

urologen.info

Ausgabe 2 • April 2016 • 14. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Urologie

Endometriose
des Harntraktes

CT-Untersuchungen bei
Urolithiasis

Bipolare vs. monopolare
TURP

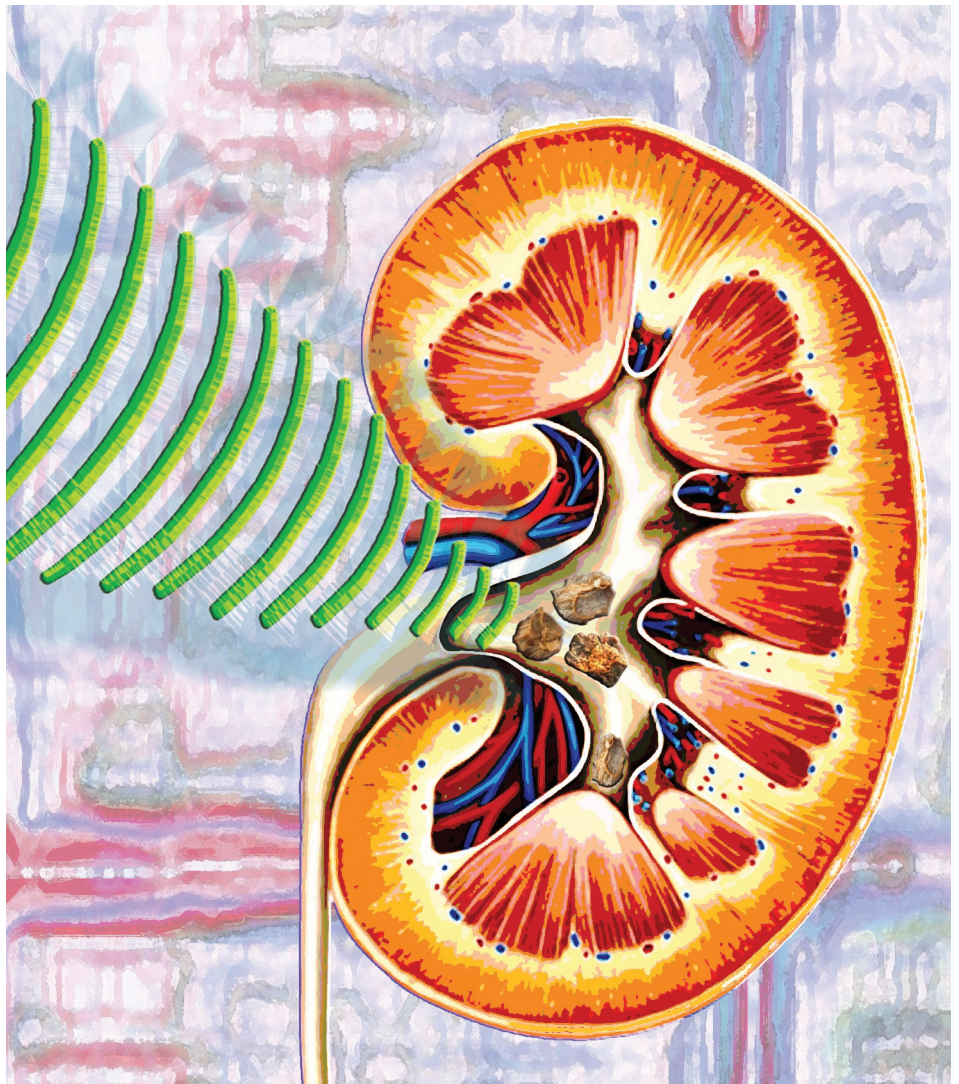
Andrologie

Warum sollten ältere Männer
Testosteronspiegel wie in
jüngeren Jahren haben?

Uro-Onkologie

Zunahme von Low Volume
Zentren – ist das deutsche
Gesundheitswesen auf dem
richtigen Weg?

DNA-Methylierung – ein
Prognosemarker für
Kastrationsresistenz



www.andrologen.info • www.urologen-infoportal.de

NEBIDO® –
MACHT DEN
MANN

Anzeige



UROLOGIE

- 42-48** Die Endometriose des Harntraktes - Eine interdisziplinäre Herausforderung
Bipolare versus monopolare TURP
Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit großer Prostata oder schweren LUTS
GreenLight-XPS Laser-Vaporisierung der Prostata versus transurethrale Resektion der Prostata
Prädiktive Faktoren bei miniaturisierter perkutaner Nephrolithotomie
Dosisreduzierte CT-Untersuchungen bei Urolithiasis
Innovatives Protokoll für Nicht-Kontrast-Computertomographie mit Dual-Energy-CT
Schutz vor Nierenschäden durch langsame Spannungssteigerung bei extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie?
Nephrolithiasis mit Hypocitraturie und Harn-pH ↓
Ansprechen der Patienten stratifiziert nach BMI-Gruppen auf Kaliumcitrat-Behandlung
Erfahrungen mit dem Uro Dyna-CT bei komplexen Punktionen der Niere

ANDROLOGIE

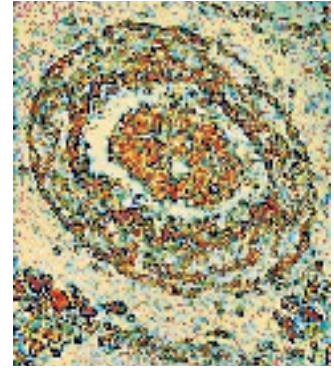
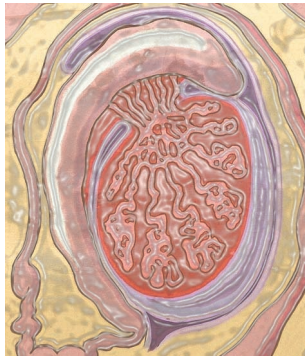
- 48-54** Mitochondriale Atmung der Spermien bei Männern mit Varikozele beeinträchtigt
Verbindung der Gesamt-, Krebs- und kardiovaskulären Mortalität mit dem Sexualhormonstatus
Wirksamkeit der Testosteron-Behandlung bei älteren Männern
Warum sollten ältere Männer Testosteronspiegel wie in jüngeren Jahren haben?

Kongressberichte

- 61-63** 27. Deutscher Schmerzkongress
Hodenkrebs: Gute Heilungschancen, aber für viele Männer sehr belastend
32. Deutscher Krebskongress
Schlafstörungen und Fatigue im Kontext der Krebserkrankung

Mit Recht an Ihrer Seite

- 64-65** Versicherungsmaklerberatung als Mehrwert für Ärzte
Buchbesprechung
Klinische Forschung am Menschen – Ein Buch
bietet umfassend die notwendigen Informationen



URO-ONKOLOGIE

- 56-61** Zunahme von Low Volume Zentren – ist das deutsche Gesundheitswesen auf dem richtigen Weg?
- Prostatakrebs
Hypermethylierungsprofil als Prädiktor für die Entwicklung von Kastrationsresistenz
- Beeinflusst die Andogendeprivationstherapie das Risiko für Alzheimer-Krankheit?
- Klinisch nodal positiver Blasenkrebs
Ergebnisse nach Induktionschemotherapie und radikaler Zystektomie
- Nicht-seminomatöse Keimzelltumoren Stadium I
Lebensqualität nach Monozyklus adjuvanter BEP versus retroperitonealer Lymphknotendissektion
- Rezidivierende Keimzelltumoren
Irinotecan, Paclitaxel und Oxaliplatin als Alternative zur Cisplatin-basierten Chemotherapie
- Hodenkrebs: Gute Heilungschancen, aber für viele Männer sehr belastend

Pharmaforum / Meldungen

- 66-71** mRCC: Checkpoint-Inhibitoren – neuer Therapieansatz in der Immunonkologie
- mCRPC: Daten untermauern den Stellenwert von Cabazitaxel
- mCRPC: Radium-223 unter Praxisbedingungen wirksam und sicher
- Fortbildungsangebot zur Jungensprechstunde in der urologischen Praxis
- Leuprorelinacetat beim hormonabhängigen Prostatakarzinom
- Neudefiniertes Kastrationsniveau von unter 20 ng/dl:
Verzögerte Progression, verlängertes Überleben
- Haben Bicalutamid und Co. beim mCRPC ausgedient?
- FARCO-Penisklemme zum optimierten Einsatz von Instillagel®
- mRCC: 10 Jahre Erfahrungen mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Impressum

71

Die Endometriose des Harntraktes – Eine interdisziplinäre Herausforderung

Einleitung und Grundlagen

Die Endometriose ist ein gutartiger Tumor von versprengtem bzw. ektopem Endometriumgewebe, welches die histologischen Merkmale und biologischen Reaktionen der Uterusschleimhaut beibehalten hat. Es handelt sich dabei um Gewebe, das nicht zu selbstständiger Proliferation befähigt ist, sondern dem Einfluss von Östrogen und Progesteron unterliegt. Die Endometriosekomplikationen sind das Ergebnis zyklischer Gewebeproliferationen, lokaler Wucherungen und rezidivierender Blutungen. Als weitere Komplikation findet sich die Neigung zur Fibrosierung, Narbenbildung und Retraktion des Gewebes.

Die aktive Endometriose kommt ausschließlich bei Frauen im geschlechtsreifen Alter bei intakter Ovarialfunktion vor. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Endometrioseherde wurden in verschiedenen Lokalisationen nachgewiesen, dabei unterscheidet man eine Endometriosis genitalis interna, eine Endometriosis genitalis externa und eine Endometriosis extragenitalis.

Nur in etwa 1–2 % der von einer Endometriose betroffenen Patientinnen sind die oberen oder unteren Harnwege betroffen. Von diesen Fällen ist die sog. Blasenendometriose mit 80–90 % die häufigste Form. Bei Befall des Ureters durch Endometrioseherde kann es zu einer kompletten Obstruktion und damit zu einem temporären Funktionsverlust der betroffenen Niere kommen. Bei großen transmuralen Endometrioseherden in der Harnblase kann es letztendlich auch zur Perforation der Blasenwand kommen [4].

Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Nur in etwa 1–2 % der von der Endometriose betroffenen Patientinnen sind die oberen oder unteren Harnwege betroffen [1]. Es werden die sog. extrinsischen, nicht infiltrativen Formen, von den eher noch selteneren intrinsischen Formen unterschieden. Die erst genannten sind dadurch gekennzeichnet, dass sie nur die Serosa bzw. das Peritoneum betreffen und häufig eher asymptomatisch verlaufen und meist im Rahmen einer Laparoskopie zufällig gefunden werden. Die intrinsischen Formen dagegen infiltrieren z.B. die Blasenwand oder den distalen Harnleiter und sind meist sehr schmerzhaft [3].

Die Symptome der Blasen- und Harnleiterendometriose, geordnet nach der Häufigkeit ihres Auftretens, sind Harndrang (Urge), Pollakisurie, supra- und retropubischer Schmerz, Dranginkontinenz und Dyspareunie. Nur in ganz seltenen Fällen weisen die Patientinnen Harnwegsinfektionen in der Vorgeschichte auf. Dieses Beschwerdebild kann völlig identisch mit dem der interstitiellen Cystitis sein und entsprechend häufig mit diesem Krankheitsbild ver-

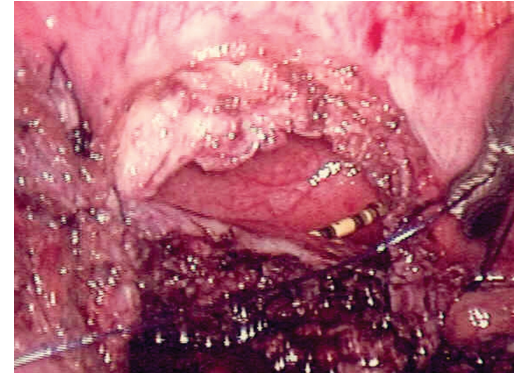


Abb. 2: Laparoskopische Blasenresektion.

wechselt werden. Sowohl für den Urologen als auch für den Gynäkologen ist es deshalb wichtig, mit beiden Krankheitsbildern vertraut zu sein.

Obwohl die zyklisch auftretende Hämaturie als pathognomonisch für die Endometriose des Harntraktes beschrieben wird, tritt sie in weniger als 20 % der Fälle überhaupt auf, da die Herde oft von Urothellagen überzogen sind. Auch eine Mikrohämaturie ist meist bei der Erstvorstellung nicht nachweisbar. Das klassische zyklusabhängige wechselnde Beschwerdebild ist bei der Blasen- oder Harnleiterendometriose ebenfalls eher selten.

Weiterhin ist bei der Harnleiterendometriose die Pathogenese letztendlich ungeklärt. Die Theorie, dass sowohl embryonale Reste der Wolf'schen Gänge bzw. der Müller-Derivate unter Östrogenstimulation Endometrioseherde hervorrufen können, könnte sowohl die sehr seltenen Fälle der Blasenendometriose bei Männern unter Östrogentherapie, als auch die eher seltenen Fälle der postmenopausalen Blasenendometriose bei Frauen erklären [2].

