei positivem Absetzungsrand bzw. Primärtumor am Blasen Hals notwendig [1]. Analog zu anderen urologischen Tumoren (z.B. Prostata und Niere) haben auch hier minimalinvasive laparoskopische Operationen in den letzten zehn Jahren breite Akzeptanz gewonnen. Die aktuellen europäischen Leitlinien sehen beide Verfahren, konventionell laparoskopisch oder roboterassistiert, als Therapieoptionen des MIBC mit zur offenen Tumorchirurgie vergleichbaren onkologischen Ergebnissen [2]. Langzeitdaten stehen allerdings noch aus.

RARC mit intrakorporaler Harnableitung: Operationsschritte

Die erste laparoskopische radikale Zystektomie mit LAD wurde bereits 1992 be-

schrieben. Aufgrund des hohen technischen Schwierigkeitsgrads blieb die laparoskopische Zystektomie ein Außenseiterverfahren [3]. Die Einführung der roboterassistierten Technik (daVinci Technik) mit den zusätzlichen Freiheitsgraden der Instrumente sowie den 3D Optiken eröffnete neue Möglichkeiten für komplexe minimalinvasive Eingriffe. Die Vorteile gegenüber der konventionellen Laparoskopie wie dreidimensionale HD Darstellung mit 10- bis 20-facher Vergrößerung des OP-Gebietes, sieben Freiheitsgrade der Instrumente durch zwei zusätzliche Gelenke in der Nähe der Instrumentenspitze, Tremorunterdrückung und sitzender Arbeitsposition des Operators haben dazu beigetragen. Seit der Erstbeschreibung der roboterassistierten radikalen Zystektomie (RARC) im Jahr 2003 durch Menon et al. [4] wurde ihre Durchführbarkeit in Studien belegt und ist mittlerweile weltweit verbreitet [5, 6]. Im Jahr 2009 wurden weltweit mehr als 500 RARCs von 15 Institutionen an das internationale robotische Zystektomie-Konsortium gemeldet [7]. Einige Arbeitsgruppen bevorzugten dabei die Durchführung der Lymphadenektomie (LAD) vor der Zystektomie, mit der Begründung eine bessere Darstellung der Blasenpfeiler. Die meisten RARC Chirurgen haben initial die Harnableitung extrakorporal durchgeführt [8]. Zwischenzeitlich mit der steigenden Erfahrung sowie der Standardisierung der Operationsabläufe wird der gesamte Eingriff einschließlich der Harn-

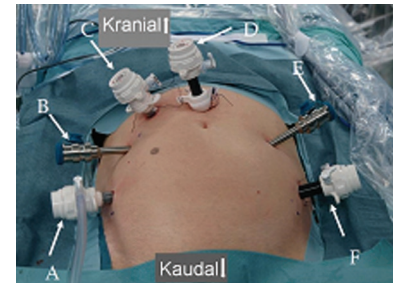


Abb. 1: Trokarplatzierung: A+C = 12-mm-Assistentenports, B+E = 8-mm-Roboterarmports, F = 15-mm-Roboterarmports, D = 12-mm-Kameraport.

ableitung zunehmend komplett intrakorporal durchgeführt [6]. Am Center for Robotic Medicine [CRM] am St. Antonius-Hospital Gronau mit der Erfahrung von über 7 500 roboterassistierten Operationen, führen zwischenzeitlich ebenfalls die radikale Zystektomie einschließlich der Harnableitung komplett intrakorporal roboterassistiert durch. Im Folgenden sind die wichtigsten Operationsschritte der RARC mit kompletter intrakorporaler Harnableitung am Beispiel eines Ileumkonduits beim Mann dargestellt.

Schritt 1: Patientenlagerung und Trokarplatzierung:

- 20–30 Grad Kopftieflage mit leicht gespreizten Beinen (leichte Trendelenburg-Lagerung)
- Platzierung des Optiktrokar in der Medianlinie ca. 20 cm oberhalb der Symphyse in Hasson Technik
- Unter Sicht Platzierung der 3 Armports (zwei 8-mm- und ein 15-mm-Port)

Anzeige

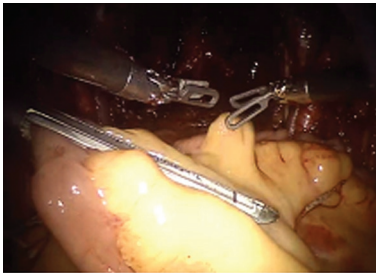


Abb. 2: Ausschalten von Ileumsegment mit Stapler.



Abb. 3a: Dünndarm-Anastomose (Seit zu Seit).

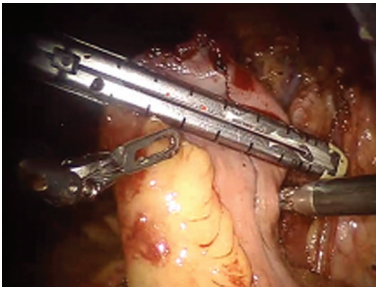


Abb. 3b: Verschluss der offenen Enden der Anastomose.

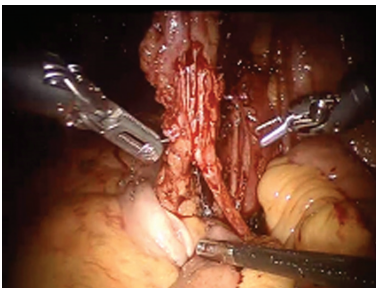


Abb. 4: Wallace-Platte.



Abb. 5: Wallace-Platte-Conduit-Anastomose.

sowie zwei Assistentenports (12-mm-Port) (**Abb. 1**)

- Vorlegen von Faziennähten im Bereich des 12-mm- und 15-mm-Ports zum späteren Verschluss

Schritt 2: Adhäsiolyse und Sigmamobilisation

- Lösung der Verklebungen bei Vorliegen von peritonealen Verwachsung
- Mobilisierung des Kolon sigmoideum entlang der Toldt-Linie

Schritt 3: Distale Dissektion des Ureters

- Weiter distale Präparation des Ureters bis zur Einmündung in die Harnblase, um eine ausreichende Länge für eine uretero-ileale Anastomose zu gewährleisten. Zur Minderung eines Ureternekrosierisikos wird ein adäquates periureterales Fettgewebe so weit wie möglich erhalten.
- Platzierung mit einem 5 cm langen Faden verknöteten Hemo-Clip (erleichtert später das Harnleitermanövrieren zur Bildung der Wallace-Platte) ca. 2 cm vor und ein normaler Clip direkt an die Blasenmündung.
- Durchtrennung des Ureters zwischen beiden Clips und Entnahme einer Probeexzision des distalen Harnleiters zur Schnellschnittuntersuchung
- Im Anschluss gleiches Vorgehen auf der Gegenseite

Schritt 4: Entwicklung des vorderen perirektalen Raums

- Posteriorer Zugang, Peritoneale Inzision, Präparation des Samenstrangs
- Eröffnung der Samenblasenfaszie und Mobilisation der Samenblasen. Verwendung von Clips zur Versorgung begleitender Gefäße bei nerverhaltendem Vorgehen.

Schritt 5: Inzision der posterioren Prostatafaszie (Denonvillier'schen-Faszie)

- Darstellen der posterioren Prostatafaszie und Präparation zwischen Rektum und Prostata
- Fortführung der Präparation (teils stumpf und teils scharf) bis zum Prostataapex.

Schritt 6: Entwicklung des lateralen Beckenraums

- Inzision des Peritoneums lateral der Li-

gamenta umbilicale mediale und Mobilisation bis zur endopelvinen Faszie

- Inzision der endopelvinen Faszie und prostatanahe Durchtrennung der pubovesikalen Bänder.

Schritt 7: Präparation der Durchtrennung von Blasen- und Prostatafeiler

- Versorgung der Harnblasenfeiler mit einem LigaSure Instrument
- Bei nerverhaltendem Vorgehen auf Höhe der Prostatafeiler schrittweise Durchtrennung der lateralen Prostatafeiler nach Versorgung mit Hemo-Clips.

Schritt 8: anteriore Mobilisierung der Harnblase

- Zugang zum Retzius-Raum und ventrale Mobilisation der Harnblase
- Darstellung und Ligatur des dorsalen vaskulären Komplexes (Plexus Santorini)
- Freipräparation des Prostataapex und des Übergangs zur Urethra
- Nach Zurückziehen des Katheters Clippung der Harnröhre und Absetzen kaudal des Clips (eine Urinkontamination des OP-Gebietes soll vermieden werden)
- Entnahme einer Probeexzision von der Urethra zur Schnellschnittuntersuchung
- Übernähung des Harnröhrenstumpfes bei geplanter Ileumkonduit.

Schritt 9: Einbringen des Bergebeutels und Lagerung des Präparates

- Abdocken des linksseitigen vierten Roboterarms und Einbringen eines 15-mm-Bergebeutels.
- Platzierung des Präparates im Bergebeutel
- Verschluss des Beutels und Lagerung kranial außerhalb des Arbeitsfeldes.

Schritt 10: Erweiterte pelvine Lymphadenektomie

- Präparation und möglichst en bloc Exzision der Lymphknotenpakete auf der rechten Seite in folgenden Bereichen: Vasa iliaca externa und interna, Fossa obturatoria, Vasa iliaca communis kranial mindestens bis in Höhe der Aortenbifurkation, präsakral
- Clippung der Lymphgefäße, insbesondere nach peripher unter sorgfältiger Schonung der Vasa obturatoria und des Nervus obturatorius

- Platzierung der Lymphknotenpakete in einem weiteren Bergebeutel
- Im Anschluss gleiches Vorgehen auf der linken Seite.

Schritt 11: Abschließende Inspektion und Hämostase

- Koagulation (bei nerverhaltendem Vorgehen soll dies im Bereich des neurovasculären Bündels vermieden werden)
- Ggf. Umstechung oder Anwendung von lokalen Hämostyptika
- Ggf. Rektumprobe (Füllung des Beckens und Rektums mit Wasser über ein Darmrohr mit Luft) bei Verdacht auf eine Rektumverletzung. Aufsteigende Luftblasen verifizieren eine Rektumverletzung

Schritt 12: Transposition des linken Ureters auf die rechte Seite (Konduit rechts)

- Präaortale Präparation dorsal des Sigmas
- Durchzug des linken Harnleiters mittels einer laparoskopischen Gewebefasszange an der Ligatur des Clips und vorsichtige Verlagerung nach rechts.

Schritt 13: Änderung der Patientenlagerung

- Abdocken des Roboters, Reduktion der Trendelenburg-Lagerung auf 10 Grad und erneutes Andocken des Roboters.

Schritt 14: Formation des Ileumkonduits

Schritt 14.1: Darmanastomose

- 20 cm proximal der Ileozökalklappe, Ausschalten von ca. 15 cm Ileumsegment Mithilfe eines laparoskopischen Intestinal-Endo-GIA-Stapler 60 mm (Durchführung durch den Assistenten über den 15 mm Trokar auf der linken Seite) (**Abb. 2**)
- Antimesenteriale Kontinuitätsherstellung des Dünndarms (Seit-zu-Seit-Anastomose) am jeweiligen Dünndarmende mit dem 60 mm und anschließend dem 45 mm Intestinal-Endo-GIA-Stapler (**Abb. 3a**)
- Adaptation und Verschluss der noch offenen Enden des Dünndarms Mittels 60 mm Intestinal-Endo-GIA (**Abb. 3b**).

Schritt 14.2: Harnleiter-Darm-Anastomose (Technik nach Wallace)

- Beidseitige Harnleiterspaltulierung auf einer Strecke von ca. 3 cm

- Fortlaufende Adaptationsnähte der posterioren Wände der Ureteren (Seit-zu-Seit Anastomose) (**Abb. 4**)

- Antimesenteriale Inzision des Ileumkonduits und Einführung von Harnleitersplinten (linke Seite zur späteren Identifikation angeschrägt)
- Anastomosierung der Harnleiterplatte am oralen Ende des Konduits mit fortlaufender Naht (**Abb. 5**)
- Dichtigkeitsprüfung mit ca. 60 ml Kochsalzlösung
- Abschließend Kontrolle auf Bluttrockenheit
- Ggf. Einlage einer Wunddrainage
- Umleitung der Haltefäden aller Bergebeuteln durch den Kameratrokar.

Schritt 14.3: Bildung der Urostoma

- Zirkuläres Ausschneiden der Haut an der bereits präoperativ markierten Konduitaustrittsstelle und Präparation bis auf die Faszie und kreuzförmige Inzision der Faszie
- Einführung eines 15 mm Trokars und Fixation des Konduits mit einer laparoskopischen Babcock Fasszange
- Entfernung der Ports unter Sicht
- Ausleitung des Konduits durch den M. rectus abdominis und Fixation mit vier Nähten an der Faszie, Evertierungsnähte in Einzelknopfnahntechnik im Hautniveau
- Verschluss der Faszien im Bereich des 12-mm- und 15-mm-Ports
- Fixation der Schienen an der Haut.

Schritt 15: Abschließende Kontrolle und Hautverschluss

- Erweiterung der Inzision im Bereich des Kameraports und Entfernung des Bergebeutels
- Fortlaufende Fasziennaht, Subkutannaht, Intrakutannähte.

Gronauer Modell zur Etablierung von RARC mit intrakorporaler Harnableitung

Die radikale Zystektomie bleibt eine der komplexen Eingriffe in der Urologie. Sie ist mit einem hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (10-50 % bzw. 1-5%) auch in spezialisierten Zentren assoziiert [9, 10]. Faktoren wie die zahlrei-

chen Operationsschritte, die Harnableitung mit Darmbeteiligung und lange Operationsdauer machen die Umstellung auf die minimalinvasive robotische Zystektomie anspruchsvoll und schränken ihre schnelle Verbreitung ein. Die gewohnten Arbeitsweisen müssen komplett überarbeitet werden. Neue Verfahrensanweisungen müssen etabliert und Trainingsmodule und Ausbildungsprogramme durchlaufen werden. Hospitationen des Teams an Zentren für offene und roboterassistierte Zystektomien und die Durchführung der ersten Eingriffe unter Beteiligung von erfahrenen externen Operateuren sind ebenfalls hilfreich.

Für den Gesamterfolg eines solchen Projekts ist die Bildung eines multimodalen interprofessionellen Behandlungskonzepts von zentraler Bedeutung. Dabei sollen sämtliche Aspekte des Behandlungsablaufes (präoperativ, operativ, postoperativ) betrachtet und interdisziplinär (Urologe, Anästhesist, Intensivmediziner, OP-Personal, Pflegepersonal, Physiotherapeut, Stomatherapeut, Prozessmanager, Ernährungsassistent und Mitarbeiter des Sozialdienstes) aufgearbeitet und aufeinander abgestimmt werden.

Durch die umfangreiche und präzise Vorbereitung verlief die Etablierung in unserem Zentrum unproblematisch. Die Sicherheit und Effektivität des Konzeptes konnte bereits nach den ersten zehn RARCs mit intrakorporaler Harnableitung nachgewiesen werden. Im klinischen Alltag zeigen sich reproduzierbare Vorteile gegenüber dem offenen Vorgehen: geringe perioperative Morbidität und schnellere Rekonvaleszenz.

Fazit

Die RARC mit kompletter intrakorporaler Harnableitung ist technisch komplex, aber sehr gut durchführbar. Trotz initial verlängerter Operationszeit sind geringe perioperative Komplikationsraten und schnellere Rekonvaleszenz Vorteile des roboterassistierten Vorgehens. Langzeit-Follow-up Daten sind noch in der Evaluation, die bisherige Datenlage spricht für mindestens gleichartige onkologische Resultate. Die Funktionalität des da Vinci Systems zur Harnab-

leitungsanlage ist von großer Hilfe und der klassischen Laparoskopie überlegen.