Wesentlich nahe liegender ist dagegen die Migrationstheorie, die entweder einen retrograden Menstruationsfluss oder eine Implantation von Endometriumgewebe durch eine vorausgegangene Operation als Ursache zugrunde legt. Diese Theorie besagt, dass ein Wachstum in die Tiefe, ausgehend vom physiologischen Endometrium, besteht [2].

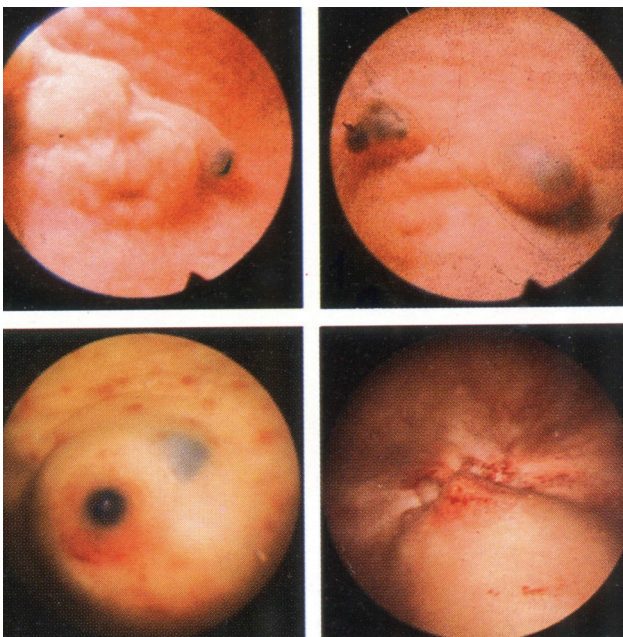


Abb. 1: Urethrozystoskopie: Harnblasenendometriose.

Es wird auch eine sog. Transplantations-theorie diskutiert, die eine lympho- sowie hämatogene Ausbreitung in Betracht zieht. Weiterhin wird ursächlich eine Umwandlung von Serosa oder Urothel in Endometrium diskutiert (metaplastische Theorie) wobei eine familiäre Häufung oder genetische Veranlagungen vorliegen kann [2].

Für den gelegentlich empfohlenen Einsatz von LH/RH-Analoga gilt es bei urologischen Herden zu bedenken, dass es zu Beginn der Therapie zu einer hormonellen Stimulation kommt (dem sog. flair-up), die bei ostiennahen Herden oder bei Befall des distalen Ureters zu einer kompletten Obstruktion und damit zu einem fortschreitenden Funktionsverlust der betroffenen Niere führen kann. Die großen transmuralen Endometrioseherde können eine Perforation der Blasenwand verursachen.

Nach diesem anfänglichen „flair-up“ kommt es zu einer Reduktion der LH- und FSH-Freisetzung aus der Hypophyse und konsekutiv zu einer Hemmung der Östrogen- und Gestagensynthese im Ovar, wodurch ein östrogenstimuliertes Fortschreiten der Endometriose verhindert wird. Die Patientin wird dadurch reversibel in die Menopause, mit allen Begleitscheinungen (wie klimakterischen Beschwerden, Verlust der

Knochendichte etc.), versetzt. Bei einer Behandlung mit GnRH-Analoga über 3 Monate empfiehlt sich eine add-back-Therapie mit Gestagenen und niedrig dosierten Östrogenen, z.B. in Form eines monophasischen oralen Kontrazeptivums.

Eine Behandlung mit GnRH-Antagonisten wirkt nach dem gleichen Prinzip, nämlich durch eine reversible Blockade der GnRH-Rezeptoren an der Hypophyse, wobei es hier zu keinem initialen flair-up kommt und eine add-back-Therapie meistens nicht erforderlich ist.

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch kann nach einer solchen Down-Regulation der Ovarialfunktion eine IVF-Therapie begonnen werden. Dies ist insbesondere bei den Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Endometriose (Grad 3 oder 4) und anatomischen Veränderungen der Tuben sinnvoll.

Den jüngeren Patientinnen mit einer nicht ausgeprägten Endometriose soll eine baldige Realisierung ihres Kinderwunsches empfohlen werden. Falls es nach 6 Monaten bei einem regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehr zu keiner Schwangerschaft kommt, wird eine Vorstellung in einer Kinderwunschsprechstunde dringend empfohlen.

Nach einer radikalen Operation der Endometriose kann als Rezidivprophylaxe auch nur ein gestagenbetontes orales Kontrazeptivum durchgehend (also ohne 7 Tage Pause), als eine nebenwirkungsarme Therapieoption, eingesetzt werden. Der Wert dieser Methode ist jedoch bislang noch nicht durch kontrollierte Studien belegt. Adjuvant werden bei Schmerzen NSARs eingesetzt [6].

Entscheidend für die Diagnose einer transmuralen Endometriose ist eine Zystoskopie in Narkose (**Abb. 1**) mit entsprechender Dokumentation der max. Blasenkapazität und mit Entnahme von tiefen Biopsien (**Abb. 3**), die nicht nur die Submukosa, sondern auch tiefe Detrusoranteile mit einschließen. Die retrograde Ureteropyelographie und Harnleiterspigelung sind die Methoden der Wahl, um transmurale Harnleiterendometrioseherde zu erkennen. Als Methode der Wahl gilt heute bei einer Harnblasenendometriose die laparoskopische oder roboter-assistierte Blasenteilresektion [5,6,7] (**Abb. 2**). Für eine Endometriose des distalen Harnleiters ist die partielle Ureterresektion mit antirefluxiver Harnleiterneueinpflanzung in Psoas-Hitch-

Technik eine erwiesene und etablierte Therapieoption [1]. Die extravesikale laparoskopische Re-Implantation des Ureters mit oder ohne Roboterassistenz wird als eine Alternative zur offenen Operation angesehen [5]. Aufgrund unserer Erfahrungen mit der roboter-assistierte Technik bei der radikalen Prostatektomie und der organerhaltenden Nierenchirurgie sehen wir ein hohes Entwicklungspotential auch im Bereich der komplexen rekonstruktiven Chirurgie am Harnleiter.

Zusammenfassung

Die Endometriose des Harntraktes ist mit 1–2 % der von der Endometriose betroffenen Patientinnen eine seltene Erkrankung, wobei die Harnblase die häufigste Lokalisation darstellt. Eine Endometriose mit Harnleiterbeteiligung wird oft sehr spät diagnostiziert, da asymptomatische Verläufe und die Seltenheit dieses Krankheitsbildes häufig zu einer verspäteten Diagnoseerhebung führen.

Therapeutisch sollte stets ein individuelles Management angestrebt werden, das in erster Linie vom Alter der Patientin, bestehendem Kinderwunsch und von der Ausdehnung des Endometrioseherdes abhängig ist. Auch wenn die roboter assistierte laparoskopische Neueinpflanzung des Harnleiters und Blasenteilresektion derzeit noch als Neuland zu betrachten ist und nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt wird, ist sie langfristig gesehen eine sicher durchführbare und (bei entsprechender Erfahrung) komplikationsarme Alternative zu den offen-chirurgischen Verfahren mit wesentlichen Vorteilen für den Patienten. ◀

Verfasser: Zugor V., Pfister D., Porres D., Heidenreich A., Klinik und Poliklinik für Urologie Universitätsklinikum Köln.

(Literatur beim Verfasser)



PD Dr. med.
Vahudin Zugor
Facharzt für Urologie
und Oberarzt der Klinik
und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpenerstrasse 62
50937 Köln.
Email:
vahudin.zugor@uk-koeln.de

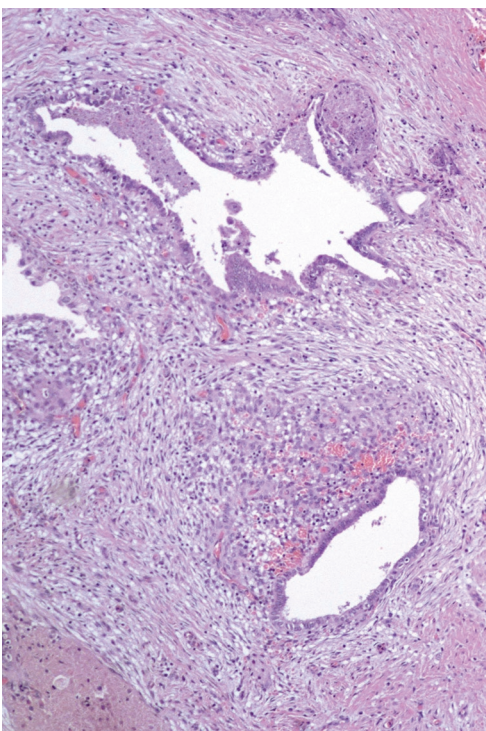


Abb. 3: Histologie (Endometriose der Harnblase).

Bipolare versus monopolare TURP

Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit großer Prostata oder schweren LUTS

Trotz der in den letzten Jahrzehnen bei der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) deutlich verringerten Mortalitäts-/Morbiditätsraten, sind diese nach wie vor mit der Masse des resektierten Gewebes assoziiert. Diesbezüglich wurden Effektivität und Sicherheit der bipolaren und monopolaren (b/m)-TURP bei Patienten mit großer Prostata oder schweren Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) aufgrund benigner Prostataobstruktion (BPO) verglichen.

Patienten (n=279) aus vier europäischen Zentren, die zur TURP anstanden, wurden randomisiert 1:1 der b- oder m-TURP zugewiesen und postoperativ bis zu 36 Monate nachverfolgt. Aktuell wurden nur Patientengruppen mit großen Prostatae (<80 ml) oder schweren LUTS (International Prostate Symptom Score [IPSS] >19) verglichen.

Bei den Patienten mit großer Prostata wurde bezüglich Sicherheit lediglich ein signifikant größerer Abfall des Natriumspiegels nach m-TURP registriert, der in 1/32 Fällen mit einem TUR-Syndrom assoziiert war.

Vierzehn frühe Komplikationen (Blutgerinnelselektion, Bluttransfusion, akuter Harnverhalt) traten bei 4/32 m-TURP- und 6/30 b-TURP-Patienten auf. Komplikationsraten und Clavien-Grade unterschieden sich zwischen den Behandlungsarmen nicht. Längerfristig trat nur noch eine Urethralstriktur im b-TURP-Arm auf.

Patienten mit schweren LUTS hatten im m-TURP- und b-TURP-Arm mittlere IPSS von 25,0 bzw. 25,3. Die Verbesserungen der IPSS, der maximalen Flussgeschwindigkeit (Q_{max}) und des Residualharns waren in beiden Armen nach 6 Wochen, 12 Monaten und 24–36 Monaten hoch signifi-

Die Post-hoc-Analyse der Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie zeigen, dass mit m-TURP und b-TURP vom erfahrenen Operateur in der Behandlung von BPO-Patienten mit großem Prostatavolumen oder schweren LUTS vergleichbar gute Ergebnisse bezüglich Effektivität und Sicherheit erreicht werden können.

kant. Die Komplikationsraten unterschieden sich zwischen m- und b-TURP nicht signifikant (4/54 vs. 5/69). Längerfristig traten Urethralstrikturen und Blasenhalstrikturen in beiden Armen gleichverteilt auf. Jeweils eine Reintervention war erforderlich. *Red. ◀*

Skolarikos A, Rassweiler J, de la Rosette JJ, et al. 2016. Safety and efficacy of bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate in patients with large prostates or severe lower urinary tract symptoms: post hoc analysis of a European multicenter randomized controlled trial. *J Urol* 195:677-684.

GreenLight-XPS Laser-Vaporisierung der Prostata versus transurethrale Resektion der Prostata

Beim Vergleich der Behandlung benigner Prostataobstruktion (BPO) mittels photoselektiver Vaporisation mit dem GreenLight-XPS (GL-XPS)-Lasersystem versus transurethrale Resektion der Prostata (TURP) war in der GOLIATH-Studie dem GL-XPS gegenüber TURP Non-Inferiorität bescheinigt worden. Aktuell wird berichtet, ob sich auch nach zweijährigem Follow-up gleichwertige Ergebnisse bestätigen lassen.

In Rahmen der GOLIATH-Studie waren 281 Patienten mit BPO aus 29 Zentren in neun europäischen Ländern randomisiert entweder mit dem GL-XPS-Lasersystem (180 Watt Leistung) oder TURP (monopolar oder bipolar) operiert worden.

Gleichwertig gute Ergebnisse beider OP-Verfahren bezüglich International Prostate Symptom Score (IPSS), maximaler Flussgeschwindigkeit (Q_{max}) und Anteil komplikationsfreier Patienten waren nach sechs Monaten und einem Jahr registriert worden. Der mittlere IPSS blieb nach 24 Monaten auf dem niedrigen postoperativen Niveau (GL-XPS: 6,9 vs. TURP: 5,9). Auch die Q_{max} bestand in beiden Gruppen über 24 Monate auf dem erhöhten post-

operativen Niveau (21,6 bzw. 22,9 ml/s). Kein signifikanter Unterschied bestand in der hohen Rate an Komplikationsfreiheit (83,6 % bzw. 78,9 %). Die Non-Inferiorität von GL-XPS blieb somit nach 24 Monaten bestehen.