Ein systematisch und gut geplantes Konzept hilft maßgeblich bei der Etablierung eines roboterassistierten Zystektomieprogramms. Ein Fast Track Regime im Rahmen eines multimodalen interprofessionellen Behandlungskonzepts unterstützt den Erfolg. ◀

Literatur:

- [1] Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al. 2005. Cystectomy: technical considerations in male and female patients. EAU Update Series 2005 Sep; 3: 138-146
- [2] Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. 2014. European Association of Urology. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. Eur Urol 65(4): 778-792
- [3] Haber GP, Campbell SC, Colombo JR Jr, et al. 2007. Perioperative outcomes with laparoscopic

radical cystectomy: „pure laparoscopic“ and „open-assisted laparoscopic“ approaches. Urology 70: 910-915

[4] Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. 2003. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. BJU Int. 92(3): 232-236

[5] Wang GJ, Barocas DA, Raman JD, Scherr DS. 2008. Robotic vs open radical cystectomy: prospective comparison of perioperative outcomes and pathological measures of early oncological efficacy. BJU Int 101: 89-93

[6] Collins JW, Tyritzis S, Nyberg T, et al. 2013. Robot-assisted radical cystectomy: Description of an evolved approach to radical cystectomy. Eur Urol 64: 654-663.

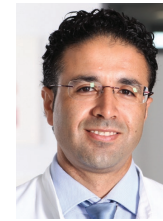
[7] Helleenthal NJ, Hussain A, Andrews PE, et al. 2010. Surgical margin status after robot assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. J Urol 184: 87-91

[8] Smith AB, Raynor M, Amling CL, et al. 2012. Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: Perioperative outcomes and complications in 227 patients. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 22: 17-21

[9] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. 2001. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder

cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 19: 666-675

[10] Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. 2006. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol 24: 305-314.



Dr. med. M. Addali, FEBU,
Leitender Arzt Uro-
Gynäkologie, Klinik für Uro-
logie, Kinderurologie und Uro-
logische Onkologie, Prostata-
zentrum Nordwest, Chefarzt:
Dr. J.H. Witt, St. Antonius-Hos-
pital, Akademisches Lehrkran-
kenhaus der WWU Münster,
48599 Gronau.

Rezidivmuster nach offener und roboterassistierter radikaler Zystektomie bei Blasenkrebs

Die Hauptsäule der Behandlung bei muskelinvasivem und nicht-muskelinvasivem Hochrisiko-Blasenkrebs ist die offene radikale Zystektomie (ORC). Doch in letzter Zeit wird zunehmend auch mit minimalinvasiven Techniken operiert. Dennoch hält sich bei der roboterassistierten radikalen Zystektomie (RARC) Bedenken hinsichtlich beeinträchtigter Überlebensparameter. Diesbezüglich wurden die Rezidivmuster nach ORC und RARC gegenübergestellt.

Von den ORC-Patienten hatten 20 % und von den RARC-Patienten 11 % einen pT4-Tumor, während die pathologischen Stadien T0/Ta/Tis mit 26 % vs. 40 % in der RARC-Kohorte häufiger waren. Die Ungleichheit der Verteilung bei den Tumorstadien spiegelt sich in unterschiedlichen Raten der positiven Schnittränder wider ($p=0,03$).

Die mediane Nachbeobachtung bei Patienten ohne Rezidiv dauerte im ORC-

Arm 30 Monate und im RARC-Arm 23 Monate. Die Rate an rezidivfreiem Überleben unterschied sich bei beiden Gruppen nicht signifikant (Abb.). Bezüglich der Rate lokaler Rezidive nach zwei Jahren bestand zwischen ORC und RARC (23 % vs. 18 %) sowie deren Verteilung keine signifikante Differenz.

Binnen zwei Jahren nach der radikalen Zystektomie unterschieden sich auch die Raten an Fernrezidiven (36 % vs. 29 %) nicht signifikant – bei allerdings deutlich unterschiedlichen Rezidivmustern. Die häufigste Lokalisation von Fernrezidiven innerhalb von zwei Jahren bei ORC und RARC waren Lunge (35 % vs. 33 %), Leber (35 % vs. 23 %) und Knochen (46 % vs. 37 %). Von extrapelvinen Lymphknotenmetastasen waren RARC-Patienten häufiger betroffen als ORC-Patienten (10/43 [23 %] vs. 4/26 [15 %]). Im Einzelnen waren alle Fälle der

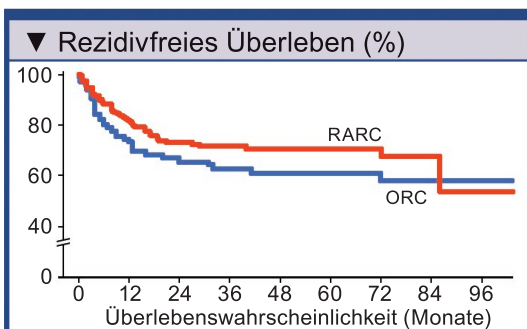
Mit Einschränkungen war die roboterassistierte radikale Zystektomie kein unabhängiger Prädiktor für Rezidive.

Extrapelvine Lymphknotenmetastasen und peritoneale Karzinomatose waren häufiger bei roboterassistierter als offener Operation.

ORC-Gruppe und sieben Fälle der RARC-Gruppe Rezidive im Retroperitonealraum. Bei den RARC-Patienten wurden zudem zwei Rezidive in der Halslymphknotenkette und eines im Mediastinum entdeckt. Zwei von 26 ORC-Patienten mit Fernrezidiv und 9/43 der RARC-Patienten hatten peritoneale Karzinomatose. Ein sekundäres Urothelkarzinom innerhalb von zwei Jahren trat nur bei RARC-Patienten auf (drei im oberen Harntrakt, eins in der Urethra).

In der multivariaten Cox-Analyse mit Korrekturen für Alter, Geschlecht, klinisches Stadium, perioperative Chemotherapie, pathologisches Stadium, Nodalstadium, lymphovaskuläre Invasion und positive Schnittränder war RARC kein unabhängiger Prädiktor für Rezidivierung. Red. ◀

Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, Wu X, et al. 2015. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.003



Behandlungsergebnisse beim Plattenepithelkarzinom der Harnblase

Neben den weitaus vorherrschenden Urothelkarzinomen kommen in der Blase in weniger als 5 % der Fälle auch reine Plattenepithelkarzinome vor. Bei Blasenkarzinomen mit gemischter Histologie sind Urothelkarzinome mit einer squamös differenzierten Komponente am häufigsten. Von einer Arbeitsgruppe der Queen's University (Kingston, Kanada) wurden die Krankheitsergebnisse bei bevölkerungsbasierten Patienten mit Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder gemischtem Karzinom in einer großen Fallserie verglichen.

Aus dem Krebsregister von Ontario wurden 178 Fälle eines Plattenepithelkarzinoms, 325 eines gemischten Karzinoms (ausschließlich Urothelkarzinome mit squamöser Komponente) und 2 884 eines Urothelkarzinoms identifiziert, bei denen zwischen 1994 und 2008 eine Zystektomie vorgenommen worden war.

Frauen waren häufiger von einem Plattenepithelkarzinom (47 %) als von einem Urothelkarzinom (24 %) oder einem gemischten Karzinom (47 %, 24 % bzw. 31 %) betroffen. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und gemischtem Karzinom lag häufiger eine T3/4-Krankheit vor (72 % bzw. 73 %) als bei Patienten mit Urothelkarzinom (61 %). Positive Schnittränder bei der Zystektomie waren bei Plattenepithelkarzinom-Patienten (7 %) signifikant seltener als bei Patienten mit einem Urothelkarzinom (12 %) oder gemischten Karzinomen (14 %).

Die nicht korrigierte 5-Jahresrate an krebspezifischem Überleben (CSS) betrug bei Plattenepithelkarzinomen 38 %, bei gemischtem Karzinom 32 % und bei Urothelkarzinom 38 % (**Abb.**). Für Gesamtüberleben wurden entsprechend 33 %,

Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase kommt es gegenüber Patienten mit Urothelkarzinom gehäuft zu einem beschleunigten Krankheitsverlauf, wodurch die Rate an krebspezifischem Überleben nach zwei Jahren erniedrigt ist, sich aber bis fünf Jahre nach Zystektomie angleicht.

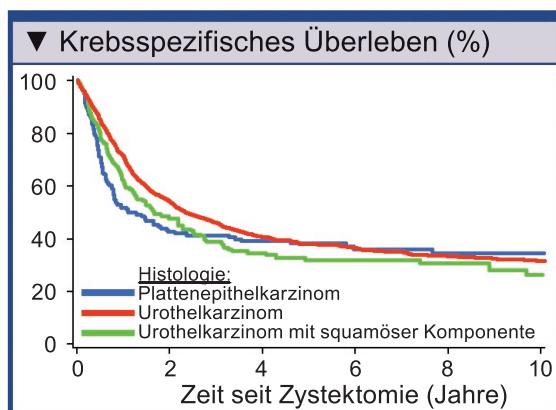
Das krebspezifische Überleben bei Patienten mit einem reinen Plattenepithelkarzinom der Harnblase stand in Verbindung mit Alter, Tumorstadium, lymphovaskulärer Invasion und positiven Schnitträndern.

34 % bzw. 28 % ermittelt. Innerhalb der ersten beiden Jahre nach Zystektomie war das Risiko, am Krebs oder einer anderen Ursache zu versterben, für die Plattenepithelkarzinom-Patienten höher als für Urothelkarzinom-Patienten. Danach flachten die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Plattenepithelkarzinome deutlich ab und kreuzten sich bei fünf Jahren mit den Kurven für Urothelkarzinome.

Zu den Faktoren, die bei Plattenepithelkarzinom-Patienten mit CSS assoziiert sind, gehören Alter >70 Jahre, die T-Kategorie, positive Lymphknoten, lymphovaskuläre Invasion und positive Schnittränder. Dieselben Faktoren mit Ausnahme der lymphovaskulären Invasion standen bei Plattenepithelkarzinomen auch mit OS signifikant im Zusammenhang.

Red. ◀

Anzeige



Izard JP, Siemens DR, Mackillop WJ, et al. 2015. Outcomes of squamous histology in bladder cancer: A population-based study. Urol Oncol <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.06.011>

Wie entsteht eine bösartige Form des Hodenkrebses?

Bestimmte Arten von Hodentumoren können sich von einer relativ gutartigen in eine aggressivere Form umwandeln. Dazu reicht es aus, wenn sie mit Zellen außerhalb des Hodens in Kontakt treten. Das konnten Forscher der Universität Bonn zusammen mit spanischen Kollegen in einer umfangreichen Studie zeigen.

Die Wissenschaftler injizierten menschliche Seminomzellen in Mäuse. Im Flankengewebe der Maus verwandelten sich diese Zellen binnen weniger Wochen zu einem Embryonalen Karzinom. Embryonale Karzinome wachsen sehr aggressiv und schnell. Transplantierten die Forscher die Seminomzellen dagegen in den Mäusehoden, behielten die Zellen ihren ursprünglichen Charakter bei.

Die meisten Hodentumoren entstehen aus bestimmten unreifen Zellen, den primordialen Keimzellen. Im Prinzip sind das Vorläufer der Spermien, die aber in einem sehr frühen Entwicklungszustand stehen geblieben sind. Sie sind daher noch nicht auf eine Karriere als Spermium festgelegt, sondern können sich noch in unterschiedliche Gewebetypen entwickeln und leider auch zu Tumorgewebe entarten.

Tumor im Winterschlaf

Diese so genannten CIS-Zellen (Carcinoma in situ) liegen über viele Jahre im Hoden im „Winterschlaf“. Vermutlich in der Pubertät vermehren sich CIS-Zellen. Dabei entsteht

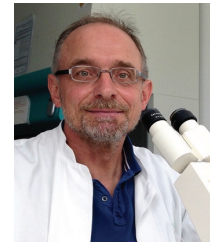
ein Seminom – oder eben ein Embryonales Karzinom.

Kontakt zu Nicht-Hodenzellen macht Tumor aggressiv

Bislang vermutete man, dass es in den CIS-Zellen zu zusätzlichen Mutationen kommen muss, damit sie sich zu einem Embryonalen Karzinom entwickeln. „Wir konnten nun aber zeigen, dass dazu der Kontakt zu Zellen außerhalb des Hodens ausreicht“, erklärt Prof. Dr. Hubert Schorle vom Institut für Pathologie der Universität Bonn.

Der Unterschied zwischen Seminom- und Embryonalen Karzinomzellen liegt in den Karrierewegen, die ihnen offen stehen. Zwar sind beide Zelltypen im Prinzip noch nicht auf eine bestimmte Entwicklung festgelegt, in Seminomzellen werden aber zelleigene Regulatoren dieser Freiheit Zügel angelegt. Verantwortlich dafür ist der so genannte BMP-Signalweg, der in ihnen aktiv ist.

„Körperzellen außerhalb des Hodens sind in der Lage, diesen BMP-Weg zu hemmen“, sagt Schorle. „Dadurch werden andere Regulatoren ausgeschüttet, die die Seminomzellen gewissermaßen entfesseln.“ So verwandelt sich das Seminom in ein Embryonales Karzinom. Dieses ist in der Lage, sich in ganz unterschiedliche Gewebetypen zu differenzieren. Embryonale Karzinome enthalten daher oft nebeneinander Muskelgewebe, Nervenzellen und sogar Zahngewebe.



Prof. Dr. Hubert Schorle, Institut für Pathologie, Universität Bonn.

Schnelle Therapie wichtig

Wenn Seminomzellen heranwachsen, durchbrechen sie irgendwann die Wand der Hodenkanälchen. Sie kommen dann fast zwangsläufig mit Körperzellen in Kontakt, die den BMP-Weg hemmen und damit eine gefährliche Entwicklung einleiten können. Auch daher ist es wichtig, Hodentumore frühzeitig zu therapieren, betont Schorle.

Die Ergebnisse der Studie berühren nicht nur die Krebsforschung. Stammzellforscher versuchen seit einiger Zeit, gezielt Zelltypen ineinander umzuwandeln, um so zum Beispiel Ersatzgewebe zu züchten. Auch für sie dürften die beschriebenen Mechanismen und Erkenntnisse von Interesse sein. ◀

Kontakt: Prof. Dr. Hubert Schorle, Institut für Pathologie, Universität Bonn.

Nettersheim D, Jostes S, Sharma R, et al. 2015. BMP inhibition in seminomas initiates acquisition of pluripotency via NODAL signaling resulting in reprogramming to an embryonal carcinoma; PLOS Genetics; DOI: 10.1371/journal.pgen.1005415

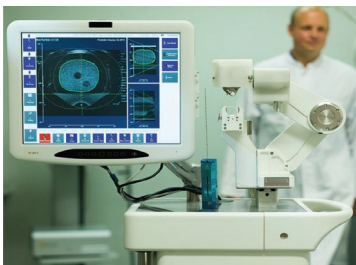
Mit dem Biopsie-Roboter lässt sich ein Prostatakarzinom präziser diagnostizieren

Krebs sofort operieren oder vorerst abwarten?

Um die Prostata genauer darstellen zu können und Tumore dort besser zu diagnostizieren, werden am Universitätsklinikum

Tübingen Ultraschall-Bilder und Aufnahmen aus dem Magnetresonanztomo-

graphen digital verschmolzen und eine Spezial-Software errechnet aus den beiden Datensätzen hoch präzise Darstellungen. Diese dreidimensionalen Bilder werden dazu genutzt, das Raster für die Biopsie-Nadeln absolut exakt einzuhalten. Das funktioniert dank der Unterstützung des Roboters sogar millimetergenau. Auf diesem Weg erhalten die Ärzte ganz exakte, aussagekräftige Untersuchungsergebnisse und eine deutlich verbesserte Grundlage für die Entscheidung, Krebs-Patienten sofort zu operieren oder vorerst abzuwarten.



Die Tübinger Ärzte führen diese Untersuchung nicht wie es bislang üblich war vom Enddarm aus durch. Vom Damm aus können einige Regionen der Prostata besser erreicht werden und der Zugang ist besser steril zu halten. Man braucht nur zwei winzige Einstich-Öffnungen. Indem der Winkel der Nadel variiert wird, arbeiten die Ärzte genau im vorgesehenen Such-Raster, während der Roboter assistiert.

„Mit dieser Technik können wir Prostatakrebs deutlich besser diagnostizieren und die Patienten verlässlicher beraten“, sagt Dr. Stephan Kruck, Oberarzt aus der Urologischen Klinik Tübingen, der das Verfahren gemeinsam mit dem Radiologen Dr. Sascha Kaufmann vorangebracht hat. ▶

Universitätsklinikum Tübingen

Febuxostat 120 mg: Jetzt auch zur Prophylaxe und Therapie der Hyperurikämie beim Tumorlyse-Syndrom zugelassen

Effektive Harnsäuresenkung bei verschiedenen Erkrankungen

Febuxostat (Adenuric®) ist bereits seit 2008 zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen zugelassen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben [1]. Seine gute Wirksamkeit in dieser Indikation belegt auch eine Studie [2], die Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Febuxostat im Praxisalltag bei fast 5 600 Gichtpatienten aus 1 690 deutschen Praxen untersuchte.

Betrug der durchschnittliche Harnsäurewert zu Studienbeginn noch 8,9 mg/dl (534 µmol/l), war er nach vierwöchiger Behandlung mit Febuxostat bei zwei Drittel der Patienten im Schnitt auf 6,2 mg/dl (372 µmol/l) gesunken. Als Grund für die Wahl von Febuxostat (80/120 mg) als Therapeutikum gaben 75,1 % der Ärzte eine ungenügende Wirksamkeit des vorherigen Medikaments – überwiegend Allopurinol – an [2]. Hinzu kommt, dass unter Febuxostat keine Dosisreduktion bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktions Einschränkung notwendig ist [1].

TLS als weitere zugelassene Indikation von Febuxostat 120 mg

Seit April 2015 ist der Wirkstoff auch zur Vorbeugung und Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignomen und einem mittleren

bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) zugelassen, die sich einer Chemotherapie unterziehen [1].

Beim TLS kommt es durch den raschen Zerfall von Krebszellen im Rahmen einer onkologischen Therapie zu akuten metabolischen Störungen [3]. Betroffen sind meist Patienten mit großvolumigen, aggressiven hämatologischen Tumoren, wie Non-Hodgkin-Lymphomen oder akuten Leukämien, bei denen es durch die Freisetzung der Elektrolyte zu Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und Hypokalzämie mit entsprechenden Folgen kommen kann. Zudem kann sich Kalziumphosphat in der Niere ablagern und zum akuten Nierenversagen führen [3].

Von noch größerer Bedeutung für die Nierenfunktion ist jedoch die Umwandlung der freigesetzten Purinnukleinsäuren zu Harnsäure, die durch die Xanthinoxidase katalysiert wird. Bei zu hohen Serum-Harnsäurewerten können sich Harnsäurekristalle in den renalen Tubuli bilden und die Filtrationsleistung mindern [4].

Um die Entwicklung eines akuten Nierenversagens zu verhindern, sollten Patienten mit einem mittleren bis hohen TLS-Risiko prophylaktisch eine harnsäuresenkende Therapie, z.B. mit Xanthinoxidaseinhibitoren erhalten [3, 4]. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Nierenfunktion bereits vor Therapiebeginn beeinträchtigt ist, was die Gefahr

für ein TLS aufgrund der geringeren Exkretionsmenge deutlich erhöht [3].

Auch beim TLS: Febuxostat bezüglich Harnsäuresenkung überlegen

Wie die Studie von Spina et al. [5] belegt, ermöglicht Febuxostat 120 mg beim TLS im Vergleich zu dem bisher verfügbaren Allopurinol (200, 300 oder 600 mg, nach Wahl des Arztes) zwischen den Behandlungstagen 1-8 eine signifikant stärkere Reduktion der Serumharnsäure um 28 % (514 vs. 708 mgxh/dl; $p < 0,0001$). Da Febuxostat in deutlich geringerem Maß renal eliminiert wird als Allopurinol [6], kann es im Vergleich zu diesem auch bei leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz ohne Dosisreduktion eingesetzt werden. Dies macht es insbesondere bei diesem Patientenkontext zu einer wichtigen Therapieoption in der Prophylaxe des TLS.

Quellen:

- [1] Fachinformation Adenuric®
- [2] Tausche AK, et al. 2014. Int J Rheumatol. doi: 10.1155/2014/123105. Epub 2014 Sep 3.
- [3] Howard M, et al. 2011. N Engl J Med. 364 (19): 1844-1854.
- [4] Wilson FP, et al. 2014. Adv Chronic Kidney Dis. 21(1):18-26.
- [5] Spina M, et al. 2015. Under publication, accepted by Annals of Oncology, first published online July 27, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv317
- [6] Fachinformation Allopurinol, Stand: Oktober 2013.

Adenuric® 80 mg Filmtabletten; Adenuric® 120 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Febuxostat. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält: Febuxostat 80 mg bzw. 120 mg. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid-Hydrat. Filmüberzug: Opadry II gelb, 85F42129 enthält: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschl. eines anamnestisch bekannten od. aktuell vorliegenden Gichtknotens u./od. einer Gichtarthritis) bei Erwachsenen. Adenuric® 120 mg zusätzl.: Vorbeugung u. Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom unterziehen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. Febuxostat od. einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: akute Gichtanfälle, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Leberfunktionsstörungen, Hautausschlag, Ödem. Gelegentlich: Thyreotropin im Blut erhöht, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, verminderter Appetit, Gewichtszu-

nahme, verminderte Libido, Schlaflosigkeit, Schwindel, Parästhesie, Hemiparese, Somnolenz, Geschmacksveränderung, Hypoästhesie, Hyposmie, Vorhofflimmern, Palpitationen, EKG-anomal, Hypertonie, Flush, Hitzewallungen, Dyspnoe, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Husten, Bauchschmerzen, aufgetriebener Bauch, gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Verstopfung, hohe Stuhlfrequenz, Flatulenz, gastrointestinale Beschwerden, Cholelithiasis, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, Hautverfärbungen, Hautläsion, Petechien, fleckiger, makulo-papulöser oder papulöser Ausschlag, Arthralgie, Arthritis, Myalgie, Schmerzen des Stütz- und Halteapparates, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelspannung, Bursitis, Nierenversagen, Nephrolithiasis, Hämaturie, Pollakisurie, Proteinurie, erektile Dysfunktion, Abgeschlagenheit, Brustkorbschmerz/-beschwerden, erhöhte Blutwerte (Amylase, Kreatin, Kreatinin, Harnstoff, Triglyzeride, Cholesterin, Laktatdehydrogenase, Kalium), erniedrigte Blutwerte (Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Hämoglobin, Hämatokrit). Selten: Panzytopenie, Thrombozytopenie, anaphylakt. Rkt., Arzneimittelüberempfindlichkeit, verschwommenes Sehen, Gewichtsabnahme, gesteigerter Appetit, Anorexie, Nervosität, Tinnitus, Pankreatitis, Mundulzeration,

Hepatitis, Ikterus, Leberschädigung, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und system. Symptomen, generalisierter Hautausschlag (schwerwiegend), Erythem, schuppiger, follikulärer, blasiger oder pustulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, roter konfluierender od. masernförmiger Ausschlag, Alopezie, Hyperhidrose, Rhabdomyolyse, Gelenksteife, muskuloskelettale Steifigkeit, tubulo-interstitielle Nephritis, Harndrang, Durst, erhöhter Blutzucker, verlängerte aPTT, erniedrigte Erythrozytenzahl, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut. Adenuric® 120 mg zusätzl.: Gelegentlich: Linksschenkelblock, Sinustachykardie, Blutung. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation, deren Aufmerksamkeit empfohlen wird.

Pharmazeutischer Unternehmer: MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A. Örtlicher Vertreter in Deutschland: BERLIN-CHEMIE AG, 12489 Berlin

Adenuric® ist eine eingetragene Handelsmarke von Teijin Limited, Tokio, Japan (Stand: 04.15)

Vergleich der Blasen- und Schmerzsymptome bei IC/BPS und CP/CPPS

Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS) und chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom (CP/CPPS) sind Syndrome, die hauptsächlich durch chronische Schmerzen im Becken und Urogenitalbereich wie auch Blasensymptome definiert sind. Allerdings konnte bei keinem der Syndrome eine eindeutige organspezifische Krankheit ermittelt werden. Während IC/BPS traditionell als weitaus überwiegend Frauen betreffend gilt, und bei Männern mit ähnlichen Symptomen im urogenitalen Bereich zumeist ein CP/CPPS in Betracht gezogen wird, weisen neuere Erkenntnisse darauf hin, dass auch bei Männern häufiger ein IC/BPS vorliegt. Aktuell wurden bei den Teilnehmern der Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP)-Kohorte die Baseline-Symptome bei Männern und Frauen direkt verglichen.

Das MAPP Research Network ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, in der urologische, chronische Beckenschmerzserkrankungen fachübergreifend erforscht werden. Bei der Rekrutierung mussten Patientinnen und Patienten mit IC/BPS sowie Männer mit CP/CPPS im letzten halben Jahr während dreier Monate die meiste Zeit typische Symptome verspürt haben. Die Charakteristika der Symptome wurden von den Patienten auf Fragebögen angegeben.

Bei Frauen und Männern wurden anhand der Instrumente zur Bestimmung der

Schmerzintensität (Lickert-Schmerzskala, urogenitaler Schmerzindex) vergleichbar hohe Scores ermittelt. Schmerzen im Bereich der Scham und der Blase verursachten bei Frauen (58 %) im Vergleich zu Männern (34 %) den höchsten Leidensdruck. Die Angaben zu den unangenehmsten Symptomen waren bei Männern stärker diversifiziert. An zweiter Stelle rangierten perineale Symptome mit 23 %. Blasen-orientierte Speichersymptome wie Drang, Miktionshäufigkeit und Nykturie wurden vermehrt von Frauen berichtet. Nur schwacher Harnstrahl und Pressen, um die Blase zu ent-

Während bei beiden Geschlechtern ähnlich hohe Schmerzintensitäten auftraten, sind Blasensymptome (Drang, suprapubische Schmerzen, Häufigkeit) bei Frauen häufiger.

Aufgrund ihres sich weitgehend überlagernden Symptomprofils lassen sich IC/BPS und CP/CPPS als ein urologisches chronisches Beckenschmerzsyndrom (UCPPS) auffassen. Zahlreiche Übereinstimmungen zwischen UCPPS bei Frauen und Männern können als Beweis dafür interpretiert werden, dass die Symptome bei zahlreichen Männern mit UCPPS die Kriterien des IC/BPS erfüllen, zumal keine klaren Kriterien existieren, anhand derer zwischen IC/BPS und CP/CPPS unterschieden werden kann.

leeren, traten bei Männern ebenfalls in den Vordergrund. *Red. ◀*

Clemens JQ, Clauw DJ, Kreder K, et al. 2015. Comparison of baseline urological symptoms in men and women in the MAPP research cohort. *J Urol* 193: 1554-1558.

Blasenentzündung: Wenn Bakterien die Angel auswerfen

Wie gelingt es Bakterien, die Innenwand einer Harnblase zu besiedeln? Der Berliner Forscher Adam Lange hat herausgefunden, dass die *Escherichia coli*-Bakterien dank feiner Fortsätze (Pili) gezielt an die menschliche Schleimhaut anheften können.

Jede zweite Frau erkrankt mindestens einmal in ihrem Leben an einer Blasenentzündung. Besonders quälend sind ständig wiederkehrende Infektionen. Dabei verfügt der Körper eigentlich über eine schlichte, aber effektive Abwehrmaßnahme: Geraten Bakterien in den Harntrakt, werden die Eindringlinge mit dem Urin wieder herausgespült. In manchen Fällen aber gelingt es ihnen, an der Innenwand der Blase Halt zu finden: So wie Moos in einem reißenden Fluss gedeihen kann, besiedeln die Einzeller dann die Schleimhäute der Harnwege – mit schmerzhaften Folgen.

Harnwegsinfekte werden überwiegend von normalerweise im menschlichen Darm lebenden *E. coli* verursacht, die auf ihrer Oberfläche mit Hunderten feinsten Pili bestückt sind. „Man kann sich jeden einzelnen Pilus wie eine Angelleine vorstellen“, sagt Lange. „Die Leine ist fest und zugleich flexibel. An ihrem Ende sitzt ein weiterer Eiweißbaustein, der sich wie ein Angelhaken spezifisch an bestimmte Moleküle der menschlichen Schleimhaut anheftet.“ Lange untersuchte mit seiner Gruppe den Pilus vom Typ 1, durch den sich Darmbakterien an der Blaseninnenwand festsetzen. Er ist aus rund 3 000 identischen Eiweißbausteinen aufgebaut, die perfekt ineinander passen und sich zu einer gewundenen Helix aneinanderlagern.

Die Analyse eines solch komplexen Gebildes ist für Strukturbiologen eine Herausforderung, da der Molekülkomplex weder aus-

kristallisiert noch löslich ist. Lange ging das Problem daher mit einer Kombination dreier Methoden an. Mit Elektronenmikroskopie wurde der Aufbau eines Pilus grob ersichtlich; mittels Kernspinresonanz (NMR) konnte die atomare Struktur der einzelnen Eiweißbausteine ermittelt werden. Zudem setzte er auch die Methode der Festkörper-NMR ein, mit der sich unlösliche Proteinaggregate analysieren lassen.

Je genauer Krankheitserreger bis ins atomare Detail verstanden und ihre Schlüsselstrukturen aufgeklärt werden, desto eher wird es gelingen, neue Wirkstoffe zu finden, die gezielt Infektionsmechanismen blockieren. *◀*

Text: Birgit Herden

Habenstein B, Loquet A, Hwang S, et al. 2015. Hybrid Structure of the Type 1 Pilus of Uropathogenic *E. coli* *Angew Chem Int Ed Engl.* Aug 12 doi: 10.1002/anie.201505065 [Epub ahead of print].

Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie, Berlin.

Active Surveillance bei nicht-obstruierenden, asymptomatischen Nierensteinen

Es ist davon auszugehen, dass die Entdeckung nicht-obstruierender, asymptomatischer Nierensteine bei steigender Anwendung bildgebender Verfahren als Zufallsbefund im Zunehmen begriffen ist. Der Spontanverlauf nicht-obstruierender, asymptomatischer Nierensteine bei Patienten, deren Steine unter aktiver Überwachung standen, wurde retrospektiv dokumentiert und nach prädiktiven Faktoren für steinbezogene Ereignisse untersucht.

Krankenakten von Patienten mit nicht-obstruierenden, asymptomatischen Nierensteinen, die sich für Active Surveillance entschieden hatten, wurden retrospektiv ausgewertet.

Insgesamt wurden 160 Steine mit einer durchschnittlichen Größe von $7,0 \pm 4,2$ mm bei 60 Patienten und 50 Patientinnen identifiziert.