Innerhalb von zwölf Monaten wurden im GL-XPS-Arm zehn und im TURP-Arm neun Nachoperationen aufgrund von Obstruktionen notwendig, und im Zeitraum bis 24 Monate kamen noch einmal fünf Fälle hinzu (vier im GL-XPS- und einer im TURP-Arm; keine Signifikanz).

Nebenwirkungen traten im zweiten Jahr des Follow-up nur noch bei fünf Patienten im GL-XPS-Arm (darunter 1 Grad IIIa Blasenhalstriktur, 1 Grad IIIb Harnver-

Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der photoselektiven Vaporisation mit dem GreenLight-XPS Lasersystem und TURP in der operativen Behandlung der BPO nach zwei Jahren Follow-up der prospektiven GOLIATH-Studie zeigen, dass die Laser-Prostatektomie eine der TURP bezüglich dauerhafter Wirksamkeit und Sicherheit ebenbürtige Behandlungsmethode ist.

halt) und bei zwei Patienten im TURP-Arm auf (1 Grad IIIa Harnverhalt). Inkontinenzprobleme traten in beiden Armen nach 12 und 24 Monaten mit unveränderten Schweregraden bei jeweils vier Patienten auf. *Red. ◀*

Thomas JA, Tubaro A, Barber N, et al. 2016. A multicenter randomized noninferiority trial comparing GreenLight-XPS Laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: Two-yr outcomes of the GOLIATH study. *Eur Urol* 69:94-102.

Prädiktive Faktoren bei miniaturisierter perkutaner Nephrolithotomie

Die perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL) ist eine Standardtherapie bei großen Nierensteinen. Durch Miniaturisierung der Instrumente (Mini-, Mikro-, Ultramini-PCNL) sowie Modifikationen der Punktionsnadeln, des Schafts und der Energiequellen gelingt es, die Komplikationsrate und Morbidität bei gleichbleibenden Erfolgsraten zu senken. Zudem können auch kleinere Steine mittels PCNL behandelt werden. Aus einem indischen Zentrum werden die Erfahrungen mit der Mikro-PCNL berichtet, ihre Rolle in der Behandlung von Nierensteinen bestimmt und prädiktive Faktoren des Ergebnisses analysiert.

Daten von 139 Patienten, die sich zwischen Juni 2010 und November 2014 einer Mikro-PCNL unterzogen hatten, wurden retrospektiv analysiert. Die Steine waren im oberen Ureter (n=7), im Nierenbecken (n=47), den oberen Nierenkelchen (n=11), den mittleren Nierenkelchen (n=9), den unteren Nierenkelchen (n=57) und multiplen Orten (n=8) lokalisiert. In der Studiengruppe musste bei neun Patienten auf eine Mini- oder Standard-PCNL umgestellt werden.

Der Zugang zum Hohlraum der Niere erfolgte unter fluoroskopischer Füh-

rung, ultraschall-geleitet oder kombiniert mit beiden. Die mittlere Operationsdauer betrug $50,2 \pm 9,8$ Minuten (35–85 Minuten). Im Mittel folgte ein 2,4-tägiger Krankenhausaufenthalt. Der Hämoglobinspiegel sank um $0,6 \pm 0,8$ mg/dl. Bei acht Patienten traten Nierenkoliken auf, die mit Spasmolytika behandelt wurden. In vier Fällen waren die Koliken derart stark, dass das Einlegen einer DJ-Harnleiterschleife gerechtfertigt war.

In der stufenweisen multivariaten Regression erwiesen sich die Steindichte in Hounsfield-Einheiten, die Anzahl Stei-

Die Mikro-PCNL wird als vielversprechende Behandlungsmethode für solitäre Nierensteine mit einem Volumen $<1 \text{ cm}^3$ und geringer Steindichte in Hounsfield-Einheiten ungeachtet ihrer Lokalisation erachtet.

ne und das Steinvolumen als signifikante unabhängige Prädiktoren für komplette Steinfreiheit nach der Mikro-PCNL.

Von 130 Patienten mit zu Ende geführter Mikro-PCNL verlief der Eingriff in 119 Fällen (91,5 %) erfolgreich. Bei elf Patienten zeigten die Aufnahmen zurückgebliebene Fragmente. In der multivariaten Analyse waren die Umstellung auf Mini- oder Standard-PCNL signifikant mit intraoperativen Komplikationen und der Anzahl Steine assoziiert. *Red. ◀*

Ganpule A, Chhabra JS, Kore V, et al. 2016. Factors predicting outcomes of micropercutaneous nephrolithotomy: results from a large single-centre experience. *BJU Int.* 117:478-483.

Dosisreduzierte CT-Untersuchungen bei Urolithiasis Innovatives Protokoll für Nicht-Kontrast-Computertomographie mit Dual-Energy-CT

Bei der Computertomographie (CT) ist die Strahlenbelastung der Steinpatienten gegenüber der mit anderen bildgebenden Verfahren signifikant höher. Dennoch gilt es als akzeptabel, Urolithiasis-Patienten der Strahlung eines Nicht-Kontrast-CT auszusetzen. In der sinnvollen Kombination der Nicht-Kontrast-CT zur Steinlokalisierung mit der Dual-Energy-CT zur anschließenden Steinanalyse wird die Strahlenbelastung zwar insgesamt erhöht, doch sie konnte durch Erniedrigung des Röhrenstroms bei der standardmäßigen Nicht-Kontrast-CT bereits deutlich reduziert werden. Aktuell wurde zur weiteren Minimierung der Strahlenbelastung zusätzlich das Potenzial einer verringerten Dual-Energy-Dosis ausgelotet.

Die retrospektive Analyse griff auf 61 Patienten (13 Frauen und 48 Männer) zurück, die sich einer kombinierten Diagnostik mit einer niedrig dosierten CT und einer zielgerichteten, dosisreduzierten Dual-Energy-CT (38,8 % geringer Röhrenstrom als vom Hersteller festgesetzt) unterzogen hatten.

Die CT-Untersuchung erfolgte bei 20 Patienten aufgrund von Kolikschmerzen und Verdacht auf Nierensteine. In den restlichen 41 Fällen sollte die radiologi-

sche Abklärung der Wahl einer geeigneten Steinbehandlung dienen. Die Strahlendosis für Patienten mit einem BMI <25 und $>25 \text{ kg/m}^2$ betrug insgesamt 1,2 bzw. 2,5 mSv.

Die Steinanalyse mittels Dual-Energy-CT ergab, dass 11,5 % der Patienten reine Harnsäuresteine, 82,0 % der Patienten keine Harnsäure enthaltenden und 6,5 % der Patienten gemischt zusammengesetzte Nierensteine hatten. Mit konventioneller Infrarotspektroskopie-Steinanalyse wurde

Die Reduzierung des Röhrenstroms um bis zu 38 % gegenüber der Standardempfehlung des Herstellers für Dual-Energy-CT zur Steinanalyse bewirkte eine signifikante Reduzierung der Strahlendosis ohne die Genauigkeit der Steindetektion und Steinanalyse zu beeinträchtigen.

die Zusammensetzung der reinen Harnsäuresteine und der gemischten Steine bestätigt. Allerdings wurden in drei von 50 Steinen, die radiologisch als keine Harnsäure enthaltende Steine identifiziert worden waren, infrarotspektrometrisch Harnsäureanteile gefunden. Sensitivität und Spezifität für reine Harnsäuresteine errechneten sich daraus zu jeweils 100 %. Für keine Harnsäure enthaltenden Steine waren es entsprechend 100 % bzw. 78,6 %. *Red. ◀*

Wilhelm K, Schoenthaler M, Hein S, et al. 2015. Focused dual-energy CT maintains diagnostic and compositional accuracy for urolithiasis using ultralow-dose noncontrast CT. *Urology* 86:1097-1103.

Schutz vor Nierenschäden durch langsame Spannungssteigerung bei extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie?

Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) ist Standardbehandlung bei Konkrementen der oberen Harnwege. Die Forschung konzentriert sich verstärkt auf verbesserte Strategien, um das Hämatomrisiko bei zugleich verbesserter Effektivität zu minimieren. Aus Tierversuchen geht hervor, dass bei langsamem Steigern der Generatorspannung („ramping“) eine bessere Steinfragmentierung bewirkt und das Komplikationsrisiko minimiert werden kann. In der prospektiven, randomisierten Studie sollte ermittelt werden, ob mit dem Prinzip der stufenweisen Steigerung der applizierten Stoßwellenenergie ein Schutz vor Nierenschäden verbunden ist.

Zur ESWL anstehende 418 Patienten (296 Männer und 122 Frauen) wurden für die Behandlung mit dem Modulith SLX-F2 Lithotripter (Storz Medical AG, Trägerswil, Schweiz) in zwei Gruppen randomisiert: Konstante Maximalspannung (n=205) und Ramping (n=213). Die applizierte Gesamtenergie unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht. Hämatoome wurden lediglich mittels Ultraschall nachgewiesen.

Bis 24 Stunden nach der ESWL wurden in der Ramping-Gruppe (12/213, 5,6 %)

signifikant weniger Nierenhämatoome als in der Konstant-Gruppe (27/205, 13 %) registriert ($p=0,008$). Zwischen beiden Gruppen bestand bezüglich der Mikroalbuminspiegel im Urin kein signifikanter Unterschied. Die Anteile steinfreier Patienten nach drei Monaten war in der Konstant-Gruppe 74 % gegenüber 76 % in der Ramping-Gruppe.

Das Alter stellte vermutlich aufgrund erhöhter Kapillarfragilität einen Risikofaktor für Nierenhämatoome dar ($p=0,04$). Ramping stand hingegen mit einem deut-

Bei der ESWL wurde mit dem Prinzip der sukzessiven Spannungssteigerung gegenüber der Applikation einer konstanten Maximalspannung eine Verringerung des Risikos für Nierenschäden festgestellt. In der analysierten Serie bestand zwischen beiden Verfahren kein signifikanter Unterschied in der Effektivität der Behandlung.

lich niedrigeren Risiko im Zusammenhang ($p=0,01$). Der Body Mass Index war lediglich trendmäßig mit einem erhöhten Hämatomrisiko assoziiert ($p=0,09$).

Steinanalysen waren in der Ramping-Gruppe und der Konstant-Gruppe in jeweils 54 % der Fälle verfügbar. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Steinzusammensetzung in beiden Gruppen. *Red. ◀*

Skuginna V, Nguyen DP, Seiler R, et al. 2016. Does stepwise voltage ramping protect the kidney from injury during extracorporeal shockwave lithotripsy? Results of a prospective randomized trial. *Eur Urol* 69:267-273.

Nephrolithiasis mit Hypocitraturie und Harn-pH↓

Ansprechen der Patienten stratifiziert nach BMI-Gruppen auf Kaliumcitrat-Behandlung

Adipositas ist insbesondere bei Frauen als Risikofaktor für Nierensteinbildung erkannt worden. Das wird auf den bei steigendem Körpergewicht sinkenden pH-Wert im Urin in Verbindung mit Hypocitraturie zurückgeführt. Aktuell wurde der Frage nachgegangen, ob das Ansprechen auf Kaliumcitrat in der Behandlung von niedrigem Harn-pH und Hypocitraturie mit steigendem BMI variiert.

In die Analyse gingen Daten von 125 Patienten mit Urolithiasis ein, deren metabolische Anomalien sich auf Hypocitraturie bei niedrigem Harn-pH beschränkten. Sie waren ausschließlich mit Kaliumcitrat behandelt worden. Anhand des BMI wurden normalgewichtige, übergewichtige, adipöse und morbid adipöse Patienten (<25, 25-29,9, 30-34,9 bzw. ≥ 35 kg/m²) unterschieden.

Ein erhöhter BMI wurde trendmäßig vermehrt bei den jüngeren Patienten registriert. Diese hatten zudem niedrigere Harncitrat- aber höhere Natriumoxalat- und Harnsäurespiegel. Der pH-Wert im Urin unterschied sich in den BMI-Grup-

pen allerdings nicht. Anfänglich wurden etwa 90 % der Patienten ohne Berücksichtigung des BMI mit täglich 40 Mikroäquivalenten Kaliumcitrat behandelt.

Unter der Behandlung mit Kaliumcitrat erhöhte sich der pH-Wert im Urin von 5,4 zu Baseline auf 6,0 und das Kalium im Urin stieg bis zur ersten Kontrolle nach drei Monaten von 43 auf 65 Mikroäquivalente. Entsprechend stiegen die Citratspiegel von 247 mg/Tag auf 534 mg/Tag. In der Gesamtkohorte betrug die Veränderung des pH-Werts nach der Kaliumcitrat-Behandlung median 0,7. Die pH-Werte sowie ihre absoluten Zuwächse verringerten sich mit ansteigendem BMI.

Patienten mit erhöhtem BMI erfuhren nach Beginn der Behandlung mit Kaliumcitrat einen verlangsamen Anstieg der Citrat-Ausscheidung und des pH-Wertes im Urin. Übergewichtige/adipöse Patienten sollten hinsichtlich erforderlicher Dosisanpassung engmaschiger kontrolliert werden, oder bei ihnen könnte eine höhere Kaliumcitrat-Startdosis angeraten sein.