Das Follow-up betrug 40,6 (7–86) Monate. In dieser Zeit verursachten 45 Steine (28 %) Symptome, während es bei 115 Steinen (72 %) zu keiner Kolik kam. Bei drei Steinen kam es zu einer schmerzlosen stummen Hydronephrose, die auf

Obstruktion hindeuteten. In diesen Fällen konnte aufgrund regelmäßiger bildgebender Kontrollen rechtzeitig operiert und der Nierenverlust verhindert werden. In 27 Fällen musste der Stein aufgrund von Koliken oder symptomatischer Obstruktion operativ entfernt werden.

Steine in den unteren Harnpolen erforderten deutlich seltener eine chirurgische Intervention und es kam seltener zum Spontanabgang als bei nicht im unteren Nierenpol lokalisierten Steinen (24,3 % vs. 40,6 % bzw. 2,9 % vs. 14,5 %). Die Lokalisation des Steins erwies sich als alleiniger signifikanter Prädiktor für spontane Passage

Unter Active Surveillance blieben Patienten mit asymptomatischen, nicht-obstruierenden Nierensteinen während eines Follow-up von mehr als drei Jahren überwiegend symptomlos.

Für asymptomatische Nierenkelchsteine wird von der EAU in einer Grad-C-Empfehlung die Active Surveillance mit jährlichem Follow-up der Symptome und des Steinstatus als Therapieoption für 2-3 Jahre sanktioniert. Danach sollte die Intervention in Betracht gezogen werden. Die Vorgehensweise kann mit erhöhtem Risiko für erforderliche invasivere Eingriffe verbunden sein.

oder die Entwicklung von interventionsbedürftigen Symptomen. *Red.* ◀

Dropkin BM, Moses RA, Sharma D, Pais Jr VM, 2015. The natural history of nonobstructing asymptomatic renal stones managed with active surveillance. J Urol 193:1265-1269.

Anzeige

Zur Auskunftspflicht der Klinik über die Privatschrift von Klinikärzten

Mit Urteil vom 20.01.2015 (VI ZR 137/14) hatte der BGH über die Auskunftspflicht des Klinikträgers über die Privatschrift eines bei der Klinik angestellten Arztes zu befinden. Im Ergebnis hat er sie verneint.

Einleitung

Im zugrunde liegenden Fall hat der Kläger, ein ehemaliger Patient, einen Klinikträger auf Schadensersatz in Anspruch genommen. Im Rahmen dieses Haftungsprozesses verlangte der Kläger darüber hinaus Auskunft über die Privatschrift eines bei der Beklagten beschäftigten Arztes. Der BGH hat einen solchen Auskunftsanspruch abgelehnt, weil dafür weder ein prozessuales Bedürfnis noch ein materiell-rechtlicher Grund besteht. Des Weiteren sieht er noch datenschutzrechtliche Bedenken.

Rechtsgrundlage für Auskunftsanspruch

Zunächst äußert sich der BGH allgemein zu den Voraussetzungen eines Auskunftsanspruchs und führt hierzu aus, „dass nach dem Grundsatz von Treu und Glauben (§ 242 BGB) eine Auskunftspflicht bei jedem Rechtsverhältnis besteht, dessen Wesen es mit sich bringt, dass der Berechtigte in entschuldbarer Weise über Bestehen oder Umfang seines Rechts im Ungewissen ist, er sich die zur Vorbereitung und Durchsetzung seines Anspruchs notwendigen Auskünfte nicht in zumutbarer Weise selbst beschaffen kann und der Verpflichtete unschwer, d.h. ohne unbillig belastet zu sein, die zur Beseitigung dieser Ungewissheit erforderlichen Auskünfte zu geben vermag [...] Grund für das Bestehen einer Aus-

kunftspflicht ist nämlich, dass es der Partei generell nahezu unmöglich ist, an notwendige Informationen zu gelangen, die sie zur Sachverhaltserforschung oder zur Geltendmachung von Ansprüchen benötigt. Dahinter steht der Gedanke der prozessualen Chancengleichheit.“

Erfordernis der Klagezustellung

Nachdem er sich allgemein über die Anforderungen für eine Auskunftspflicht ausgelassen hat, wendet sich der BGH dem konkreten Streitfall zu und kommt zu dem Schluss, dass die begehrte Auskunft bezüglich der Privatschrift von Klinikärzten zur Verfolgung von Ansprüchen aus der ärztlichen Behandlung nicht erforderlich ist.

„Zwar hat der Patient gegenüber Arzt und Krankenhaus grundsätzlich auch außerhalb eines Rechtsstreits Anspruch auf Einsicht in die ihn betreffenden Krankenunterlagen, soweit sie Aufzeichnungen über objektive physische Befunde und Berichte über Behandlungsmaßnahmen (Medikation, Operation etc.) betreffen [...]. Insofern weist das Berufungsgericht zutreffend auf die Regelung der Einsichtnahme in die Patientenakte in § 630g BGB hin. Dieser Anspruch ergibt sich aus dem durch grundrechtliche Wertungen geprägten Selbstbestimmungsrecht und der personalen Würde des Patienten, die es verbieten, ihm im Rahmen der Behandlung die Rolle eines bloßen Objekts zuzuweisen [...]. Der erkennende Senat hat es auch für rechtlich bedenklich gehalten, dass einem Patienten nicht mitgeteilt worden ist, wer sein Operateur war und sich der betreffende Arzt weder vor noch nach der Operation mit dem Patienten in Verbindung gesetzt

hat [...]. Eine solche Auskunft steht dem Patienten zu. Der Klinikträger ist deshalb grundsätzlich gehalten, dem Patienten den Namen des ihn behandelnden Arztes mitzuteilen.

Darum geht es im Streitfall allerdings nicht. Der vom Kläger geltend gemachte Anspruch richtet sich nicht auf die Einsicht in seine Behandlungsunterlagen. Auch hat die Beklagte dem Kläger die Namen der ihn behandelnden Ärzte bereits mitgeteilt. Die darüber hinaus verlangte Mitteilung der Privatadresse des Arztes ist für den Kläger zur Verfolgung seiner Ansprüche nicht erforderlich. [...]

Zur Führung des bereits rechtshängigen Prozesses bedarf der Kläger der Privatschrift nicht. Zwar ist die Angabe einer ladungsfähigen Anschrift des Beklagten in der Klage notwendig, weil sonst die Zustellung der Klageschrift und damit die Begründung eines Prozessrechtsverhältnisses nicht möglich wäre. Dieses Erfordernis begründet jedoch keine Verpflichtung, zwingend die Wohnanschrift des Beklagten anzugeben [...]. Die Angabe einer ladungsfähigen Anschrift des Beklagten muss vornehmlich darauf gerichtet sein, eine Übergabe der Klageschrift an den Zustellungsempfänger selbst zu ermöglichen, weil die Zustellung grundsätzlich durch persönliche Übergabe des zuzustellenden Schriftstücks an den Empfänger zu erfolgen hat [...]. Hierfür genügt in geeigneten Fällen die Angabe der Arbeitsstelle. Dies gilt im Streitfall umso mehr, als beklagte Krankenhausärzte in Arzthaftungsprozessen erfahrungsgemäß vielfach mit ihrer Klinikanschrift bezeichnet werden, ohne dass ersichtlich wäre, dass dies – etwa im Rahmen von Zustellungen – zu relevanten Schwierigkeiten geführt hätte.“

Damit kommt der BGH aus prozessualen Überlegungen zu dem Schluss, dass eine Auskunftspflicht des Klinikträgers über die Privatanschrift angestellter Klinikärzte nicht besteht.

Datenschutzrechtliche Bedenken

Dartüber hinaus macht er noch datenschutzrechtliche Bedenken nach dem Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) aus. Diesbezüglich „steht ferner die datenschutzrechtliche Vorschrift des § 32 Abs. 1 Satz 1 BDSG der Auskunftserteilung entgegen. [...] Die Regelung in § 32 Abs. 1 Satz 1 BDSG gestattet dem Arbeitgeber die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von Daten für Zwecke des Beschäftigungsverhältnisses. Von § 32 BDSG werden alle in einem abhängigen Beschäftigungsverhältnis stehenden Personen erfasst, so auch der bei der Beklagten angestellte Arzt (§ 3 Abs. 11 Nr. 1 BDSG). Zweifellos handelt es sich bei der Privatadresse des beschäftigten Arztes um eine Einzelangabe über persönliche Verhältnisse einer bestimmten Person und mithin um personenbezogene Daten im Sinne des § 3 Abs. 1 BDSG [...]. Nach § 3 Abs. 4 Satz 2 Nr. 3a BDSG ist das Übermitteln gespeicherter Daten in der Weise, dass die Daten an einen Dritten weitergegeben werden, ein Verarbeiten von Daten ungeachtet der dabei angewendeten Verfahren. Dem Auskunftsanspruch gegen die Beklagte steht daher grundsätzlich das Verbot mit Erlaubnisvorbehalt in § 4 Abs. 1 BDSG entgegen. Eine den Erfordernissen des § 4a Abs. 1 BDSG entsprechende Einwilligung des beschäftigten Arztes in die Weitergabe seiner Privatadresse macht der Kläger selbst nicht geltend.

Zwar war die Beklagte als Arbeitgeberin des beschäftigten Arztes berechtigt, die private Wohnanschrift des Beschäftigten zu erheben, um die ordnungsgemäße Durchführung des Beschäftigungsverhältnisses sicherzustellen. Der Arbeitgeber ist aber grundsätzlich nicht berechtigt, die personenbezogenen Daten, die für Zwecke des Beschäftigungsverhältnisses erhoben worden sind, an Dritte (vgl. § 3 Abs. 8 Satz 2 BDSG) weiterzuleiten. Eine Weiterleitung dieser privaten Kommunikationsdaten an Dritte bedarf vielmehr mangels der Einwilligung des Betroffenen der besonderen Gestattung durch eine Rechtsvorschrift (§ 4 Abs. 1 BDSG). Eine derartige Gestattung liegt hier nicht vor.

Da die Daten für die Zwecke des Beschäftigungsverhältnisses erhoben worden sind, ist vielmehr die Übermittlung an Dritte nach dem für den Datenschutz geltenden Zweckbindungsgebot grundsätzlich als zweckfremde Verwendung ausgeschlossen. Sie ist nur ausnahmsweise unter den Voraussetzungen des § 28 Abs. 2 Nr. 2a BDSG zulässig [...]. § 28 Abs. 2 BDSG erlaubt unter anderem die Übermittlung oder Nutzung der Daten für einen anderen als den ursprünglich die Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung rechtfertigenden Zweck, wenn es das berechtigte Interesse eines Dritten erfordert [...]. Ein solches berechtigtes Interesse wäre beim Auskunftsanspruch eines Dritten anzunehmen, der im konkreten Fall aber gerade nicht gegeben ist.

Fazit

Damit kann zum Fazit geschritten werden: Das Urteil des BGH vom 20.01.2015 (VI ZR 137/14) stärkt die

Persönlichkeitsrechte von Ärzten und setzt damit einen Weg fort, der bereits mit der Entscheidung zu Arztbewertungsportalen eingeschlagen wurde (vgl. dazu Krüger, urologen.info 2014, 198). Inhaltlich ist das Urteil zu begrüßen. Ein Grund dafür, dass Patienten die Privatanschrift von angestellten Klinikärzten erfahren, ist nicht erkennbar. Dies mag anders gewesen sein, als man Schmerzensgeld lediglich persönlich von den behandelnden Ärzten selbst verlangen konnte. Seit über zehn Jahren kann man aber Klinikträger diesbezüglich ebenfalls in Anspruch nehmen. Dass man angestellte Ärzte neben der Klinik verklagt, ist dabei zwar durchaus legitim, etwa für den Fall einer möglichen Insolvenz des privaten Klinikträgers. Dies ist aber unproblematisch möglich, weil die Zustellung der Klage an die Ärzte insofern über die Klinik erfolgen kann. Damit bestehen weder materiell-rechtliche Gründe noch prozessuale Erfordernisse für eine Auskunftspflicht des Klinikträgers über die Privatanschrift angestellter Klinikärzte. Dafür spricht schlussendlich noch die arbeitsrechtliche Fürsorgepflicht, die Arbeitgebern im Verhältnis zu Arbeitnehmern obliegt und damit der Klinik gegenüber Klinikärzten. Deren Persönlichkeitsrechte hat der BGH in seiner Entscheidung gestärkt. ◀

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

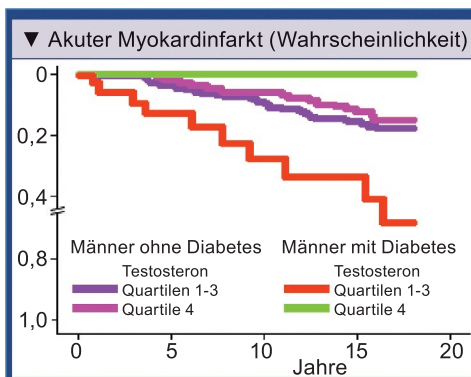
RA Prof. Dr. iur.
Matthias Krüger,
Juristische Fakultät der
Universität München,
E-Mail: matthias.krueger@
jura.uni-muenchen.de



Serum-Testosteron als Prädiktor für akuten Myokardinfarkt bei Diabetikern

Bei älteren Männern ist ein Zusammenhang zwischen niedrigem Serum-Testosteron und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität ermittelt worden. Das hat insbesondere für Männer mit Diabetes mellitus (DM) Bedeutung, da sich bei ihnen aufgrund des gestörten Glukosemetabolismus häufig frühzeitig atherosklerotische Gefäßschäden einstellen. Bei Männern und Frauen mit und ohne DM Typ 2 wurde die Assoziation zwischen endogenem Testosteron und der Inzidenz akuter Myokardinfarkte analysiert.

In der Zeit 1993-94 wurden bei 1 109 Männern und Frauen im Alter ≥ 40 Jahren Baseline-Hormonbestimmungen durchgeführt. Danach eingetretene akute Myokardinfarkte wurden für den Zeitraum bis 2011 identifiziert.



Unter den Männern hatten 10 % und bei den Frauen 7,5 % einen DM Typ 2. In diesem Teilnehmerkreis lagen ein höherer Blutdruck, ein größerer Body Mass Index und größeres Taille-Hüft-Verhältnis vor. Männer mit DM hatten zu Baseline niedrigere Testosteronspiegel als Männer ohne DM. Bezüglich des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) wurden keine Unterschiede registriert.

Während der Nachbeobachtungsdauer von $14,1 \pm 5,3$ Jahren ereigneten sich im Gesamtkollektiv 74 akute Myokardinfarkte bei Männern und 58 bei den Frauen. Bei den Teilnehmern ohne DM betrug die Ereignisrate pro 1000 Personenjahre für Männer 10,3 und für Frauen 6,9. Bei Diabetikern waren es entsprechend 13,8 bzw. 13,3. Für Männer ergaben Kaplan-Meier-Kurven

Bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 ist niedriges Serum-Testosteron ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für akuten Myokardinfarkt.

Testosteronbestimmungen bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 könnten dazu beitragen, das kardiovaskuläre Risiko der Patienten zu ermessen.

für die höchste Quartile des Testosterons gegenüber den drei niedrigeren Quartilen keine signifikant unterschiedliche Rate an akuten Myokardinfarkten, während bei Diabetikern die Rate an akuten Myokardinfarkten in den drei unteren Quartilen signifikant erhöht war (Abb.).

Für Frauen wurde tendenziell eine ähnliche Assoziation zwischen Testosteron und dem Risiko für akuten Myokardinfarkt ermittelt, deren Ergebnisse allerdings weitgehend statistische Signifikanz verfehlten.

Red. ◀

Daka B, Langer RD, Larsson CA, et al. 2015. Low concentrations of serum testosterone predict acute myocardial infarction in men with type 2 diabetes mellitus. BMC Endocr Disord 15:35.

Sank seit Ende der 1990er Jahre die Rate an ED nach radikaler Prostatektomie?

Erektile Dysfunktion (ED) ist trotz verfeinerter operativer Techniken und nervschonender Verfahren eine häufig auftretende Komplikation nach radikaler Prostatektomie (RP). Die hierzu aus verschiedenen Studien und Metaanalysen veröffentlichten Angaben schwanken innerhalb exorbitant weiter Grenzen. Aktuell wurden anhand der Kontroll-Arme aus randomisierten, kontrollierten Studien analysiert, ob sich die Rate potenter Männer nach RP im Laufe der Jahre erhöht hat.

Anhand von Datenbanken wurden prospektiv randomisierte Studien identifiziert, in denen die erektile Funktion der Patienten ohne präoperative ED nach nerverhaltender RP anhand der Sexual Encounter Profile (SEP)-Frage 3 (ausreichende Erektionsdauer für erfolgreichen Geschlechtsverkehr) und/oder dem International Index of Erectile Function Score für die erektile Domäne (IIEF-EF) bewertet worden war.

Die Suche erbrachte elf kontrollierte Studien aus den Jahren 1997 bis 2014. In sechs Prüfungen wurde im Kontroll-

arm Placebo gegeben und in fünf Studien wurde im Kontrollarm lediglich beobachtet. In den jüngsten beiden Studien wurde entweder offen retropubisch, laparoskopisch oder mit roboterassistierter Technik operiert.

In acht Studien war SEP3 der Endpunkt. Der Anteil positiver Antworten reichte von 10 % bis 67 %. Allerdings lag der Prozentsatz in sieben der Studien zwischen 10 % und 25 %. Insbesondere zeigen die Ergebnisse, dass über den betrachteten Zeitraum kein klarer Trend zu verbesserter erektiler Funktion nach RP in den jüngeren Studien

In der Analyse der Studien zur penilen Rehabilitation nach nervschonender radikaler Prostatektomie konnte kein sinkender Anteil der Männer mit ED in den letzten 17 Jahren festgestellt werden.

erkennbar ist. Hinreichende Erektionsdauer für erfolgreichen Geschlechtsverkehr (SEP3) wurde 1997, 2003, 2004, 2008, 2010, 2011, 2013 und 2014 von 20 %, 10 %, 19 %, 25 %, 21 %, 67 %, 10 % bzw. 22 % berichtet.

Acht Studien machten Angaben zum IIEF-EF Score: 9,2 (2003), 13,3 (2004), 8,8 (2008), 25 % ≥ 22 (2008), 17,4 (2010), 58 % ≥ 26 (2011), 9,3 (2013) und 11,6 (2014).

Red. ◀

Schauer I, Keller E, Müller A, Madersbacher S, 2015. Have rates of erectile dysfunction improved within the past 17 years after radical prostatectomy? A systematic analysis of the control arms of prospective randomized trials on penile rehabilitation. Andrology 3:661-665.

Anzeige

Proktologische Erkrankungen bei älteren Patienten

Proktologische Erkrankungen sind nicht mehr „tabu“. Menschen werden gesünder älter, sind anspruchsvoller an das Leben und sich selbst. Sie nehmen perianale Probleme nicht mehr als altersgegeben hin. Viele suchen aktiv nach Abhilfe, wünschen aber wenig belastende Behandlungsformen.

In der dermatologisch ausgerichteten Proktologie-Sprechstunde der Universität Würzburg war in der Altersgruppe „60 plus“ das Analekzem mit 37 % der Diagnosen führend [1]. Die chronische Form ist assoziiert mit Hämorrhoidalleiden, die durch Nässen und Stuhlschmierungen toxisch-irritativ wirken. Ein erhöhtes Sensibilisierungsrisiko besteht beim langen Gebrauch von Proktologika auf offenen, entzündlichen Hautarealen. Perianale Candidosen, die klinisch oft mitbehandelt werden, waren äußerst selten.

Hämorrhoiden fast immer konservativ zu behandeln

Führendes Symptom beim Gang zum Proktologen sind Blutungen. Viele, aber längst nicht alle, sind auf Hämorrhoidalleiden zurückzuführen, die ganz überwiegend (95 %) konservativ zu behandeln sind. Bei Patienten unter 40 Jahren mit gesicherter Blutung aus Hämorrhoiden oder einer Fissur ist keine Koloskopie notwendig, bei Patienten über 50 Jahren jedoch obligat: Hämorrhoidalblutungen können synchron mit anderen Darmerkrankungen auftreten und deshalb heimtückisch sein.

Proktologische Versorgungsqualität: Deutschland EU-weit führend

Mit mehr als 1 100 Proktologen ist die Bevölkerung deutschlandweit gut versorgt. Angesichts der demografischen Entwicklung ist mit einer steilen Zunahme proktologischer Erkrankungen zu rechnen, wie Dr. Bernhard Strittmatter aus Freiburg ausführte. Die weltweit einmalige Zusatzbezeichnung macht das Auffinden eines Spezialisten leicht.

Wie der Vorsitzende des Berufsverbands der Coloproktologen ausführte, wird das Kolonkarzinom nach den Prognosen von 2005 bis 2020 mit 30 % stärker ansteigen als Diabetes mellitus (21 %) und Herzinfarkte (29 %). Diese Entwicklung legt die Gesundheitsstudie Vorpommern nahe [2]. EU-weit werden derzeit jährlich 350 000 Fälle von Kolonkarzinomen neu diagnostiziert, knapp die Hälfte davon verlaufen tödlich. Die Versorgungsdichte mit Koloskopien ist laut Strittmatter in Deutschland gut (14 000 Einwohner über 55 Jahre pro Praxis) – auch wenn diese Früherkennung nicht die gewünschte hohe Akzeptanz findet.

Hämorrhoidalleiden stehen bei proktologischen Erkrankungen an erster Stelle. Es werden jährlich ca. 1,7 Mio. Behandlungen durchgeführt, der absolute Löwenanteil konservativ therapiert. Nur fünf Prozent bedürfen einer Operation.

Am zweithäufigsten werden Fissuren und Fisteln stationär behandelt (über 31 000 Fälle jährlich), gefolgt von proktitischen Abszessen (rund 28 000 Fälle pro Jahr) und Analfisteln mit gut 18 000 Patienten.

Stuhlregulation hat oberste Priorität

Ob Hämorrhoiden, Fissuren, Obstipation oder Diarrhoe – die Stuhlregulation ist das A und O: Ist er zu dünn, entweicht er leicht und ist aggressiv, ist er zu fest, wird gepresst – was zu Verletzungen führen kann.

Bei Stuhlinkontinenz und dünnem Stuhl können neben Unverträglichkeiten (Laktose, Fructose) auch zu hohe Ballaststoffmengen ursächlich sein: Entweder verlassen sie den Darm unverdaut, oder die Darmflora hat ein „gefundenes Fressen“ – was zu massiven Blähungen führen kann und bei dünnem Stuhl unweigerlich mit Stuhlschmierungen einhergeht. Insofern sind ballaststoffreiche Diäten deutlich ungünstiger bei der gezielten Gewichtsabnahme als das berühmte „FdH“, so Dr. Franz Raulf aus Münster.

An Hämorrhoiden nicht „herumdoktern“

Vor der verbreiteten Selbstdiagnose und -therapie warnt Dr. Gerd Pommer aus Oldenburg aus langjähriger Erfahrung: „Hämorrhoidensalben und -Cremes helfen nur den Firmen und dem Apotheker, weil sie nicht an die Stellen appliziert werden können, wo sie wirken sollen – auch Zäpfchen nicht.“ Anders zu beurteilen sind Analtamppons mit Mullfäden, die exakt platziert werden können und an Ort und Stelle verbleiben. Klare Worte fand er auch zum Juckreiz beim Analekzem: „Werfen Sie die Feuchttücher weg oder verschenken sie an jemanden, den sie nicht leiden können. Zur Reinigung und Pflege ist nur klares Wasser, keine Seife zu benutzen. Und das Hautareal trocken zu halten. Zur Pflege eignen sich Zinkpaste, bei juckendem Analekzem hilft die Applikation kortikoidhaltiger Salben oder Cremes.“

Hämorrhoiden Grad II lieber kontrollieren und einmal mehr ligieren

Patienten mit symptomatischen Hämorrhoiden Grad II sind gut beraten, wenn sie sich einer – gegebenenfalls wiederholten – Gummibandligatur unterziehen statt abzuwarten, bis ein operativer Eingriff notwendig wird: Die Lebensqualität liegt nach wiederholter konservativer Behandlung langfristig deutlich höher.

Zu diesem Ergebnis führte eine kontrollierte, prospektiv-randomisierte Studie [3] des Koblenzer End- und Dickdarmzentrums in Kooperation mit der Universität Marburg über zehn Jahre mit jeweils rund 30 Patienten. Wie Prof. Christian Hasse berichtete, ließ sich über regelmäßige Kontrollen und bei Bedarf erneuter konservativer Therapie das Hämorrhoidalleiden im Frühstadium „abfangen“. Ohne Kontrollen stellten sich die Patienten erst mit Beschwerden wieder ein. In der Hälfte der Fälle (57 %) war dann ein operativer Eingriff nötig.

Neue Op-Techniken vielversprechend

Beim häufigsten operativen Eingriff zur kausalen Therapie von Hämorrhoidal-leiden gewinnen semioperative Verfah-ren wie die transanale Hämorrhoiden-Dearterialisierung (THD, HAL, RAR) und die Laserhämorrhoidoplastie zu-nehmend an Bedeutung. „Diese Verfah-ren sind vielversprechend, aber alle noch nicht endgültig zu beurteilen“, konstatierte Dr. Horst Loch vom Proktologischen Zentrum Berlin. Sie müssen sich lang-fristig an den Ergebnissen der gängigen Techniken nach Longo und Parks messen, die sich durch Resektion bzw. Erhalt des Anoderms, Schmerzhaftigkeit und Hei-lungsdauer unterscheiden.

Hämorrhoiden einfach davonlaufen

Schwaches Bindegewebe ist für Hämor-rhoidalleiden verantwortlich. Neben den Genen dürften ganz ungünstige Ernäh-rungsgewohnheiten (zu viele Kalorien, zu viel tierisches Eiweiß, verminderte Ballaststoffzufuhr, Alkohol) und man-gelnde Bewegung ursächlich sein. Zur Prophylaxe empfiehlt Prof. Thorsten Ja-cobi aus Dresden körperliche Aktivitäten, die die Körpermitte – Beckenboden- und Rumpfmuskulatur – stärken. Radfahren und Joggen sind weniger günstig als Yoga oder Pilates. Nordic Walking ist für Äl-tere eine Option, weil viele Muskeln trai-niert werden. Ganz wichtig ist aus Sicht des Proktologen: „Eine gezielte Gymnas-tik sollte Spaß machen, sonst bringt sie nicht viel.“

Vermeintliche Notfälle

Bei akut schmerzhaften Prozessen erlau-ben Art und Lokalisation der Symptomatik dem erfahrenen Proktologen meist eine schnelle Verdachtsdiagnose. Aber längst nicht alles, was als vermeintlicher Not-fall imponiert, erfordert einen sofortigen Eingriff, so Raulf. Bei den äußerst schmerzhaften Hämorrhoidalthrombo-sen etwa liegt die Priorität bei einer gu-ten Schmerztherapie, der Beruhigung des Patienten und der schnellen Reposition in

Seitenlage, um ein weiteres Anschwellen zu vermeiden.

Der ödematöse Hämorrhoidalprolaps imponiert zum Teil mit massiv geschwol-lener Schleimhaut und aufgequollenem Anoderm. Auf das entzündete Gewebe wird eine anästhesierende Salbe aufge-tragen, der Schmerz geht zurück, der Patient entspannt sich ein wenig. „Dann gelingt nach wenigen Minuten zumeist re-lativ einfach die manuelle Reponierung“, weiß Raulf aus langjähriger Erfahrung. Zur systemischen Schmerztherapie emp-fiehlt er Ibuprofen.

Schmerz als Leitsymptom

Schmerzhafte Symptome am After sind meist auf eine Fissur zurückzuführen. Be-troffene zögern die Defäkation möglichst lange hinaus und müssen dann pressen – wodurch der Schließmuskel noch zusätz-lich angespannt wird, was den Schmerz verstärkt.

Sinnvoller ist in diesen Fällen die topi-sche Therapie mit muskelrelaxierenden Sub-stanzen wie Kalzium-Antagonisten oder Nitraten. Anästhesierende Salben haben – auch kombiniert mit einem Analdehner – ebenfalls einen festen Platz in der symp-tomatischen Behandlung. Sehr wichtig ist auch hier die Stuhlregulierung.

Auch wenn Fissuren von selbst abheilen können, ist eine zeitnahe Therapie sinn-voll. Sie neigen bei Spontanheilung zur Bildung von perianalen Hautfalten, was wiederum die Reinigung der Analregion erschweren kann und Analekzemen Vor-schub leistet.

Bereits anhand des Leitsymptoms Schmerz ist eine Verdachtsdiagnose zu stellen: In-traanaler Schmerz bei und nach der De-fäkation deutet auf eine Fissur oder einen intersphinkteren Abszess hin (Abb.). Der pe-rianale Schmerz mit umschriebener Schwel-lung ist typisch für eine Analvenenthrom-bose, bei kontinuierlich starkem Schmerz ist eine Inkarzeration, bei zunehmendem Schmerz ein Perianalabszess zu erwarten. Anorektaler Schmerz, der anfallsweise in der Nacht auftritt, weist auf eine Proktal-gia fugax hin, während bei kontinuierlichen Beschwerden sowohl eine Kryptitis als auch eine Prostatitis vorliegen kann.

Paradoxe Diarrhoe durch Kotstein

Hinter einer „Diarrhoe“ können die un-terschiedlichsten Auslöser stehen. Bei be-tagten Patienten ist das nach den Erfahrun-gen von Dr. Fedor Ernst aus Berlin nicht selten ein Kotstein, der zur paradoxen Diar-rhoe führt. Hier hilft eine Therapie mit vier bis sechs Beuteln Magrocol weiter – ebenso wie bei der paradoxen Diarrhoe nach Hämorrhoiden-Operationen. Eine ge-störte Gallensäure-Resorption verursacht die Diarrhoe nach Hemicolektomie rechts. Zur Therapie empfiehlt der Proktologe Colestyramin und Loperamid.

Einnahme von Magnesium abfragen

Eine chronische Diarrhoe wird oft erst verzögert diagnostiziert, obwohl gerade ältere Patienten durch die Beschwerden oft extrem geplagt sind. Neben Medika-menten kommen auch vaskuläre Ursachen infrage, die zur chronischen mesenteria-len Ischämie führen. Medikamenten-in-duzierte Diarrhoen sind nach Ausführun-gen von Prof. Stefan Christl aus Hamburg bekannt von

- nicht steroidalen Antirheumatika
- Metformin
- Betablockern
- ACE-Hemmern
- Nitraten
- Selektiven Serotonin-Reuptake-Hem-mern
- L-Dopa
- Antibiotika
- Laxantien
- Magnesium.

Leitsymptom Schmerz	
Intraanal: während und nach Defäkation	Fissur intersph. Abszess
Perianal: kontinuierlich zunehmend	Analvenenthrombose Inkarzeration Perianalabszess
Anorektal: anfallsweise, nachts kontinuierlich	Proktalgia fugax Kryptitis Prostatitis

nach: Strittmatter, B. 2014.



Gerade ältere Patienten nehmen häufig Magnesium ein. Die abführende Wirkung ist den Patienten meist nicht bewusst. „Es lohnt sich, danach zu fragen, weil Magnesium nicht als Medikament eingestuft wird.“

Ein Basislabor ist für den Experten ausreichend, erweiterte Tests sind nur bei Verdacht indikationsbezogen notwendig. Mit einer Koloskopie klärt er chronisch entzündliche Darmerkrankungen, pseudomembranöse oder ischämische Kolitis und Kolonkarzinome ab.