Bei Patienten mit erhöhtem BMI wurde die Kaliumcitrat-Dosis in vermehrtem Umfang angehoben. Die Therapie musste bei 9 % der normalgewichtigen, bei 17 % der übergewichtigen und 38 % der adipösen Patienten angepasst werden.

Die pH-Werte und Citratspiegel normalisierten sich bei 61 % bzw. 51 % der Patienten ohne ersichtliche Unterschiede zwischen den BMI-Kategorien. *Red. ◀*

Astroza GM, Neisius A, Tsivian M, et al. 2015. Treatment response in patients with stones, and low urinary pH and hypocitraturia stratified by body mass index. *J Urol* 195:653-657.

Erfahrungen mit dem Uro Dyna-CT bei komplexen Punktionen der Niere

Punktionen des Nierenbeckens werden standardmäßig unter Ultraschall- und Fluoroskopie-Kontrolle vorgenommen. Beide Methoden haben Schwachstellen: Beim Ultraschall sind Bildauflösung und Kontrastdarstellung nicht optimal. Die Fluoroskopie kann das Weichteilgewebe nicht darstellen. Um diese Probleme zu beheben, wurde eine neue Technik auf der Basis der 3-Dimensionalen (3D) Bildgebung entwickelt. Das Uro Dyna-CT ermöglicht nicht nur standardmäßige Röntgenaufnahmen und Fluoroskopiedarstellungen, sondern auch die Darstellung von 3D- sowie Querschnittsbildern. Des Weiteren bietet das Gerät eine 3D-Planung sowie eine Laser-gesteuerte Punktion (syngo iGuide).

Die Machbarkeit und Exaktheit der Uro Dyna-CT gesteuerten Punktionstechnik wurde bei 26 Patienten getestet. Die Studienteilnehmer wiesen unterschiedliche Risiken für eine Punktion auf.

Von 27 Punktionen verliefen 24 erfolgreich. Die mediane Zeit bis zur Bilddarstellung und der 3D-Aufarbeitung lagen bei unter zwei Minuten. Die Zeit für eine erfolgreiche Punktion vom Einführen der Nadel an betrug median 30 Sekunden und die Fluoroskopie-Zeit während und nach

der Punktion, um den Sitz der Nadel in verschiedenen Winkeln zu überprüfen, median 0,7 Minuten. Bei nur zwei Punktionen waren zwei Versuche notwendig und in einem Fall drei Versuche. Während oder nach den Punktionen traten keine Komplikationen auf.

Punktionen können meist sicher und schnell mit Ultraschall allein oder in Kombination mit der Fluoroskopie durchgeführt werden. Neue Techniken zielen darauf ab, eine hohe Genauigkeit zusammen mit weiteren Informationen über den Be-

Das Uro Dyna-CT ist ein exzellentes Instrument bei komplexen Punktionen, das bei jeder endourologischen Intervention mit hoher Bildqualität durchführbar ist.

Bei routinemäßigen Punktionen sollte nach Ansicht der Autoren weiter der bisherige Standard eingesetzt werden. Zwar sind die Strahlendosen höher als bei der standardmäßigen Fluoroskopie, doch verglichen mit Computertomographie-gesteuerten Interventionen bleiben sie im akzeptablen Bereich.

reich der Punktionsstelle zu gewinnen. Die mit dem Uro Dyna-CT gesteuerte Punktion kann auch bei Lymphknoten, Metastasen oder Abszessen eingesetzt werden. Dies ermöglicht die Verwendung auch im diagnostischen Bereich. *Red. ◀*

Ritter M, Rassweiler M-C, Michel MS, 2015. The Uro Dyna-CT enables three-dimensional planned laser-guided complex punctures. Eur Urol 68:880-884.

Mitochondriale Atmung der Spermien bei Männern mit Varikozele beeinträchtigt

Vorausgehend war nachgewiesen worden, dass oxidativer Stress die mitochondriale Atmung in Spermien beeinträchtigt. Zudem wird davon ausgegangen, dass oxidativer Stress zur Infertilität von Männern mit Varikozele wesentlich beiträgt. Aktuell wurde bei Männern mit Varikozele nach potenziellen Zusammenhängen zwischen Effektivität der mitochondrialen Atmung in Spermien, oxidativem Stress und Spermieeigenschaften gefahndet.

Für die Untersuchung wurden zwei Gruppen mit je 20 Studienteilnehmern rekrutiert: (I) Patienten mit Varikozele aus infertiler Paarbeziehung und als Kontrollen (II) Männer ohne Varikozele mit Normozoospermie.

Bei den Varikozele-Patienten waren reaktive Sauerstoffmetaboliten – ein systemischer Indikator für oxidativen Stress – gegenüber den Kontrollen um 59 % erhöht. Zudem lag bei ihnen der Spiegel an Lipoperoxiden – ein spezifischer Indikator für oxidativen Stress in der Seminalflüssigkeit – dreifach höher als bei den Kontrollen. Parallel dazu war der DNA-Fragmentierungsgrad in den Spermien signifikant erhöht. Die

polarographische Effektivitätsbestimmung der mitochondrialen Atmung in den Spermien bei Patienten mit Varikozele ergab gegenüber den Kontrollen eine 27 %ige Reduzierung.

Bei den Varikozele-Patienten korrelierten die erhöhten Marker für oxidativen Stress und die verminderte mitochondriale Atmungsaktivität mit Anomalitäten der Samenparameter: Im Vergleich mit den Kontrollen wurde eine Abnahme der progressiven Motilität um 41 % ermittelt. Zugleich war der Anteil immotiler Spermien bei den Männern mit Varikozele gegenüber den Kontrollen deutlich erhöht (61,0±12,0 % vs. 42,0±4,0 %) und die Spermienkonzentration signifikant redu-

Bei Männern mit Varikozele finden sich vermehrt reaktive Sauerstoffmetaboliten und seminale Lipoperoxide als Marker für oxidativen Stress, und die mitochondriale Atmungsaktivität ist beeinträchtigt.

Der gestörte Energiestoffwechsel dürfte auch eine wichtige Rolle bei der Beeinträchtigung der Spermienqualität bei Varikozele Patienten spielen.

ziert (35,4±16,0 % vs. 60,0±11,4 %). Unterschiede der morphologischen Anomalien bei Varikozele-Patienten und Kontrollen betrafen im Wesentlichen das Spermienmittelstück mit den ringförmig angeordneten Mitochondrien. Bei ersteren waren schadhafte Strukturen um 32 % vermehrt. *Red. ◀*

Ferramosca A, Albani D, Coppola L, Zara V, 2015. Varicocele negatively affects sperm mitochondrial respiration. Urology 86:735-739.

Verbindung der Gesamt-, Krebs- und kardio-vaskulären Mortalität mit dem Sexualhormonstatus

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Testosteronspiegeln und dem sich für Männer daraus ergebenden Mortalitätsrisiko haben bislang zu keinem abschließenden Ergebnis geführt. Vielfach liegt offenbar ein mit dem Alter in Verbindung stehender so genannter kompensierter primärer Hypogonadismus vor, der bei relativ hohem Spiegel an Luteinisierungshormon (LH) durch weniger deutliche Androgeninsuffizienz gekennzeichnet ist. Dabei haben Männer neben einer gestörten Sexualfunktion insbesondere häufig auch physische Symptome [1]. In diesem Zusammenhang wurde die Assoziation zwischen LH und Testosteron (LH/T) sowie anderen reproduktiven Hormonen mit der nachfolgend ermittelten Mortalität analysiert [2].

Die prospektive Kohortenstudie wurde mit insgesamt 5 323 Männern im Alter von 30 bis 70 Jahren aus vier bevölkerungsbasierten Erhebungen durchgeführt. Von allen Teilnehmern lagen Serumproben und ein mittleres Follow-up von 18,5 Jahren vor. Während des Beobachtungszeitraums verstarben 1 533 Männer – 428 an kardiovaskulärer Krankheit und 480 an Krebs.

Bei der Gesamtmortalität bestanden bezüglich altersstandardisierter Quartile des Testosterons (Abb. A) oder des follikelstimulierenden Hormons (FSH) keine signifikanten Unterschiede. Für die oberste Quartile des freien Testoste-

rons und der zweiten Quartile des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) wurde eine signifikant erniedrigte bzw. erhöhte Mortalität registriert. Deutlich erhöhte Mortalität wurde bei den Männern in den obersten Quartilen des Estradiols, des LH und des LH/Testosterons (Abb. A) registriert. Die Assoziation der Gesamtmortalität mit LH nicht aber mit Testosteron lässt auf das Vorliegen eines kompensierten primären Hypogonadismus und nicht auf erniedrigte Testosteronsensitivität schließen.

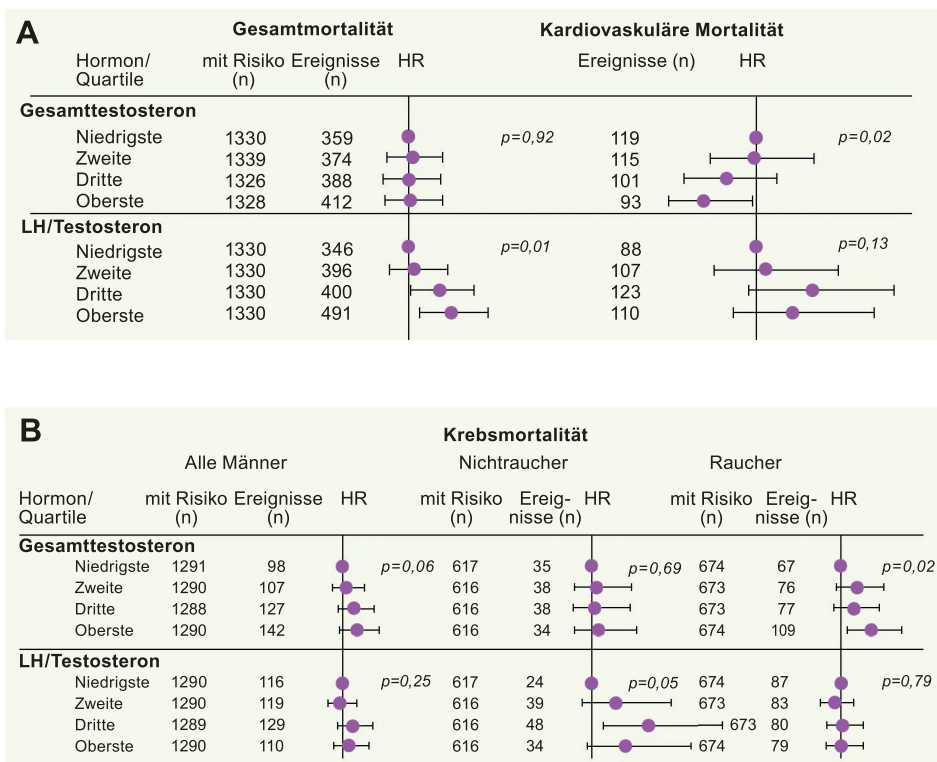
Zwischen altersstandardisiertem Testosteron und kardiovaskulärer Mortalität bestand zwischen unterster und oberster

Der positive Zusammenhang zwischen LH nicht aber Testosteron und der Gesamtmortalitätsrate lässt auf eine kompensierte Beeinträchtigung der Leydigzellfunktion als Risikofaktor für die Sterblichkeit aufgrund jedweder Ursache schließen. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse erscheint es empfehlenswert, bei Patienten mit Androgeninsuffizienz bei der diagnostischen Abklärung auch LH-Bestimmungen mit einzubeziehen.

Quartile des Testosterons eine negative lineare Beziehung (Abb. A). Gleiches galt für das freie Testosteron, während beim SHBG allenfalls der Trend zu verringerter Mortalität bestand. Fehlende Assoziationen mit kardiovaskulärer Mortalität wurden für LH, FSH, SHBG und Estradiol registriert. Quartilenübergreifend bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Mortalität und altersstandardisiertem Estradiol, LH, LH/Testosteron wie auch FSH. Für Raucher und Nichtraucher wurden in getrennten Analysen vergleichbare Ergebnisse erhalten.

Unter Einbeziehung aller Männer zeigte sich bei höheren Spiegeln an Testosteron (Abb. B), SHBG und Estradiol die Tendenz zu erhöhter Krebsmortalität. Das wird durch den stärker ausgeprägten Effekt bei Rauchern erklärt, die bekanntermaßen höhere Spiegel an Testosteron und SHBG als Nichtraucher aufweisen. Männer mit Estradiol- und LH-Spiegeln in der obersten Quartile wiesen unabhängig vom Raucherstatus eine erhöhte krebsbedingte Mortalität auf. Die vom Raucherstatus unabhängige positive Assoziation zwischen LH und krebspezifischer Mortalität steht im Einklang mit der Gesamtmortalität.

Red. ◀



[1] Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. 2010. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing study. J Clin Endocrinol Metab 95:1810-1818.

[2] Holmboe SA, Vradi E, Jensen TK, et al. 2015. The Association of reproductive hormone levels and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in men. J Clin Endocrinol Metab 100: 4472-4480.

Wirksamkeit der Testosteron-Behandlung bei älteren Männern

Der Serum-Testosteronspiegel sinkt bei alternden Männern im Bevölkerungsquerschnitt pro Jahr um ein bis zwei Prozent. Dieser Abfall steht im Zusammenhang mit der Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands wobei insbesondere der Adipositas eine permissive Rolle zukommt. Bei Absinken des Testosteronspiegels in den insuffizienten Bereich kommt es vielfach zu Einschränkungen der Sexualfunktion, der Mobilität und der Vitalität. Während in zahlreichen Studien zur Therapie mit Testosteron einhellig positive Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung ermittelt worden sind, waren die Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die Vita sexualis und die Vitalität nicht einheitlich beurteilt worden. Diesbezüglich wurden drei Prüfungen mit Männern durchgeführt, deren niedrige Testosteronspiegel keinem anderen ersichtlichen Grund als dem Alter zugeschrieben werden konnten.

Die Rekrutierung der 790 Teilnehmer erfolgte hauptsächlich durch Serienbriefe, Telefoninterviews mit den Respondern und nachfolgend zwei Terminen in der Klinik. Die Männer mussten ≥ 65 Jahre alt sein und einen durchschnittlichen Testosteronspiegel $< 2,75$ ng/ml haben. Entsprechend der von ihnen angegebenen Defizite wurden die Männer den Prüfungen

der Sexualfunktion, der Mobilität oder der Vitalität (z.T. Mehrfachteilnahme) zugewiesen und mit Testosteron-Gel 1 % oder Placebo-Gel behandelt.

Bei der Prüfung der **Sexualfunktion** wurde in erster Linie Veränderung der sexuellen Aktivität anhand der Frage 4 des Psychosexual Daily Questionnaire (PDQ-Q4) bestimmt. Die Veränderung der PDQ-Q4-

Scores erhöhte sich in der Testosteron- gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant (**Abb. 1**), wobei das Ausmaß der Erhöhung auf individueller Ebene mit dem Anstieg des Testosteronspiegels korrelierte. Nach dem Score des Derogatis Interview for Sexual Functioning in Men-II und dem International Index of Erectile Function hatte die Testosteronsubstitution zudem positive Effekte auf das sexuelle Verlangen bzw. die erektile Funktion. Dies entsprach auch dem subjektiven Empfinden der Patienten.

Die Prüfung der **körperlichen Funktion** ergab bei dem Anteil der Männer, deren zurückgelegte Wegstrecke beim 6-Minuten-Geh-Test um ≥ 50 m anwuchs, keinen signifikanten Unterschied zwischen Testosteron- und Placebo-Gruppe (**Abb. 2**). Trendmäßig deutete sich allerdings ein Auseinandergehen der Schere mit fortschreitender Dauer der Testosteron-Therapie an. Andererseits kann ein Kraftzuwachs der Muskulatur in erster Linie durch kör-

Symptomatische Männer im Alter von ≥ 65 Jahren mit recht niedrigen Testosteronspiegeln profitieren bei deren Anhebung in den mittleren Normbereich für 19- bis 40-Jährige von moderat aber signifikant gesteigerter sexueller Aktivität, leichten Verbesserungen der Stimmungslage und weniger schweren depressiven Symptomen. Die Vorgaben des 6-Minuten-Geh-Tests wurden von den Teilnehmern der körperlichen Leistungsprüfung zwar verfehlt, aber sie wurden im Gesamtkollektiv, das den Geh-Test ebenfalls absolviert hatte, von den Testosteron-Anwendern signifikant erreicht.

perliche Aktivität erreicht werden, wobei ein adäquater Testosteronspiegel den Trainingserfolg unterstützt.

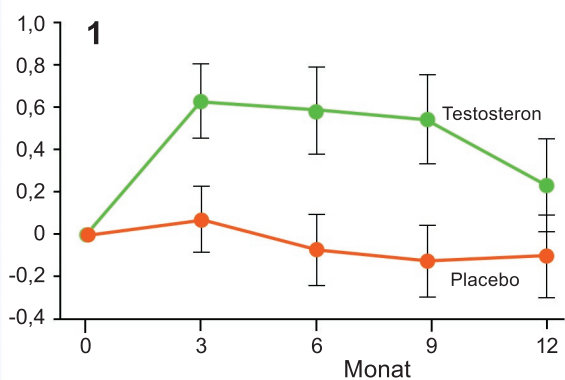
Bei der Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit anhand der körperlichen Funktionsdomäne (PF-10) des SF-36 Gesundheitsfragebogens wurde in der Testosteron- gegenüber der Placebo-Gruppe eine signifikante Erhöhung registriert ($p=0,03$). Die Prüfung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde auch von den Teilnehmern der anderen beiden Prüfungen absolviert. Wurden diese in die Analyse einbezogen, ergab sich in allen Tests eine signifikante Überlegenheit der mit Testosteron substituierten Männer.

Bei der **Vitalitätsprüfung** wurden die vorgegebenen vier Punkte auf der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Skala nicht von einer signifikanten Mehrheit der Männer erreicht. Allerdings zeigte die Veränderung gegenüber Baseline in der Testosteron-Gruppe eine trendmäßige Verbesserung ($p=0,06$). Signifikant positive Effekte der Testosteron- gegenüber der Placebo-Gruppe wurden beim SF-36-Vitalität-Score, den Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)-Scores und dem Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)-Depression-Score registriert.

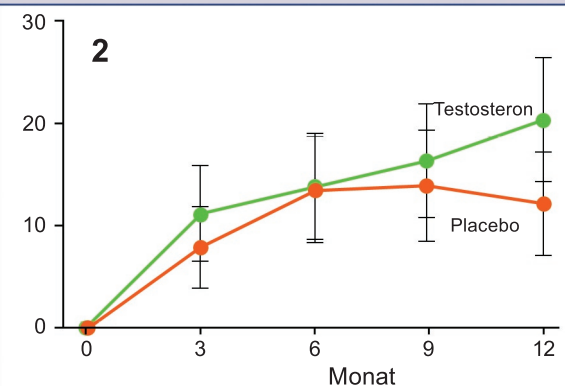
Red. ◀

Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. 2016. Effects of testosterone treatment in older men. N Engl J Med 374:611-624.

▼ Veränderung des PDQ-Q4-Scores



▼ Männer mit ≥ 50 m Zunahme im 6-Min-Gehtest (%)



Warum sollten ältere Männer Testosteronspiegel wie in jüngeren Jahren haben?

Mit zunehmendem Alter nimmt ein Großteil der Männer wahr, dass sich ihr sexuelles, körperliches und seelisches Wohlbefinden nicht mehr im Lot befindet. Darin liegen wohl die Hauptgründe, aus eigener Initiative oder auf Nachfrage des Arztes die Möglichkeit der Behandlung ihrer „Altersbeschwerden“ ins Auge zu fassen. Verursacher der unspezifischen, die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome sind in erster Linie im Alter abgefallene periphere Testosteronspiegel. Dieser als Late-onset-Hypogonadismus (LOH) bezeichneten Erscheinung kann durch Anheben des Testosteronspiegels in den physiologischen Bereich der jüngeren Jahre wirkungsvoll begegnet werden. Diesbezüglich wird die Testosteron-Ersatztherapie (TRT) in den EAU-Richtlinien für Männer mit nachgewiesenem niedrigen Testosteronspiegel und Symptomen eines Hypogonadismus empfohlen. Doch auch wenn verbessertes Wohlbefinden eine hinreichende Begründung dafür darstellt, warum ältere Männer einen Testosteronspiegel wie in jüngeren Jahren haben sollten, stehen mit dem normalisierten Hormonstatus auch Verbesserungen verschiedener Organfunktionen, des allgemeinen Gesundheitszustandes und letztlich auch Überlebensvorteile in Verbindung.

Alter per se ist entgegen überholter Auffassung kein ersichtlicher Grund für das Absinken des peripheren Testosteronspiegels. Im Grunde war das am Verteilungsmuster der Serum-Testosteronspiegel gesunder Männer aller Altersstufen von je her ersichtlich. Denn es zeigt sich, dass zahlreiche betagte Herren noch immer einen höheren Testosteronspiegel als mancher junge Mann haben. Demzufolge ist der vorgeblich mit dem Altern im Zusammenhang stehende Abfall des Testosteronspiegels nicht interindividuell vorprogrammiert. Anhand da-

tengesteuerter Modellierung und Analyse erarbeiteten Kelsey et al. (2014) ein normatives Modell des Gesamttestosterons über die gesamte Lebensspanne. Die Daten lassen bei älteren Männern anstelle eines allmählichen Abfalls des Spiegels an Gesamttestosteron eine deutlich angestiegene Variabilität der Verteilung erkennen (Abb. 1). Daraus resultiert aber auch eine im Alter anwachsende Population hypogonadaler Männer, bei der eine Testosterontherapie von Nutzen sein kann.

Im Wesentlichen hängt der erniedrigte Testosteronspiegel bei älteren Männern von individuell vorliegenden Faktoren wie Adipositas, Depressionen, Rauchentwöhnung und interkurrenten Veränderungen des Gesundheitsstatus ab (Shi et al. 2013). Die klinische Manifestation der verschiedenen mit Hypogonadismus im Zusammenhang stehenden Symptome richtet sich nach der Ausprägung des Testosterondefizits (Abb. 2, Morales et al. 2010). Nach den Empfehlungen der Endocrine Society zur Testosteronbehandlung von Männern mit Testosteronmangel-Syndrom besteht für Männer mit folgenden Krankheiten ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Hypogonadismus (Bhasin et al. 2010):

In den letzten drei Jahrzehnten ist die Bedeutung eines ausreichend hohen Testosteronspiegels für die Lebensqualität bzw. den allgemeinen Gesundheitszustand älterer Männer zunehmend in das Blickfeld der Urologen/Andrologen gerückt. Dabei steht der Abfall des Testosteronspiegels im Wesentlichen mit der zunehmenden Anhäufung von Komorbiditäten im Alter im Zusammenhang. Bei einem Late-onset-Hypogonadismus macht sich in Abhängigkeit von der Ausprägung des Androgendefizits vordergründig die Beeinträchtigung des sexuellen, körperlichen und psychischen Wohlbefindens bemerkbar. In einer Reihe Placebo-kontrollierter Studien wurde die Effektivität der Testosteronsubstitutionstherapie bei der Behandlung von Befindlichkeitsstörungen wie auch zur Verbesserung verschiedener Organfunktionen nachgewiesen. Darüber hinaus mehren sich die Indizien für die Einflussnahme des endogenen und des durch Substitution eingestellten Testosteronspiegels auf das Gesamtüberleben. Bezüglich kardiovaskulärer Risiken einer Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern mit erheblicher kardiovaskulärer Vorbelastung besteht noch Klärungsbedarf.

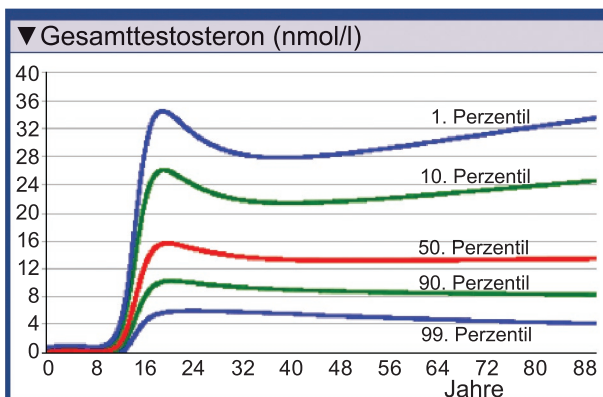


Abb. 1: Darstellung der Bereiche des Spiegels an Gesamttestosteron im Altersbereich in Zentilen bei Jungen und Männern von 3 bis 88 Jahren anhand eines validierten altersbezogenen normativen Modells: Nach dem 40. Lebensjahr bleibt der Testosteronspiegel konstant. Allerdings nimmt die Streuung der normativen Bereiche zu, wobei sich der Abstand von der 1. bis zur 99. Zentile über einen Bereich von 4,7-29,2 nmol/l im Alter von 35 Jahren auf 4,1-35,2 nmol/l mit 88 Jahren erweitert (Kelsey et al. 2014).

- Typ-2-Diabetes
- Metabolisches Syndrom
- Moderate bis schwere chronische Lungenkrankheit
- Osteoporose,
- Human immunodeficiency virus
- Infertilität
- Behandlung mit Steroiden, Opiaten (auch bei medizinischer Indikation), und Antikonvulsiva
- Alkoholabusus
- ED oder Ausbleiben spontaner Erektionen
- Verlust des Sexualverlangens.