Obstipation: Nichts geht ohne Stuhlregulation

Keine Nebenwirkungen, nur „Papierkrieg mit den Kassen“ bringt die Biofeedback-Therapie bei proktogenen Entleerungsstörungen. „Sowohl die Patienten als auch der Therapeut müssen bei diesem Verfahren gut motiviert sein“, so Dr. Johannes Jongen aus Kiel. Und: Alle konservativen Verfahren zur Therapie einer Obstipation greifen nur, wenn der Patient bei der Stuhlregulation kooperiert. „Wenn er weiter presst, helfen alle Maßnahmen nichts.“

Bei der Defäkation sollte zwischen Hüfte und Oberschenkel ein Winkel von 90 Grad vorliegen, damit der Stuhl optimal abgeht. Älteren Patienten, denen diese Position schwer fällt, kann ein Hocker vor der Toilette helfen.

Speziell bei Beckenboden-Dyssynergie stuft der Proktologe die Biofeedback-Methode als sinnvoll ein, um die rektale Sensibilität zu trainieren. Gleichzeitig erfolgt dabei ein Koordinations- und Evakuationsstraining.

Die gängige orale Therapie mit Füll- und Quellmitteln erfordert eine ausreichende Flüssigkeitsmenge, um das Vo-

lumen im Darm zu erhöhen. Gleitmittel wie Paraffinöl oder Glycerin stuft der Experte wegen des Schmiereffektes als ungünstig ein. Bei Laktulose resultieren häufig Blähungen und Durchfälle. Magrocole sind eine Option, ebenso wie Prokinetika, die jetzt auch für Männer zugelassen sind. Stimulierende Laxantien zählen zum „gebräuchlichen Arsenal“, auch bei Suppositorien. Bei Klistieren stuft Jongen das Phosphat-Klyisma aufgrund der salinisch-osmotischen Wirkung als günstig ein.

Alle Umstellungsmaßnahmen dauern Wochen, bis sie greifen, betonte der Proktologe. Und sie gehen häufig zunächst mit vermehrten Beschwerden einher, wörter der Patient unbedingt zu informieren ist.

Analer Juckreiz bei Hauterkrankungen

Analer Juckreiz ist bei proktologischen Patienten häufig. Im Berliner Zentrum klagen darüber etwa vier von zehn Patienten, berichtete Dr. Fedor Ernst. Rund 40 % Prozent der Hämorrhoiden Grad II gehen mit Juckreiz einher. In diesen Fällen kann – neben der Stuhlregulation und adäquaten Reinigung – der Verzicht auf scharfe Gewürze oder aber der Wechsel der benutzten Salbe Linderung bringen.

Juckreiz auf erkrankter Haut liegt vor bei atopischem Ekzem, Psoriasis und lichenoider Dermatitis. Bei Atopikern stehen Allgemeinmaßnahmen an erster Stelle, begleitet vom täglichen Auftragen topischer Kortikoide für eine Woche, gegebenenfalls über mehrere Wochen intermittierend. Kalzineurin-Inhibitoren können anfangs täglich zweimal, später zweimal die Woche eingesetzt werden – über maximal drei Monate. Gegebenenfalls empfiehlt Ernst zusätzlich orale Antihistamika. Die Betroffenen sollten darauf vorbereitet werden, dass sie die Problematik dadurch nicht „lebenslang loswerden“. Weil die Grunderkrankung bestehen bleibt, ist in der Regel eine Intervalltherapie notwendig.

Eine intermittierende topische Therapie mit einem leicht- bis mittelstarken Kortikoid setzt der Proktologe auch bei Pso-

riasis inversa ein. Ansonsten wird täglich Calcipotriol-Creme appliziert.

Strahlenproktitis

Dieses Krankheitsbild ist schwierig zu therapieren. Der Schleimhautschaden führt zu typischen Beschwerden mit häufigen Blutungen. Zur topischen Behandlung stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Dabei werden kurzkettige Fettsäuren und entzündungshemmende Zäpfchen eingesetzt. Sehr wichtig ist es, auf einen gut geformten, aber nicht zu festen Stuhl zu achten.

Neue Lösungen für Beckenbodenprobleme

Bei Stuhlinkontinenz hat die Proktologie – neben gängigen konservativen Therapieformen – mit der noch in Erprobung befindlichen perkutanen Tibialis- und der etablierten sakralen Nervenstimulation schonende Behandlungsformen zu bieten. Das Therapiekonzept orientiert sich am Leidensdruck.

Der Erfolg beider Nervenstimulationsverfahren kann im Vorfeld geprüft werden. Wegen der Stimulation und Modulation des Beckenbodens hat sich die sakrale Nervenstimulation inzwischen eine breite Indikation erworben. Der magnetische Sphinkter ist für ausgewählte Patienten ein „interessanter Ansatz“. Die Injektion sogenannter bulking agents hat sich in den Enddarmzentren nicht bewährt. In Hannover etwa musste bei einem Großteil der Patienten das Füllmaterial wieder entfernt werden, weil sich langfristig sterile Abszesse entwickelt hatten. ◀

Autor: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

[1] Bauer B. et al. 2014. Dermatologisch-proktologische Erkrankungen im Alter – Unterschiede im Patientengut einer universitären Sprechstunde. *Coloproctology* 36:168-169.

[2] Siewert U. et al. 2013. Future outpatient health-care utilisation in an aging population: projections up to the year 2020 based on the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Journal of Public Health* 21: 289-296.

[3] Hasse C, Lorenz W, Rothmund M. 2014. Effektivität der BARRON-Ligatur-Behandlung bei Patienten mit symptomatischem Hämorrhoidalleiden Stadium II: eine kontrollierte, prospektiv-randomisierte Langzeitstudie. *Coloproctology* 36:158

Anzeige

Polymedikation bei älteren Patienten

Das Thema Arzneimittelversorgung älterer Menschen ist selbst für erfahrene Mediziner eine Herausforderung. Mehr als 60 % der Deutschen in der Altersgruppe ab 65 Jahren sind von Multimorbidität betroffen. Typische Erkrankungen sind zu hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Muskel- und Skeletterkrankungen. Die gutartige Prostatavergrößerung und Harninkontinenz sind die am meisten verbreiteten altersbedingten urologischen Erkrankungen. Dazu kommen nicht selten psychische Störungen, Demenz und Depressionen. In der Folge nehmen die meisten Senioren im Durchschnitt mehr als fünf Medikamente gleichzeitig ein, im Extremfall bis zu 15 Pharmaka. Auch tragen Patienten und Angehörige oft selbst zum Problem der Multimedikation bei, indem sie zusätzlich zu den ärztlich verordneten Präparaten frei verkäufliche Mittel dem täglichen Bedarf hinzufügen.

Durch Wechselwirkungen der unterschiedlichen Arzneimittel kann es zu ernstesten unerwünschten Wirkungen oder zur Verminderung des therapeutischen Effekts einzelner Wirkstoffe kommen. Medikamente bei chronischen und Mehrfacherkrankungen so zu verschreiben, dass sie keine gefährliche Interaktionen hervorrufen, ist eine interdisziplinäre Herausforderung.

Risiko und Nutzen der Polymedikation

Wenn sich Medikamente untereinander nicht vertragen, besteht die Gefahr, dass der „Löschwasserschaden“ größer sein kann als der „Brandschaden“, sagte in einem Interview der Arzneimittel-Experte der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie Dr. Joachim Zeeh, Chefarzt und Ärztlicher Direktor der Geriatrischen Fachklinik Georgenhaus Meiningen. Das Problem der Multimedikation wird weiter akzentuiert durch den Prozess der Gebrechlichkeit, durch nachlassende Organreserven von Leber, Niere, Hirn und Muskulatur. In solchen Fällen kann sich die Medikamentenwirkung auch ins Gegenteil ver-

kehren, so dass sie krankmachende Effekte ausübt. Ein Beispiel: Alte Menschen gehen – zumindest im Krankenhaus – oft recht zeitig zu Bett und klagen dann nicht selten über „Schlaflosigkeit“. Wird der Schlaf dann mittels eines Benzodiazepins erzwungen, können die in diesem Fall unerwünschten, muskelschwächenden Effekte der Substanz dazu führen, dass das Sturzrisiko zunimmt. Daher brauchen Ärzte checklistenartige Anleitungen, wie mit schlecht verträglicher Polymedikation umgegangen werden kann.

Doch nicht allein die Gabe von vielen verschiedenen Medikamenten gleichzeitig ist problematisch. Kompliziert wird die Situation vor allem bei hochbetagten Menschen. In der Pharmakotherapie alter Menschen geht es nicht per se darum, weniger Medikamente zu verschreiben, betonte Dr. Zeeh. Wenn ein alter Mensch viele Krankheiten hat und viele Tabletten einnimmt, aber unter diesen Tabletten eine gute Lebensqualität, eine gute Symptomkontrolle, keinen ungewollten Gewichtsverlust hat, wenn er mit der Medikamenteneinnahme zurecht kommt und nichts durcheinander bringt, dann ist an der Menge der Medikamente nichts auszusetzen. Es gibt durchaus auch Patienten, die unterversorgt sind, bei denen z.B. ein ACE-Hemmer bei der Therapie der Herzinsuffizienz fehlt und ergänzt werden sollte. Daher muss man sich genau ansehen, was ist zu viel und an welcher Stelle fehlt etwas. Allerdings nehmen Patienten in der Regel zu viele Medikamenten zu sich.

Weniger ist mehr

Auch für die Urologen gilt, beim älteren Patienten Symptome zu erkennen, die auf Polymedikation zurückzuführen sind und potenziell inadäquate Medikation, wenn möglich, von vornherein zu vermeiden. Grundlage dafür ist unter anderem die vollständige Erfassung der Medikamente einschließlich der Selbstmedikation und der potenziell aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bei jeder neuen Verordnung sollte

kritisch hinterfragt werden, ob es sinnvoll ist, ein weiteres Medikament hinzuzufügen.

Leitlinien für Ältere

Negativlisten wie Beers- und Priscus-Liste führen Medikamente auf, die bei alten Menschen nebenwirkungsträchtig sind und deshalb zurückhaltend eingesetzt oder ganz vermieden werden sollten, sagte Dr. Zeeh. Kommt es bei einem Patienten in Folge der Verordnung eines neuen Medikamentes zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, wirkt er z.B. verwirrt, dann sollte der Arzt überprüfen, ob ein Medikament mit im Spiel ist, das diesen Verwirrheitszustand verursachen könnte. Ob es ursächlich ist, lässt sich durch einen Auslassversuch feststellen. Zugegeben: Das ist viel „trial and error“. Aber die Pharmakotherapie der Hochbetagten, Multimorbiden ist oft ein „trial and error“ – weil es kaum passende Leitlinien gibt. Je höher das Alter, desto individueller ist der Gesundheits- und Funktionsstatus von Menschen. Ab etwa dem 75. Lebensjahr geht eine Schere auf, wo sich die Menschen, in dem, was sie noch können, sehr stark unterscheiden. Deswegen ist es auch so schwierig, für gebrechliche alte Menschen Leitlinien aufzustellen. Um so wichtiger ist es, ein geriatrisches Assessment durchzuführen, also gezielte Tests, und damit Stärken und Schwächen eines alten Menschen aufzudecken und die Therapie danach maßzuschneidern.

Es gibt zwar Bemühungen, Leitlinien für Multimorbidität zu erstellen. Doch eine klinische, kontrollierte Studie in dieser Patientengruppe gestaltet sich sehr schwierig.

In neueren Medikamentenstudien sind mittlerweile auch Menschen eingeschlossen, die über 65 Jahre alt sind. Aber Multimorbide sind in solchen Studien weiterhin oft unterrepräsentiert. Demenz oder Nierenfunktionseinschränkungen gelten auch heute häufig noch als Ausschlusskriterium. Dabei sind solche Krankheiten bei Hochbetagten und Gebrechlichen Realität.

Red. ◀

Lassen sich altersbedingte Krankheiten aufhalten?

Studie mit Diabetesmedikament Metformin bei Menschen ohne Diabetes geplant

US-Amerikanische Forscher wollen in einer Studie herausfinden, ob mit dem bisherigen Diabetesmedikament Metformin auch bei Nichtdiabetikern das Alter verlängerbar ist und altersassoziierte Erkrankungen herausgezögert werden können. Das seit 60 Jahren eingesetzte Antidiabetikum hat in früheren Studien gezeigt, dass es krebsverhindernd wirken kann und Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorbeugen hilft.

Mitte Juni erschien in der Zeitschrift „Nature“ ein Artikel über die geplante TAME-Studie mit dem Diabetesmedikament Metformin (Targeting Aging with Metformin), in der untersucht werden soll, ob dieses Arzneimittel auch bei Nichtdiabetikern die Lebensspanne verlängern sowie altersbedingte Krankheiten wie Krebs, Herzerkrankungen und Störungen der Gedächtnisleistung beeinflussen kann. Die Amerikanische Arzneimittelbehörde FDA soll nun entscheiden, ob diese Studie durchgeführt wird.

Es ist geplant, bis zu 3 000 Patienten im Alter von 70 bis 80 Jahren, die bereits an einer der drei im Alter gehäuft auftretenden Erkrankungen leiden: Koronare Herzkrankheit, Krebs oder Störungen der Kognition (Gedächtnis-, Denk-, Wahrnehmung- und andere Störungen bis hin zu Demenz) in die Studie aufzunehmen. Diabetiker werden in diese Studie nicht aufgenommen, da ein Einfluss auf Altern und Krankheiten über Beeinflussung des Glukosestoffwechsels, wie es bei Diabetespatienten durch Metformin geschieht, ausgeschlossen werden soll. Ziel der Studie ist es herauszufinden, ob Metformin direkt die altersassoziierten Krankheiten verhindern und den Tod hinausschieben kann.

Das orale Antidiabetikum Metformin wird seit 60 Jahren erfolgreich bei der Therapie des Typ-2-Diabetes eingesetzt. Es gebe viele Hinweise darauf, dass Metformin aus der Gruppe der Biguanide nicht nur bei Diabetes günstig wirkt. Gegen-

wärtig wird prospektiv in der GLINT-Studie geprüft, ob er bei Nicht-Diabetikern Herzerkrankungen oder Krebs verhindern kann. An Würmern und manchen Mäusestämmen wurde bereits eine positive Wirkung von Metformin auf die Gesundheit und die Lebensspanne gezeigt. Allerdings gebe es auch Hinweise, dass die Einnahme von Metformin manchmal mit Vitamin-B12-Mangel und kognitiven Einschränkungen verbunden sein kann.

Zu den Substanzen, denen man eine „Lebensverlängerung“ zuschreibt, gehören auch das Resveratrol (kommt z.B. in Rotwein vor) und Rapamycin, das zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen eingesetzt wird. ◀

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Hayden EC. 2015. Anti-ageing pill pushed as bona fide drug. *Nature* 522:265-266.

Moore EM, et al. 2013. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* 36:2981-2987.

Ältere supplementieren zu viel

Deutsche Senioren nehmen Magnesium und Vitamin E über Toleranzgrenze zu sich

Ein Großteil der älteren Personen nimmt zu viele Nahrungsergänzungsmittel zu sich. Das haben Forscher in der KORA-age-Studie herausgefunden. Für die Untersuchung wurden 1 079 Personen über 65 Jahre befragt. Ermittelt wurde dabei, welche Nahrungsergänzungsmittel die Senioren einnehmen. Auf dieser Grundlage wurde ihre Versorgungssituation mit Vitaminen und Mineralien bewertet. Die Autoren sehen bei 20 % der Frauen und 33 % der Männer zu hohe Magnesium-Werte; Vitamin E wird bei 8 % der Frauen und 14 % der Männer als zu hoch erachtet.