Mit der Anhebung der Serum-Testosteronspiegel bei älteren Männern in den phy-

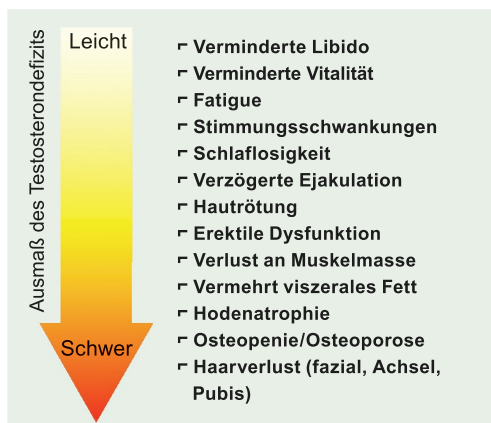


Abb. 2: Klinische Manifestation nach Ausprägung des Testosteronmangels (Morales A, et al. 2010).

siologischen Normbereich bei jüngeren Männern mittels einer Testosteron-Ausgleichstherapie (TRT) ließen sich in Placebo-kontrollierten Studien wiederholt signifikante Verbesserungen der Lebensqualität wie auch verschiedener Organfunktionen und damit des allgemeinen Gesundheitszustands nachweisen. In einer aktuellen Metaanalyse Placebo-kontrollierter Studien fanden Guo et al. (2016) deutlich reduzierte Scores auf der Skala für Aging Males' Symptoms (AMS).

Bei älteren Männern sind Testosterondefizite wiederholt mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert worden. Das geht insbesondere aus der Metaanalyse einer Kohorte mit insgesamt 16 184 Männern hervor (Araujo et al. 2011). Niedrige endogene Testosteronspiegel waren bei in der Gemeinschaft lebenden Männer mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität vorbehaftet. Die sich dabei zeigende Streubreite der Ergebnisse verschiedener Studien weist unter anderem auf beträchtliche Heterogenität der unterschiedlichen Populationen mit zum Teil erheblich voneinander abweichendem allgemeinem Gesundheitsstatus hin (**Abb. 3**).

Weiterführende Untersuchungen sollten Aufschluss darüber bringen, inwieweit bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln durch Testosteronausgleich eine Senkung der Sterblichkeitsrate herbeigeführt werden kann. Diesbezüglich führten Shores et al. (2012) eine Beobachtungsstudie mit 1 031 amerikanischen Veteranen älter als 40 Jahre und niedrigem

Gesamttestosteron ($\leq 2,50$ ng/ml) durch, von denen 398 mit einer TRT versorgt wurden. Innerhalb von fünf Jahren waren 20,7 % der nicht mit Testosteron behandelten Männern gestorben, während es bei den behandelten Männern 10,3 % waren ($p < 0,0001$). Die Mortalitätsrate betrug 5,7 Sterbefälle pro 100 Personenjahre bzw. 3,4 pro 100 Personenjahre.

Für ihre Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen TRT und kardiovaskulären Ereignissen sowie der Gesamtmortalität ermittelten Sharma et al. (2015) an Abteilungen für kardiovaskuläre Medizin 83 010 amerikanische Veteranen mit niedrigem

Testosteronspiegel ohne zurückliegenden Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Einschränkungen der Ergebniszuverlässigkeit ließen sich insofern reduzieren, als es möglich war, jene Patienten zu identifizieren, die tatsächlich eine TRT mit Normalisierung des Testosteronspiegels erhalten hatten. Die Studienkohorte setzte sich aus drei Gruppen zusammen: 43 931 Männer, bei denen sich der Testosteronspiegel unter einer TRT normalisiert hatte, 25 701 Männer mit TRT ohne Normalisierung des Testosterons und 13 378 Männer ohne TRT. Mittels Propensity-Score-Gewichtung wurden potenzielle systematische Unterschiede

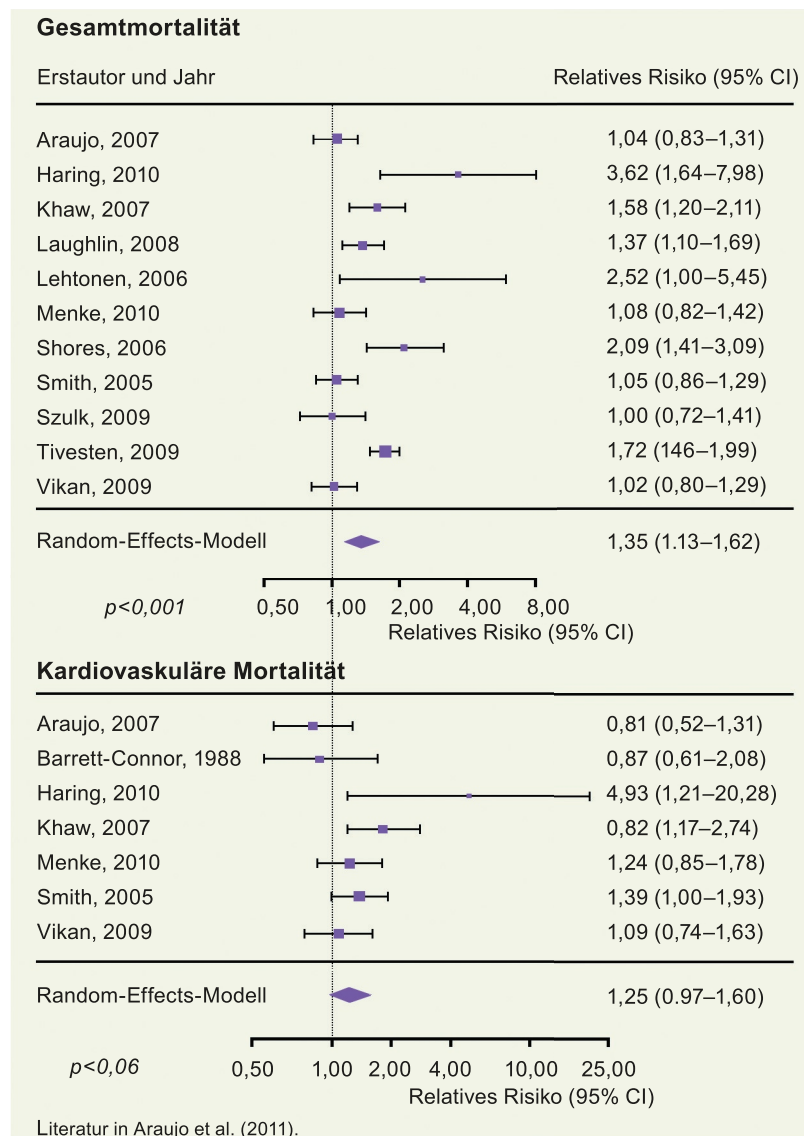


Abb. 3: Zusammenhang zwischen Gesamttestosteron und Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität (Araujo AB, et al. 2011).

de zwischen behandelten und unbehandelten Patienten ausgeglichen.

Die Gesamt mortalität belief sich in der Gruppe mit TRT und normalisiertem Testosteronspiegel auf 1 654 pro 100 000 Personenjahre, in der Gruppe mit TRT aber ohne Normalisierung des Testosterons auf 3 004/100 000 Personenjahre und in der Gruppe ohne TRT auf 3 635/100 000 Personenjahre. Damit resultierte für die Männer mit normalisiertem Testosteron eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber den nicht-behan-

delten Männern (Hazard Ratio [HR], 0,44; $p < 0,001$; **Abb. 4A**.) wie auch gegenüber den Männern mit TRT ohne Normalisierung des Testosterons (HR, 0,53; $p < 0,001$; **Abb. 4B**). Ein deutlicher Unterschied bestand auch zwischen nicht-behandelten und insuffizient behandelten Männern (HR, 0,80; $p < 0,001$; **Abb. 4C**).

Bei Normalisierung des Testosterons ergab sich gegenüber den beiden anderen Gruppen eine signifikante Erniedrigung bei beiden kardiovaskulären Ereignissen. Keine TRT und TRT ohne Testosteron-Normalisierung unterschieden sich hingegen nicht signifikant (Sharma et al. 2015).

Für die Sicherheit der TRT hinsichtlich Prostatakrebs-Risiko sprechen die Ergebnisse der prospektiven Registerstudie RHYME (Registry of Hypogonadism in Men), in der der Gesundheitszustand von 999 Patienten mit gesichertem Hypogonadismus an 25 Institutionen in sechs EU-Ländern erfasst wird. Drei Viertel der Patienten erhalten eine Testosterontherapie. Zugleich wird in RHYME die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wie tiefe Venenthrombose, Herzinfarkt, Hirninsult, Lungenembolie, Vorhofflimmern, die Notwendigkeit von Stents, oder Bypass, perkutane Koronareingriffe, zudem transiente ischämische Attacken sowie Herztod aufgrund von Ischämie oder Herzinsuffizienz ermittelt. Vier von zehn Patienten haben Übergewicht und 44 % sind adipös. Die Hälfte weist eine Hypertonie auf, ein Drittel eine Hypercholesterinämie und etwa jeder Dritte einen Diabetes mellitus Typ 2. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Anamnese erwiesen sich im Gesamtkollektiv als Prädiktor für erneut auftretende kardiovaskuläre Ereignisse. Neu betroffene Männer waren vorwiegend adipös. Mit 78,1 % versus 75,0 % traten kardiovaskuläre Ereignisse unter der TRT etwas häufiger auf als in der Vergleichsgruppe ohne TRT (Debruynne, et al. 2015).

In Bezug auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod bei Behandlung vor allem älterer kardiovaskulär vorbelasteter Männer mit Testosteron wurde in letzter Zeit eine kontroverse Debatte geführt. Entfacht wurde die breite Aufmerksamkeit in der Fach-

und Laienpresse durch eine Studie von Vigen et al. (2013), in der bei amerikanischen Veteranen mit niedrigem Testosteronspiegel ($< 3,0$ ng/ml), die sich einer Koronarangiographie unterzogen hatten, die Gesamt mortalität und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex) mit und ohne TRT verglichen wurde. Die tatsächlich ermittelten Zahlen berichteter Ereignisse beliefen sich auf 123 Fälle bei 1 223 Männern in der TRT-Gruppe gegenüber 1 587 Ereignissen bei 7 486 Männern in der Nicht-TRT-Gruppe (Ereignisrate 10,1 % vs. 21,2 %). Erst eine äußerst komplexe statistische Verfahrensweise stellte den Befund anhand der Rohdaten auf den Kopf. Es wurden Korrekturen für mehr als 50 Variable durchgeführt, so dass letztlich die absolute Risikodifferenz von 5,8 % (95% CI, -1,4%–13,1%) zu Ungunsten der TRT resultierte. *jfs* ◀

Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. 2011. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3007-3019.

Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. 2010. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2536-2559.

Debruynne FMJ, Schröder FH, Roehrborn CG, et al. 2015: Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or cardiovascular events: Results from the Registry for Hypogonadism in Men (RHYME), *Eur Urol Suppl* 14:e239-e239a.

Guo C, Gu W, Liu M, et al. 2016. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med* 11:853-863.

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

Morales A, Bella AJ, Chun S, et al. 2010. A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. *Can Urol Assoc J* 4:269-275.

Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al. 2015. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 36:2706-2715.

Shi Z, Araujo AB, Martin S, et al. 2013. Longitudinal changes in testosterone over five years in community-dwelling men. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3289-3297.

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

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

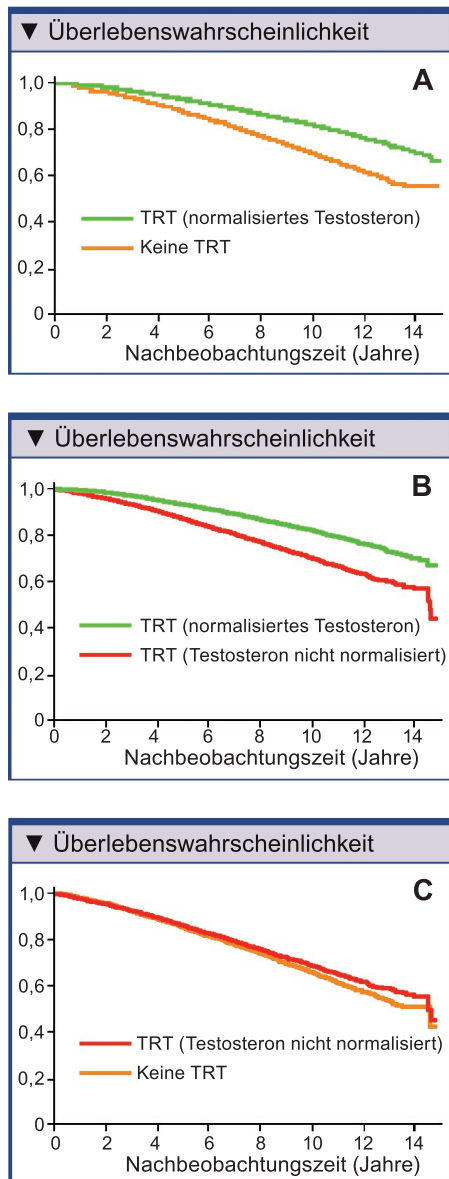


Abb. 4A–C: Kaplan–Meier-Kurven der Gesamt mortalität in verschiedenen Propensity-matched Studiengruppen (Sharma R, et al. 2015).

Zunahme von Low Volume Zentren – ist das deutsche Gesundheitswesen auf dem richtigen Weg?

In westlichen Industrienationen scheint sich in den letzten Jahren eine Tendenz zur Zentralisierung der roboterassistierten radikalen Prostatektomien (RARP) in spezialisierte Zentren mit hohem Volumen an solchen Eingriffen herauszukristallisieren. Wie stellt sich die aktuelle Entwicklung in Deutschland dar?

Aktuelle Datenlage

Im englischen staatlichen Gesundheitssystem (NHS England) sind seit zwei Jahren mindestens 150 RARPs erforderlich, um die Operation vergütet zu bekommen. Diese gesetzliche Regelung erfolgte auf der Basis einer hohen Evidenz, welche bessere Ergebnisse zugunsten der spezialisierten Zentren mit hohem Volumen zeigt [1]. Insbesondere ist eine solche Zentralisierung hinsichtlich der postoperativen Komplikationen, der onkologischen und funktionellen Resultate, sowie der Kosten von Vorteil [2-5]. Die Entscheidung des NHS, die Prostatektomien zu zentralisieren, erwies sich im Verlauf als erfolgreich, da sich die Resultate solcher Zentren seit Einführung der Regelung weiterhin verbessert haben [6]. Mögliche Einflüsse für die besseren Ergebnisse können auch in der Volumenzunahme pro Zentrum und den vermehrten Qualitätskontrollen begründet liegen.

Eine neue Untersuchung aus den USA, die im Rahmen des diesjährigen EAU-Kongresses in München präsentiert wurde, konnte bestätigen, dass sich dieser Vorteil auch im Hinblick auf die Kosten widerspiegelt [7]. Es handelt sich hier um eine Kostenanalyse von 291 000 Patienten, 667 Operateure und 197 Krankenhäuser. Als besonders auffallend ist hierbei der zehnfache Kostenunterschied (4 000 US\$ vs. 40 000 US\$) zwischen den Operateuren und Krankenhäusern, die die meisten RARP/Jahr durchführen, im Vergleich zu den Operateuren und Krankenhäusern mit den wenigsten solchen Operationen pro Jahr. Sowohl Stratifizierung nach dem

RARP-Volumen der Operateure (verantwortlich für 21 % der Kostenvariation) als auch eine Stratifizierung des RARP-Volumens der Krankenhäuser (verantwortlich für 30 % der Kostenvariation) bestätigt diesen Kostenspielraum.

Eine weitere beim EAU-Kongress präsentierte Untersuchung aus der Arbeitsgruppe der Uniklinik Dresden zeigte, inwieweit das Eingriffsvolumen pro Jahr (roboterassistierte und nicht roboterassistierte Prostatektomien) auch in Deutschland für die Resultate ausschlaggebend ist. Hier zeigte sich beispielsweise in zertifizierten Prostatazentren eine durchschnittliche Krankenhausmortalität von 0,05 % gegenüber einer Krankenhausmortalität von 0,12 % bei nicht zertifizierten Krankenhäusern. Die Notwendigkeit einer Transfusion von Blutkonserven erwies sich hierbei ebenfalls umgekehrt proportional zum Volumen der Prostatektomien pro Jahr [8]. Ebenfalls in München wurde auch der Trend der letzten Jahre in Deutschland präsentiert (bisher nicht publizierte Daten): Hierbei zeigt sich, neben der Zunahme von Eingriffszahlen an High Volume Zentren eine Zunahme von Kliniken mit weniger als 50 radikalen Prostatektomien pro Jahr. Ein wahrscheinlicher Grund ist der zunehmende Wunsch der Patienten sich an Zentren mit hohem Volumen behandeln zu lassen.

Fazit

Mit der Absicht, die funktionellen- und onkologischen Resultate zu verbessern, die Komplikationen zu reduzieren und die Kosten der radikalen Prostatektomie zu reduzieren besteht in vielen westlichen Ländern die Tendenz roboterassistierte (und offene) Prostatektomien auf High Volume Zentren zu konzentrieren und zu beschränken. In Deutschland haben sich zwar zertifizierte Zentren zur Behandlung des Prostatakarzinoms etabliert, hierfür sind aber auch Mindestzahlen erforderlich.



Dr. Lorenzo Dutto,
Gronau.

Mindestfallmengen sind jedoch im deutschen Entgeltsystem nicht berücksichtigt. Aufgrund der aktuellen Datenlage stellt sich zumindest die Frage, ob nicht auch hierzulande derartige Regelungen, im Sinne einer optimierten Patientenversorgung, eingeführt werden sollten. ◀

Verfasser: Dr. Lorenzo Dutto, PhD, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, Chefarzt: Dr. J.H. Witt, St. Antonius-Hospital, Gronau.

Literatur:

- [1] NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. CG175. London, NICE, January 2014. www.nice.org.uk/guidance/cg175.
- [2] Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ, et al. 2013. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol* 64: 786-798.
- [3] Wilson A, Marlow NE, Maddern GJ, et al. 2010. Radical prostatectomy: a systematic review of the impact of hospital and surgeon volume on patient outcome. *ANZ J Surg* 80:24-29.
- [4] Eastham JA. 2009. Do high-volume hospitals and surgeons provide better care in urologic oncology? *Urol Oncol* 27:417-421.
- [5] Wilt TJ, Shamlivan TA, Taylor BC, MacDonald R, Kane RL. 2008. Association between hospital and surgeon radical prostatectomy volume and patient outcomes: a systematic review. *J Urol* 180: 820-828, discussion 828-829.
- [6] Cathcart P, Sridhara A, Ramachandran N, Briggs T, Nathan S, Kelly J. 2015. Achieving Quality Assurance of Prostate Cancer Surgery During Reorganisation of Cancer Services. *Eur Urol* 68(1):22-29. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.028. Epub 2015 Mar 11.
- [7] EAU Congress, Munich 2016. Presentation 669 „Surgeon and hospital variation in the costs of robot-assisted radical prostatectomy in the United States“. By: Meyer C, Cole A, Leow J, Chang S, Kibel A, Menon M, Sammon J, Chung B, Sun M, Trinh Q-D.
- [8] EAU Congress, Munich 2016, Presentation 668 „A total population analysis of in-hospital outcomes of radical prostatectomy in Germany from 2006 to 2013: Impact of surgical approach and the degree of specialisation“. By: Groeben C, Koch R, Baunacke M, Wirth M, Huber J.

Prostatakrebs

Hypermethylierungsprofil als Prädiktor für die Entwicklung von Kastrationsresistenz

Epigenetische Veränderungen wie insbesondere die DNA-Methylierung zeichnen sich als neue molekulare Diagnose- und Prognosemarker ab. Diesbezüglich wurde von einer spanischen Studiengruppe untersucht, ob das Hypermethylierungsprofil bei Patienten unter Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Prädiktion von kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) geeignet ist.

Anhand eines 'methylation cancer panel' wurde in 10 normalen Prostatae und 45 Tumorproben von Patienten unter ADT, die bis zur Entwick-

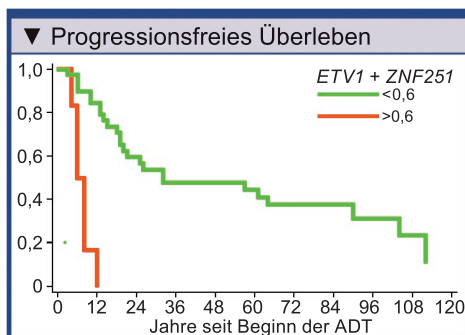
lung von Kastrationsresistenz nachverfolgt worden sind, eine genomweite Analyse der Methylierung durchgeführt.

Eine signifikante Hypermethylierung wurde bei 61 Genen in mehr als 20 % der analysierten Proben festgestellt. Aus einer Reihe hypermethylierter Gene mit bedeutender Rolle für Krankheitsprogression unter einer ADT wurde die simultane Methylierung von *RTVI* und *ZNF215* ($>0,6$) identifiziert, die ein aussagekräftiger Prädiktor für die Entwicklung von Kastrationsresistenz ist (Abb.). Alle sechs Patienten mit simultaner Hypermethylierung beider Gene erlebten innerhalb von zwölf Monaten die Progression zum CRPC.

Bei Prostatakrebs-Patienten deutet die simultane Hypermethylierung der Gene *ETV1* und *ZNF215* auf die Progression der Krankheit trotz ADT hin. Ferner ist die epigenetische Gen-Stillelegung von zugleich *IRAKK3*, *ZNF215* und *SEPT9* ein Hinweis auf die ungünstigste Prognose bei CRPC-Patienten.

Die Hypermethylierung von 22 Genen stand im Zusammenhang mit dem prostatakrebspezifischen Überleben. In der Cox-Regressionsanalyse wurde der Hypermethylierungsstatus von *IRAK3*, *ZNF215* und *SEPT9* als unabhängiger Prädiktor für Überleben identifiziert: Bei sechs Patienten mit simultaner Hypermethylierung dieser drei Gene betrug das 2-Jahre prostatakrebs-spezifisches Überleben 16,7 % (Log-Rank-Test $p=0,0002$). Red. ◀

Angulo JC, Andrés G, Ashour N, et al. 2016. Development of castration resistant prostate cancer can be predicted by a DNA hypermethylation profile. J Urol 195:619-626.



Prostatakrebs

Beeinflusst die Androgendeprivationstherapie das Risiko für Alzheimer-Krankheit?

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) wurde bei Prostatakrebs-Patienten verschiedentlich mit der Abnahme einer Reihe kognitiver Fähigkeiten in Verbindung gebracht. Mit Hilfe von Daten aus elektronischen Krankenakten wurde der Zusammenhang zwischen ADT und einer nachfolgenden Entwicklung der Alzheimer-Krankheit analysiert.

Die analysierten Daten entstammten von 16 888 Patienten der Stanford University und dem Mt. Sinai Hospital (New York). Im Kollektiv hatten 2 973 Männer (14,2 %) eine ADT erhalten. Sie

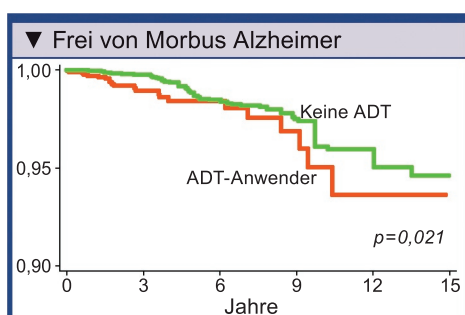
waren signifikant älter, häufiger Raucher, Anwender von Antidepressiva, Gerinnungshemmer, Antikoagulantien antihypertensiver Medikation und hatten vermehrt zuvor kardiovaskuläre Krankheiten und Diabetes als ADT-Nichtanwender. Diesbezüglich wurde eine 1:5 'propensity score matched' (PSM)-Analyse vorgenommen.

Nach median vier Jahren waren im Gesamtkollektiv 125 Fälle der Alzheimer-Krankheit neu diagnostiziert worden. Von den Patienten mit verfügbarer Angabe zum Entdifferenzierungsgrad hatten 58 % einen Gleason-Score 6, 29 % einen Gleason-Score 7 und 13 % einen Gleason-Score >7 .

Die Auswertung der elektronischen Krankendaten einer großen Kohorte aus der allgemeinen Bevölkerung ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der ADT in der Behandlung von Prostatakrebs-Patienten und einem erhöhten Risiko für Morbus Alzheimer.

Anhand der Kaplan-Meier-Kurven der gesamten Kohorte und der PSM-Kohorte (Abb.) zwischen ADT-Anwendern und -Nichtanwendern ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der Wahrscheinlichkeit frei von Morbus-Alzheimer zu bleiben ($p=0,001$ bzw. $p=0,021$) – PSM: multivariate Cox-Regressionsanalyse: Hazard Ratio, 1,66; 95% CI, 1,05–2,64; $p=0,031$. Darüber hinaus wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Morbus Alzheimer mit zunehmender Dauer der ADT ermittelt. Red. ◀

Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. 2016. Androgen deprivation therapy and future Alzheimer's disease risk. J Clin Oncol 34:566-571.



Klinisch nodal positiver Blasenkrebs Ergebnisse nach Induktionschemotherapie und radikaler Zystektomie

Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs, die vor der radikalen Zystektomie eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, wurden verbesserte Überlebensparameter ermittelt. Die meisten zugrunde liegenden Untersuchungen waren allerdings unter weitgehendem Ausschluss von Patienten mit klinisch nodal positiver Erkrankung durchgeführt worden. Diesbezüglich stellt sich die Frage, ob bzw. inwieweit insbesondere auch Patienten mit klinisch nodal positivem Befund (cN1-3) von einer Induktionschemotherapie vor der radikalen Zystektomie profitieren können.

Die Analysedaten der Patienten mit cT1-4aN1-3M0-Blasenkrebs entstammten 19 nordamerikanischen und europäischen Zentren, in denen die radikalen Zystektomien zwischen 2000 und 2013 durchgeführt worden waren. Den vorherrschenden histologischen Subtyp stellten die reinen Urothelkarzinome. Als Induktionschemotherapie waren median vier Zyklen Methotrexat/Vinblastin/Doxorubicin/Cisplatin (MVAC), Gemcitabin/Cisplatin (GC) oder andere Regime (Carboplatin basiert, Taxane) appliziert worden. Etwa gleiche Anteile der Kohorte hatten MVAC und GC erhalten (42 % bzw. 43 %). Von 248 Patienten des insgesamt 304 Patienten umfassenden Analysekollektivs stand der pathologische Nodalstatus (pN0-3) zur Verfügung.