Frauen ergänzen mehr als Männer

Demnach supplementieren 54 % der Frauen und 34 % der Männer über 64 Jahre ihre tägliche Nahrungsaufnahme mit Stoffen wie

Vitaminen, Mineralstoffe oder sonstige Stoffe (Omega-3 Fettsäuren, Coenzyme etc.). Die Einnahmehäufigkeit hängt dabei neben dem Geschlecht auch mit der Bildung, der körperlichen Aktivität, dem Rauchverhalten und dem Vorliegen einer neurologischen Erkrankung zusammen.

Magnesium und Vitamin E über Toleranzgrenze

Bei Frauen sind die am häufigsten zusätzlich zugeführten Inhaltsstoffe Magnesium und Vitamin D, bei den Männern Magnesium und Vitamin E. Für beide Geschlechter wurde beobachtet, dass die zugeführten Dosen an Magnesium und Vitamin E dabei die von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) angegebenen Toleranzgrenzen häufig überschrei-

ten. Bei 20 % der weiblichen bzw. 33 % der männlichen Studien-Teilnehmer, die regelmäßig Magnesium einnehmen, und bei 8 bzw. 14 % der Teilnehmer, die Vitamin E regelmäßig zuführen, waren die verabreichten Ergänzungen zu hoch. Vitamin D dagegen, dessen Supplementation in dieser Altersgruppe häufig medizinisch empfohlen wird, wurde insgesamt von relativ wenigen alten Menschen zu hoch dosiert, berichten die Wissenschaftler.

Einen großen Einfluss bei der Auswahl der Präparate scheinen Industrie und Werbung zu haben. Ergebnisse wie diese sind daher wichtig, um sinnvolle Empfehlungen zur Nahrungsergänzung im Alter abgeben zu können, lautete der Kommentar der Untersucher. *Red. ▶*

Schwab S, et al. 2014. *J Nutr Health Aging*. 18: 510-519.

Für Hintergrundmusik in der Praxis müssen Ärzte nicht mehr an die GEMA zahlen

Mit Urteil vom 18.06.2015 (Az.: I ZR 14/14) entschied der Bundesgerichtshof (BGH) zu Gunsten des verklagten Zahnarztes. Danach müssen Zahnärzte für Hintergrundmusik in ihrer Praxis keine Vergütung an die klagende Verwertungsgesellschaft GEMA zahlen. Das hat der BGH aus einem Urteil des Europäischen Gerichtshofes (EuGH) vom 15.03.2012 (Az.: C-135/10) zu einem Parallelfall hergeleitet. Danach handelt es sich bei der Hintergrundmusik nicht um eine „öffentliche“ Wiedergabe. Das Urteil ist übertragbar auf alle Gesundheitsberufe, die Praxen vergleichbar mit Zahnarztpraxen betreiben.

Urheberrechtlicher Lizenzvertrag

Der Beklagte ist Zahnarzt und betreibt eine zahnärztliche Praxis, in deren Wartebereich Hörfunksendungen als Hintergrundmusik übertragen werden. Mit der Gesellschaft für musikalische Aufführungs- und mechanische Vervielfältigungs-

rechte (GEMA) schloss er 2003 einen urheberrechtlichen Lizenzvertrag, wonach er zur Wiedergabe von Hörfunksendungen in seiner Praxis gegen Zahlung einer Vergütung berechtigt war. Im Dezember 2012 kündigte der Zahnarzt den Lizenzvertrag fristlos. Er begründete dies damit, die Wiedergabe von Hintergrundmusik in Zahnarztpraxen stelle nach dem Urteil des EuGH keine öffentliche Wiedergabe dar.

Praxen sind geschlossene Einheiten

Bis zum Urteil des EuGH ging die Rechtsprechung davon aus, auch in der Lautsprecherübertragung von Hörfunksendungen in Wartezimmern von Arztpraxen liege eine vergütungspflichtige öffentliche Wiedergabe nach § 15 Abs. 3 Urheberrechtsgesetz. Der BGH schloss sich nunmehr der Rechtsauffassung des EuGH an. Eine öffentliche Wiedergabe im Urheberrecht setze voraus, dass die Wiedergabe gegenüber einer unbestimmten Zahl

potentieller Adressaten und vielen Personen erfolge. Diese Voraussetzungen seien im Allgemeinen nicht erfüllt, wenn, wie im zu entscheidenden Fall, ein Zahnarzt in seiner Praxis für seine Patienten Hörfunksendungen als Hintergrundmusik wiedergebe.

Vertrag mit der GEMA kann gekündigt werden

Unter Berufung auf das Urteil des BGH können bestehende Lizenzverträge gekündigt werden, auch wenn sie noch eine längere Laufzeit haben. Ob eine fristlose Kündigung möglich ist, muss im Einzelfall geprüft werden. Die Rückforderung gezahlter Vergütungen ist grundsätzlich nicht möglich. Nur aus den Umständen eines Einzelfalles könnte sich ein Anspruch des Arztes wegen ungerechtfertigter Bereicherung der GEMA nach § 812 Abs. 1 Satz 1 erste Alternative BGB ergeben. ◀

Verfasser: Dr. jur. Frank A. Stebner, Salzgitter

GOÄ-Abrechnung und Kostenerstattung: Nr. 7 und Nr. 800 GOÄ können zusammen abgerechnet werden – PKV-Versicherte haben Anspruch auf Kostenerstattung

Redaktion: Die GOÄ-Abrechnung hat manchmal ihre Tücken, die private Krankenversicherer gerne zu ihren Gunsten auslegen. Aber ist das immer richtig?

Dr. Stebner: Davon kann man wohl nicht ausgehen. Gerade im vorliegenden Fall wird deutlich, dass einige Sachbearbeiter nicht über ausreichende Kenntnisse verfügen, um eine Abrechnungsfrage zu beurteilen.

Redaktion: Worum geht es in diesem Fall?

Dr. Stebner: Die Central Krankenversicherung lehnt die Nebeneinanderberech-

nung der Ziffern 7 und 800 GOÄ ab mit der Begründung, der Leistungsinhalt der Ziffer 7 GOÄ sei Bestandteil der Ziffer 800 GOÄ. Das ist aber nicht zutreffend. Die Ziffer 800 umfasst nur die eingehende neurologische Untersuchung, während die Ziffer 7 die vollständige körperliche Untersuchung eines Organsystems beinhaltet. Die Organsysteme sind in der Leistungslegende aufgezählt – das Nervensystem steht jedoch nicht auf dieser Liste.

Redaktion: Also kann man sehr wohl die Ziffer 7 GOÄ neben der Ziffer 800 GOÄ abrechnen?

Dr. Stebner: Das ist korrekt. Die gän-



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

gigen GOÄ-Kommentare geben dieser Auffassung recht. Exemplarisch zitiere ich den Kommentar von Brück pp., Kommentar zur GOÄ, Rdnr. 4 zu Nr. 7: Die besondere Bedeutung der eingehenden neurologischen und der eingehenden psychiatrischen Untersuchung kommt dadurch zum Ausdruck, dass beide Positionen grundsätzlich nicht nur nebeneinander, sondern vielmehr auch neben den Leistungen nach den Nummern 6 bzw. 7 berechnungsfähig sind.

Redaktion: Herr Dr. Stebner, ich danke Ihnen für diese eindeutige Auskunft. ◀

Anzeige

Aktuelle Daten zur Therapie des mCRPC

Abirateron verbessert auch Parameter der Lebensqualität

Die Therapie mit Abirateron kann bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) nicht nur den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, sondern auch Erschöpfungszustände sowie verschiedene Parameter der Lebensqualität verbessern. Diese für das Wohlbefinden der Patienten essentiellen Ergebnisse finden zunehmend in prospektiven Studien Beachtung.

Abirateron (Zytiga®) kann gegenüber Placebo (je plus Prednison/Prednisolon) statistisch signifikant das mediane Gesamtüberleben um 4,4 Monate (34,7 vs. 30,3 Monate) und das Risiko einer Krankheitsprogression um 48 % reduzieren, sagte Prof. Jürgen Gschwend (München). Dies zeigte die randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie COU-AA-302 [1, 2; Abb.]. Bei den sekundären Endpunkten zögerte Abirateron die Notwendigkeit einer Opiattherapie wegen krebisbedingter Schmerzen um 10 Monate (33,4 vs. 23,4 Monate) und den Start einer Chemotherapie um 9,7 Monate hinaus.

In die Studie eingeschlossen waren 1 088 asymptomatische oder mild symptomatische Chemotherapie-naive mCRPC-Patienten, die entweder Abirateron oder Placebo, jeweils mit Prednison bzw. Prednisolon, erhalten hatten. Zu den primären kombinierten Endpunkten gehörten das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) sowie das Gesamtüberleben. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 49,2 Monate.

Wie eine Post-hoc-Analyse zeigte, schnitten die Patienten unter Abirateron in der Subgruppe mit einer günstigen Prognose (PSA ≤ 114 ng/ml, Schmerzbewertung mit dem Brief Pain Inventory: 0-1) noch besser ab als in der Gesamtgruppe. Das könnte dafür sprechen, die Therapie bereits früh im Rahmen der Indikation zu beginnen.

Daten zur Lebensqualität

Neben den Wirksamkeitsendpunkten wird der Lebensqualität der Patienten unter einer Krebstherapie eine große Bedeutung zugemessen und daher zunehmend in den prospektiven Studien mit verschiedenen Instrumenten bewertet. Wie die Studie COU-AA-302 zeigte, konnte mit dem Androgen-Biosynthese-Inhibitor gegenüber Placebo die mediane Zeit bis zur Progression der mittleren Schmerzintensität hinausgezögert werden (26,7 vs. 18,4 Monate). Des Weiteren betrug unter Abirateron die mediane Zeit bis zur Zunahme des Schmerzeinflusses (Interferenz) auf die Alltagsaktivitäten 10,3 und unter Placebo 7,4 Monate.

Auch bei der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionalität bzw. Lebensqualität war die Abirateron-Therapie bis auf die Subskalen soziales bzw. familiäres Wohlbefinden Placebo signifikant überlegen. Die Zeit bis zur Progression im Fact-P-Gesamtscore (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate plus Prostate Cancer Subscale) als Ausdruck einer Verschlechterung der Lebensqualität lag unter Abirateron im Median bei 12,7 und unter der Kontrolltherapie bei 8,3 Monaten. Auch dieser Wert war statistisch signifikant.

In der FACT-G-Skala (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) werden anhand von 27 Fragen die Bereiche körperliches Wohlbefinden (z.B. „Ich bin energiegelos“), soziales und familiäres Wohlbefinden (z.B. „Ich erhalte emotionale Unterstützung von meiner Familie“), seelisches Wohlbe-

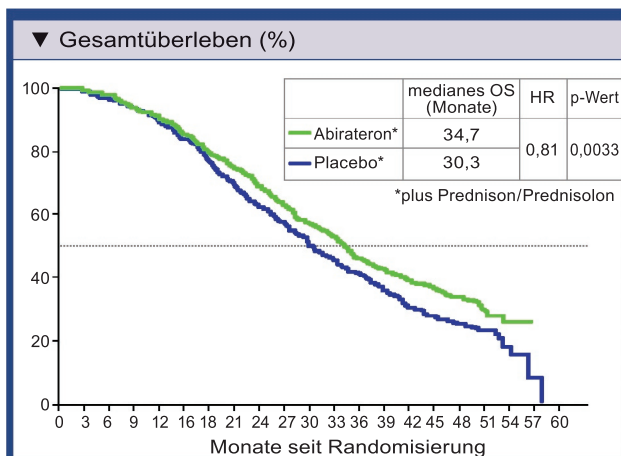
finden (z.B. „Ich fühle mich traurig“) und die Funktionsfähigkeit (z.B. „Ich kann arbeiten“) erfasst. Ergänzend dokumentiert die Prostate Cancer Subscale (PCS), die gemeinsam mit der FACT-G-Skala die FACT-P-Gesamtskala bildet, in 12 Fragen tumorspezifische Aspekte wie Schmerz oder Probleme mit dem Wasserlassen und der Sexualität.

Weitere Parameter bezüglich der Lebensqualität wurden in der Studie COU-AA-301 zur Zweitlinientherapie mit Abirateron nach Versagen einer Docetaxel-basierten Chemotherapie untersucht [3]. In dieser Studie konnte Abirateron gegenüber Placebo die Intensität der Fatigue-Symptomatik signifikant abmildern. Zudem ließ sich in der Gesamtpopulation der Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe das Auftreten eines ersten skelettalen Ereignisses signifikant hinauszögern und damit auch die Lebensqualität der mCRPC-Patienten verbessern. Wie Gschwend betonte, sprechen die Patienten im Praxisalltag unter einer Therapie mit Abirateron in der Regel schnell mit einer Verbesserung der Lebensqualität an.

In den Studien standen aus dem Wirkmechanismus von Abirateron resultierende mineralokortikoide Nebenwirkungen im Vordergrund. Dazu gehörten Flüssigkeitsretention, Hypokaliämie sowie Hypertonie [1, 4].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateron in der Erstlinientherapie des mCRPC unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels – moderate Verlängerung der Überlebensdauer sowie verzögertes Auftreten eines schwerwiegenden Krankheitssymptoms (Schmerzen) – als beträchtlich eingestuft.

Berichterstattung: Dr. med. Ralph Hausmann



- [1] Ryan CJ, et al. 2015. Lancet Oncol 16:152-160
 [2] Rathkopf D, et al. 2014. Eur Urol 66(5):815-825
 [3] Sternberg CN, et al. 2013. Ann Oncol 24(4):1017-1025
 [4] Fizazi K, et al. 2012. Lancet Oncol 13:983-992.

Quelle: Fachpressekonzferenz „Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom“ am 7. Juli 2015 in München. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH

Metastasiertes Prostatakarzinom: Überlebensvorteil bei frühzeitiger Chemotherapie

Die Chemotherapie ist heute ein fester Bestandteil der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms (PCa). Wie bereits in der CHARTED-Studie gezeigt wurde, lassen jetzt auch erste Ergebnisse der STAMPEDE-Studie erkennen, dass der Überlebensvorteil für Patienten mit metastasiertem PCa bei frühzeitiger Taxan-Chemotherapie signifikant ist [1, 2]. Im klinischen Alltag geht es insbesondere darum, diejenigen Patienten zu identifizieren, die bei frühem Einsatz der Chemotherapie prognostisch profitieren können, erklärte Dr. Götz Geiges (Berlin) auf dem Sanofi-Presesworkshop in Eltville.

In der CHARTED-Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Docetaxel zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) das Überleben von Männern mit hormonsensitiven PCa um mehr als 13 Monate verlängert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem PCa und hoher Tumorlast war der Überlebensvorteil noch deutlich größer und betrug median 17 Monate (HR: 0,60; $p=0,0006$). Mit der STAMPEDE-Studie wird die Effektivität verschiedener Behandlungsregime bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa geprüft. Die mit Docetaxel plus Hormontherapie behandelten Patienten lebten durchschnittlich zehn Monate länger als diejenigen, die die ADT allein erhielten. Der Überlebensvorteil für Patienten mit metastasiertem PCa betrug 22 Monate (HR: 0,73; $p=0,002$) [2]. In beiden Studien handelte es sich um noch Hormon-naive, metastasierte Patienten, bei denen Docetaxel plus primäre ADT mit alleiniger ADT verglichen wurde.

Erhöhtes Risiko bedingt frühzeitigen Einsatz der Chemotherapie

Obige Ergebnisse stärken zugleich den Stellenwert der Chemotherapie beim metastasierten kastrationsresistenten PCa (mCRPC), betonte Geiges. Denn die klinische Erfahrung zeige immer wieder, dass ein Teil der Patienten mit mCRPC von einer endokrinen First-line-Behandlung nicht ausreichend oder gar nicht profitiert, ergänzte Geiges. Grund hierfür ist die klonale Heterogenität des metastasierten PCa [3]. Für den klinischen Alltag sei es wichtig, Patienten, die eine frühzeitige Chemotherapie benötigen, vor Therapiebeginn zu identifizieren, um ihre Überlebenszeit nicht unnötig zu

verkürzen. Wichtige klinische Parameter, die für den First-line-Einsatz der Taxan-basierten Chemotherapie sprechen, sind symptomatische Erkrankung, viszerale Metastasen, ein kurzes Ansprechen auf die vorausgegangene ADT sowie aggressive Tumorbiologie (hoher Gleason Score, kurze PSA-Verdopplungszeit, hoher PSA-Wert) [4].

Nach Versagen der Erstlinientherapie mit Docetaxel ist die Weiterbehandlung mit Cabazitaxel (Jevtana®) eine wirksame Therapieoption. Dr. Stefan Machtens (Bergisch-Gladbach) wies darauf hin, dass Cabazitaxel speziell für die Situation nach Docetaxel-Versagen entwickelt wurde und den Patienten unabhängig davon, wie gut und wie lange sie auf Docetaxel angesprochen haben, eine hohe Chance auf Tumorrückbildung bietet [5].

Das deckt sich mit den Praxiserfahrungen von Dr. Clemens Linné (Dresden). Der Referent stellte Fallbeispiele vor, in denen Patienten einen klinisch relevanten Nutzen bezüglich der Gesamtüberlebenszeit hatten, wenn sie nach Docetaxel mit Cabazitaxel plus Prednison weiter behandelt wurden.

Vorteil durch kontinuierliche Taxan-Sequenz

Beim diesjährigen ASCO-GU stellte Frau Prof. Francesca Maines eine retrospektive Analyse mit gepoolten Daten von 735 Patienten vor. Als Resultat zeigte sich, dass bei den eingeschlossenen Studien mit der kontinuierlichen Taxan-Sequenz Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel und einem Antiandrogen in der 3. Therapielinie die längsten Überlebenszeiten erreicht wurden [6]. So waren nach zwölf Monaten noch knapp 78 % der Patienten am Leben, die nach Docetaxel-Versagen mit Cabazitaxel und einer endokrinen Therapie weiterbehandelt wurden, aber nur 26 % der Patienten, die nach Docetaxel sofort auf eine endokrine Therapie in der 2. und 3. Linie umgestellt worden waren. Retrospektive Untersuchungen zeigen auch, dass von den Patienten, die Abirateron oder Enzalutamid direkt nach Docetaxel-Versagen erhalten, nur 14 % eine dritte Therapielinie mit Cabazitaxel erhalten [7]. Bei der Entscheidung, wie weiterbehandelt wird, sollte berücksichtigt werden, dass der Wirkmechanismus der beiden Substanzen Enzalutamid

und Abirateron ähnlich ist, so Machtens. Im klinischen Alltag erhält noch fast die Hälfte der Patienten (48 %) nach Docetaxel- und Cabazitaxel-Versagen eine dritte Therapielinie mit Abirateron oder Enzalutamid [7].

Endokrine Resistenz frühzeitig erkennen

Um zukünftig mCRPC-Patienten besser zu selektieren und primäre endokrine Resistenzen schon vor Therapiebeginn zu erkennen, könnte der Nachweis der Splice-Variante AR-V7 des Androgenrezeptors (AR) zukünftig ein wichtiger prädiktiver Marker sein, erläuterte PD Dr. med. Frank König (Berlin). Patienten mit AR-V7-positivem PCa scheinen nicht auf die neuen AR-Antagonisten anzusprechen, während das Ansprechen auf die Chemotherapie offenbar unabhängig vom Vorliegen der Splicevariante ist. Zukünftig könnte es daher laut König sinnvoll sein, Biopsien von Metastasen auf Splice-Varianten zu untersuchen.

Fazit

Die Taxan-basierte Chemotherapie bleibt ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des (metastasierten) PCa und sollte keinesfalls zu spät in der Therapieabfolge bzw. im Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Solange noch keine prädiktiven Biomarker für den Einsatz der Taxan-basierten Chemotherapie vorliegen, muss die Entscheidung anhand klinischer Kriterien getroffen werden: z.B. Tumor- und Metastasenlast und deren Verteilung; Tumorbiologie und Krankheitsverlauf können bei der Entscheidung zu einer Taxan-basierten Chemotherapie herangezogen werden. Je nach klinischer Situation und Krankheitsverlauf kommen hier Docetaxel und Cabazitaxel in Frage. Red. ◀

Quelle: Fachpresse-Workshop „6. Expertise Prostata“ am 17. Juni 2015 Kloster Eberbach, Eltville am Rhein. Veranstalter: Sanofi.

Literatur:

- [1] Sweeney C, et al. ASCO 2014, LBA2
- [2] James N, et al. ASCO 2015, #5001
- [3] Robinson D, et al. 2015. Cell 161:1215-1228
- [4] Ohlmann C, et al. 2015. Urologe 2015, DOI1007/s00120-015-3841-0
- [5] Oudard S, et al. 2011. Future Oncol 7:497-506
- [6] Maines F, et al. 2015. Critical Reviews in Oncology/Hematology <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.07.013>
- [7] Mod. n. Schnadig ID. 2013. J Clin Oncol 31 (Suppl. 6): Abstract 79/ASCO-GU 2013.

Testosteron in der Diabetestherapie?

Testosteron – Biomarker für die Gesundheit des Mannes

Weit mehr als ein reines Sexualhormon: Testosteron kann heute als Biomarker der Gesundheit des Mannes angesehen werden. Das Hormon beeinflusst den gesamten Stoffwechsel. Positive Effekte auf das viszerale Körperfett sind gut abgesichert, die Relevanz für Gefäße, Muskelmasse und Knochendichte nachgewiesen. Der Ausgleich eines Defizits kann bei (prä-)diabetischer Stoffwechsellaage die Insulinresistenz verbessern. In Zukunft könnte Testosteron fester Bestandteil der Diabetestherapie werden, entsprechende Daten vorausgesetzt.

Die erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei Männern mit Testosteronmangel ist für Prof. Friedrich Jockenhövel, Chefarzt der Inneren Medizin am Evangelischen Krankenhaus Herne, nicht überraschend. Hypogonadale Männer weisen häufig Begleiterkrankungen auf. „Bei der Kausalkette ist meiner Ansicht nach die Komorbidität der Faktor, der das Testosteron sinken lässt. In der Klinik ist das gut zu beobachten: Bei akuten schwerwiegenden Erkrankungen sinken die Werte massiv – und normalisieren sich, sobald der Patient sich erholt hat. Testosteron ist deshalb als Biomarker für den allgemeinen Gesundheitszustand des Mannes zu werten.“

Bei (Prä-) Diabetikern Testosteronmangel prüfen

Mehrere Studien weisen bei hypogonadalen Männern mit diabetischer Stoffwechsellaage unter Testosterongabe eine verbesserte Insulinresistenz aus [1, 2]. Der exakte Mechanismus wird intensiv erforscht. Eine wichtige indirekte Rolle spielt für Jockenhövel der anabole Effekt einer längerfristigen Testosteronsubstitution: Rund zwei Kilo Fettmasse schwinden und etwa drei Kilo Muskelmasse entstehen, wodurch sich Glukosetoleranz, HbA1c-Wert und Lipid-Parameter verbessern. „Auf jeden Fall ist bei Diabetikern und Patienten mit metabolischem Syndrom die Indikation zur Testosteron-Bestimmung gegeben.“

Hormonausgleich: Übergewichtige Diabetiker mit Hypogonadismus profitieren

Bei gesichertem und auch grenzwertigem Hypogonadismus (< 12 bzw. 8-12 nmol/l) ist leitliniengerecht bei Männern mit Prädiabetes, metabolischem Syndrom oder manifestem Diabetes mellitus Typ 2 eine Testosterongabe möglich und sinnvoll, idealerweise kombiniert mit Lebensstil-Änderungen. Speziell übergewichtige

Diabetiker profitieren bei zahlreichen metabolischen Parametern vom Hormonausgleich, zudem nimmt das viszerale Fett ab. „Um Testosteron als festen Bestandteil in die Diabetestherapie zu integrieren, brauchen wir aber definitiv mehr und mehr langfristige Daten“, so Jockenhövel.

Transdermale Testosterongabe sicherer

Dass die transdermale Testosterongabe bei kardiovaskulären Risiken in einer aktuellen Studie [3] besser abschneidet als intramuskuläre Depots, ist für den Internisten nicht überraschend: Ein unerwünschter Anstieg des Hämatokrits als Folge der unvermeidlichen Spitzenspiegel nach der Injektion ist häufiger als beim Einsatz der Gelform (etwa Testogel®), die sich zudem einfach individuell titrieren lässt. ◀

Quellen:

- [1] Jones TH, et al. 2011. Diabetes Care. 34: 828-837.
- [2] Heufelder A, et al. 2009. J Androl. 30:726-733.
- [3] Layton JB, et al. 2015. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. JAMA Intern Med. 175: 1187-1196. Verwendete intramuskuläre Depots: 83,3% Testosteronocypionat, 9,2% Testosteronenanthat, 1,3% Testosteronpropionat.

Dr. Kade / Besins

Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis

Der Arbeitskreis Harnsteine der Akademie der Deutschen Urologen, die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. und der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. haben unter Leitung von Prof. Dr. med. Thomas Knoll eine Neuauflage der S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis herausgegeben.

Die neue Harnstein-Leitlinie soll die Behandlung von Patienten mit Urolithiasis in Klinik und Praxis unterstützen, aber auch Betroffene über Nieren- und Harnleitersteine informieren.

Die neue Urolithiasis-Leitlinie, die eine Version von 2009 ersetzt, greift aktuelle Entwicklungen in der bildgebenden Diagnostik und in der Intervention auf. So wird die Not-

wendigkeit diagnostischer Röntgenuntersuchungen wie etwa der Ausscheidungsurografie aufgrund ihrer Strahlenbelastung hinterfragt, stattdessen Ultraschall und Computertomografie weiter gestärkt. Gleiches gilt für operative Eingriffe, bei denen in immer mehr Fällen endoskopische Verfahren erste Wahl sind. Deutlicher herausgearbeitet wurde in der neuen Leitlinie zudem der therapeutische Umgang mit Kindern und Schwangeren. Breiteren Raum nehmen auch die Themen Stoffwechseldiagnostik und Metaphylaxe ein, für die gut nachvollziehbare Handlungsvorschriften entwickelt wurden.

Besonders die therapeutische Nachsorge ist nach Worten von Leitlinien-Koordinator Prof. Dr. Thomas Knoll sehr wichtig

und wird häufig vernachlässigt: „Wenn der Schmerz erst einmal weg ist, vergessen viele die Harnsteine bald wieder. Ohne Metaphylaxe liegt das Rezidivrisiko, abhängig von der Art der Steine, jedoch über 50 Prozent. Eine risikoadaptierte Nachsorge kann dies deutlich senken.“

Aktuelle Neuauflage – auf dem DGU-Kongress exklusiv bei Farco-Pharma erhältlich

Im Rahmen des 67. DGU-Kongresses vom 23. bis 26. September 2015 in Hamburg ist die Druckversion der aktuellen Leitlinie am FARCO-PHARMA Stand kostenlos erhältlich. ▶

Prostatakrebs

Neue PET-Untersuchung spürt Metastasen früher auf

Eine neue Variante der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann Prostatakrebszellen überall im Körper aufspüren und damit einen Rückfall nach der Operation frühzeitig erkennen. Für Patienten könnten sich daraus neue Behandlungsperspektiven ergeben, so die Einschätzung des Berufsverbandes Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN).

„Trotz der Fortschritte in der Behandlung zählt das Prostatakrebs immer noch zur dritthäufigsten Krebstodesursache bei Männern in Deutschland“, erläutert Prof. Dr. med. Detlef Moka, Vorsitzender des BDN. Trotz frühzeitiger Behandlung kommt es bei vielen Patienten zu einem Rezidiv. Die Rezidive machen sich relativ frühzeitig durch einen Wiederanstieg des PSA-Werts bemerkbar. „Allerdings erlaubt der PSA-Test keine Aussage darüber, wo sich das neu gewachsene Tumorgewebe befindet“, so Moka. Eine Ortung ist jedoch Vo-

raussetzung für eine erneute Operation oder Strahlenbehandlung, die bei vielen Patienten die Überlebenszeiten verlängern und einige vor dem Krebs Tod retten könnten.

Seit Kurzem ist eine frühzeitige und präzise Lokalisation von Tumorrückfällen und -Absiedlungen mit einer neuen PET/CT-Untersuchung möglich. Dafür erhält der Patient eine Substanz in die Vene gespritzt, deren Partikel an das prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) binden, das sich außerhalb der Vorstehdrüse im restlichen Körper nur auf Prostatakrebszellen befindet. Gekoppelt an das Radionuklid 68-Gallium (^{68}Ga) ermöglicht dieser Tracer eine frühzeitige Darstellung der Metastasen in der PET-Kamera. Eine Überlagerung mit Bildern aus einer Ganzkörper-Computertomographie (CT) verfeinert die PET-Darstellung noch.

Mit der Ga-68-PSMA-PET/CT lassen sich schon bei einem leichten Anstieg des PSA-

Werts Metastasen im ganzen Körper sicher und präzise nachweisen oder eben ausschließen. Der neue Ga-68-PSMA-Tracer verbessert die Sensitivität des bisher als Tracer genutzten Biomoleküls Cholin. Der ^{18}F -Cholin-Tracer schlägt in der Frühphase eines Rückfalls, bei nur geringem PSA-Anstieg, lediglich bei einem Teil der Patienten an.

Die frühe Entdeckung von Metastasen etwa in Lymphknoten, inneren Organen oder Knochen ist jedoch wichtig, um Entscheidungen über die weitere Therapie zu treffen. „Je mehr beispielsweise der Strahlentherapeut über die Ausdehnung von Tumor oder Metastasen weiß, desto genauer und erfolgreicher lässt sich die Strahlentherapie planen“, erläutert Moka.

Die Erfahrungen mit dem Ga-68-PSMA-Tracer sind so gut, dass der BDN für eine Revision der Leitlinien eintritt. ◀

Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.

urologen.info

13. Jahrgang 2015

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Joachim F. Schindler

Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler

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

S. Brandis (sb)

Malgorzata Klafke (mk)

Dr. (PhD) Nadja Klafke (nk)

Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer

PD Dr. med. Andreas Eisenhardt

PD Dr. med. Tobias Jäger

Dr. Renate Leinmüller (le)

Dr. Rolf Manz (rm)

Dr. med. Thomas Stadler

Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG

Amselstr. 18

45472 Mülheim a.d. Ruhr

Tel.: (0208) 3056-166

Fax: (0208) 3056-167

IT-Technik:

D. Machein

www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky

Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre

Prof. Dr. med. Christian Doehn

Prof. Dr. med. Armin Heufelder

Prof. Dr. med. Theodor Klotz

RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger

PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt

Dr. med. Stefan Machtens

Prof. Dr. med. Detlef Rohde

Prof. Dr. med. Tim Schneider

PD Dr. med. Markus Schenck

Prof. Dr. med. Herbert Sperling

Prof. Dr. med. Frank Sommer

Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer

Dr. med. Jörn Witt

Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Druckauflage: 4 600



Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2015

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)

Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),

für Studenten Euro 45,-

Einzelheft: Euro 15,-

Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder

per email: abo@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 Verantwortungsbereich der Autoren.

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

ISSN: 2196-4874