Pathologisch komplettes Ansprechen (pT0N0) wurde in 14,5 % der Fäl-

le und ein **Teilansprechen (pT1N0)** in 27 % der Fälle erreicht. Unter ersteren waren nur Patienten mit einer pN1-N2-Erkrankung. Die unkorrigierten Anteile mit pathologisch komplettem Ansprechen unterschieden sich zwischen den drei Chemotherapie-Regimen nicht signifikant (MVAC, BC und andere: 16 %, 13 % bzw. 15 %).

Pathologisch komplettes nodales Ansprechen (pN0) wurde im Gesamtkollektiv bei 48 % der Patienten registriert. Von den cN1-Fällen waren es 56 %, von den cN2-Fällen 39 % und von den cN3-Fällen ebenfalls 39 % ($p=0,03$). Insbesondere bei Patienten mit cN2-N3-Erkrankung wirkte sich das Erreichen des pN0-Status unter der Induktionschemotherapie deutlich positiv auf das Gesamtüberleben aus.

Die geschätzte **Gesamtüberlebenszeit** in der Kohorte betrug 23 Monate (Interquartilenbereich: 9,0, 176). Bei 151 Patienten kam es während des Follow-up von median 13 Monaten zu einem lokalen Rezidiv und 138 der Patienten starben (davon 122 am Blasenkrebs). Die geschätzte Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit MVAC, GC oder einem anderen Regime behandelt worden waren, betrug 20, 24 bzw. 19 Monate.

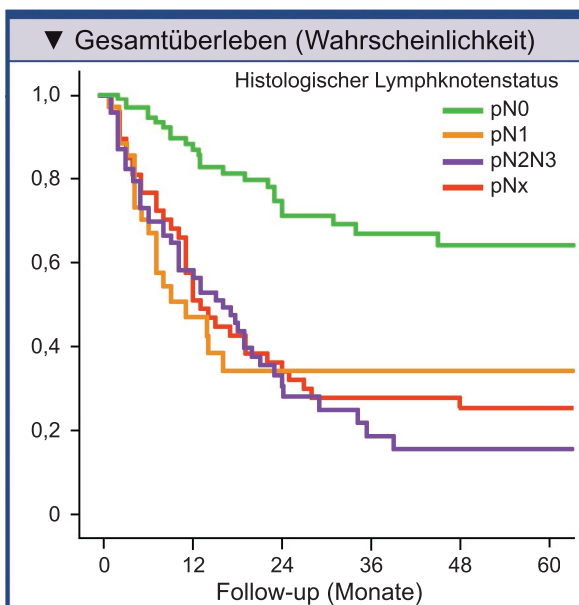
Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug für cN1-Patienten 24 Monate und für cN2-3-Patienten 17 Monate ($p=0,23$). Auch nach Korrekturen für Alter, Geschlecht, Chemotherapie,

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten mit klinisch nodal positivem Befund (cN1-3) kann mit der Induktionschemotherapie ein pathologisch komplettes nodales Ansprechen erreicht werden. Das traf sogar auf cN2-N3-Fälle zu und wirkte sich für die Patienten lebensverlängernd aus. Die besten Ergebnisse wurden bei den Patienten festgestellt, die nach Cisplatin-basierter Chemotherapie bei der radikalen Zystektomie ein komplettes nodales Ansprechen erreicht hatten und negative Schnittränder aufwiesen.

Anzahl der Zyklen und klinisches Stadium verfehlte der Unterschied statistische Signifikanz.

In der multivariaten Cox-Analyse stand Gesamtüberleben mit pathologisch komplettem Ansprechen der Lymphknoten (pN0), der Anzahl entfernter Lymphknoten (weniger oder mehr als 15), negativen Schnitträndern und Cisplatin-Chemotherapie signifikant im Zusammenhang. Bezüglich des Gesamtüberlebens bestand zwischen der Induktionschemotherapie mit MVAC und GC kein signifikanter Unterschied ($p=0,71$).

Von 56 Patienten, deren pathologischer nodaler Status nicht bekannt war (pNx), waren 44 % klinisch mit T3/4 und 61 % mit N2 oder N3 befundet worden. Sie hatten überwiegend (79 %) eine Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin über vier oder mehr Zyklen erhalten. Die geschätzte mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit pNx betrug 13 Monate. Sie lag damit im Rahmen der medianen Überlebensdauer der Gruppe mit pathologisch positivem Nodalstatus (pN1-N3, 14 Monate) und war deutlich geringer als die geschätzte mediane Gesamtüberlebensdauer bei den Patienten ohne histologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen (pN0, 84 Monate; **Abb.**). Red. ◀



Zargar-Shoshtari K, Zargar H, Lotan Y, et al. 2016. A multi-institutional analysis of outcomes of patients with clinically node positive urothelial bladder cancer treated with induction chemotherapy and radical cystectomy. J Urol 195:53-59.

Nicht-seminomatöse Keimzelltumoren Stadium I Lebensqualität nach Monozyklus adjuvanter BEP versus retroperitonealer Lymphknotendisektion

Für Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren im klinischen Stadium I (NSKZT-KSI) gelten Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP)-Chemotherapie und die retroperitoneale Lymphknotendisektion (RLKD) als Optionen der adjuvanten Behandlung nach der Orchiektomie. Da bislang validierte, prospektive Daten zur Lebensqualität (QoL) bei Patienten mit NSKZT-KSI nach einem Zyklus BEP fehlten, wurde dieser Frage von der Deutschen Hodenkrebs-Studiengruppe nachgegangen.

Insgesamt 382 Patienten mit NSKZT-KSI aus 61 Zentren wurden zwischen September 1996 und Februar 2005 nach der Orchiektomie randomisiert 1:1 entweder mit adjuvanter RLKD oder mit einem Zyklus BEP behandelt. Fragen zur QoL beantworteten die Männer anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-C30+ (+ Fragen/Skalen für Sexualität und die Gesamtbelastung durch Behandlung und/oder Tumor).

Im Chemotherapie- und OP-Arm traten nach einem mittleren Follow-up von 82 Monaten zwei bzw. 16 Rezidive auf.

Von 162 bzw. 164 Patienten standen insgesamt 3 507 Erhebungen der QoL zur Verfügung, die in der Intention-to-Treat-Analyse berücksichtigt wurden.

Aspekte der QoL wurden in beiden Behandlungsarmen im Jahr 1 bis 3 des Follow-up vergleichend analysiert. Der wesentlichste Unterschied war erwartungsgemäß die Häufigkeit der mit der Chemotherapie verbundenen Alopezie. Ungewöhnlich ist allerdings, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen über zwei Jahre fort dauerte. Während der gesamten Beobachtungsperiode wurden bei den Patienten

Die Behandlung von nicht-seminomatösen Keimzelltumoren im Stadium I mit BEP oder retroperitonealer Lymphknotendisektion führte hinsichtlich Lebensqualität zu vergleichbar positiven Ergebnissen.

beider Arme normale oder im Vergleich zur Normalbevölkerung allenfalls geringfügig abgesenkte Funktionsniveaus registriert. Dem signifikant stärkeren Absinken der körperlichen Leistungsfähigkeit im ersten Jahr nach der Operation messen die Untersucher keine klinische Bedeutung bei. Bei allen weiteren QoL-Domänen (emotional, sozial, sexual, global, toxisch und belastend) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen. Red. ◀

Flechtner HH, Fischer F, Albers P, et al. for the German Testicular Cancer Study Group, 2016. Quality-of-life analysis of the German prospective multicentre trial of single-cycle adjuvant BEP versus retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours. Eur Urol 69:518-525.

Rezidivierende Keimzelltumoren Irinotecan, Paclitaxel und Oxaliplatin als Alternative zur Cisplatin-basierten Chemotherapie

Die Wirksamkeit der Irinotecan, Paclitaxel und Oxaliplatin (IPO)-Chemotherapie war bei Patienten mit rezidierten Keimzelltumoren nach zwei Cisplatin-basierten Regimen bereits in einer Phase-II-Studie nachgewiesen worden. Aktuell werden die fortgeschriebenen Daten eines britischen Kliniknetzes mit adaptierten Protokoll vorgestellt, dass auch Patienten älter als 35 Jahre und erhöhtem Spiegel an Laktatdehydrogenase einschließt.

Aufeinander folgende 72 Patienten hatten IPO als Zweit- (n=29) oder Drittlinientherapie (n=43) erhalten. Bei 20 der ersten und 32 der letzte-

ren Fälle war zur Konsolidierung der IPO danach zu einer Hochdosis-Chemotherapie (HCT) mit Topotecan, Carboplatin und Thiotepa übergegangen worden.

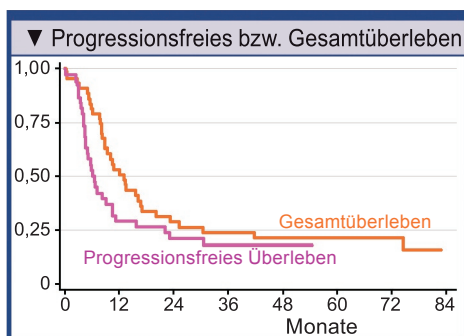
Nach dem ersten Rezidiv hatten sechs Patienten ein komplettes Ansprechen, vier keinen Nachweis der Krankheit nach der Operation und bei neun Männern hatten sich die Tumormarker normalisiert – ohne Auftreten neuer Krankheitsorte für ≥ 28 Tage. Von den Patienten, die nach dem ersten Rezidiv IPO bzw. IPO + HCT erhalten hatten, waren nach zwei Jahren 43,5 % progressionfrei. Die Rate an Gesamtüberleben betrug nach drei Jahren 49,1 %. Bei der Drittlinienbehandlung

Bei Patienten mit rezidierten Keimzelltumoren bietet IPO eine effektive, gut verträgliche, nicht nephrotoxische Alternative zur Cisplatin-basierten Salvage-Chemotherapie. Sie ist insbesondere für Patienten sinnvoll, bei denen Cisplatin nicht effektiv oder kontraindiziert ist.

mit IPO bzw. IPO + HCT wurde ein zufriedenstellendes Ansprechen erzielt. Die Progressionsfreiheit nach zwei Jahren und das Gesamtüberleben nach drei Jahren betrugen 21,0 % bzw. 23,9 % (Abb.).

Im Zusammenhang mit der Behandlung starben zwei Männer an IPO und vier an der HCT. Die Toxizität Grad 3 oder 4 umfasste Neutropenie (35 %), Thrombozytopenie (18 %), Infektion (15 %), Diarrhoe (11 %) und Lethargie (8 %). Red. ◀

Badreldin W, Krell J, Chowdhury S, et al. 2016. The efficacy of irinotecan, paclitaxel, and oxaliplatin (IPO) in relapsed germ cell tumours with high-dose chemotherapy as consolidation: a non-cisplatin-based induction approach. BJU Int 117:418-423.



Hodenkrebs: Gute Heilungschancen, aber für viele Männer sehr belastend

Hodenkrebs trifft vor allem junge Männer. Ihre Prognose ist gut: Obwohl die Erkrankung bösartig ist, können die meisten Patienten geheilt werden. Trotzdem schürt sie Ängste. Der Leidensdruck ist hoch und sollte auch in der Nachsorge nicht unterschätzt werden. Vor der Erkrankung allerdings fehlt das Risikobewusstsein. Das berichtete Dr. Peter Kirschner (Berlin) im Rahmen des Deutschen Schmerz- und Palliativtages in Frankfurt am Main.

Hodenkrebs ist eine eher seltene Erkrankung – er trifft nach Angaben des Krebszentrums Heidelberg jährlich rund 4 000 Männer und macht etwa 1,6 % der Krebsneuerkrankungen aus. Unter 20- bis 40-jährigen Männern ist er die häufigste Tumorneuerkrankung, wobei vor allem Keimzelltumoren auftreten (ca. 90 %).

Risikogruppen und fehlende Wahrnehmung

Auch wenn die Ursachen noch nicht völlig klar sind, so kennt man doch einige Faktoren, die die Entwicklung offenbar begünstigen. Dazu zählen unter anderem erkrankte Brüder und ein früherer oder noch bestehender Hodenhochstand. Auch ist von Marahuana bekannt, dass es Hodentumoren

Wird auf einer Seite ein Hodentumor entdeckt, dann ist oft auch der zweite Hoden betroffen. Das Risiko beträgt nach Kirschners Erfahrung etwa zehn Prozent.

fördern kann. Eine lange Einnahme von Muskelaufbaupräparaten kann das Risiko ebenfalls steigern, sagte Kirschner.

Problematisch ist, dass viele Jugendliche und junge Männer die Risiken nicht wahrnehmen oder sie ignorieren. Passend dazu beruht der erste Krankheitsverdacht in der Regel nicht etwa auf den Ergebnissen einer eigenen Vorsorgeuntersuchung, nämlich dem regelmäßigen Selbstabtasten beider Hoden. Vielmehr ist es in 70 % der Fälle die Partnerin, der die schmerzlose

Schwellung oder Verhärtung eines Testikels auffällt. Dabei ist Früherkennung mittels Selbstkontrolle einfach und kann eine Heilungschance von 99 % sichern, so der Urologe.

Jung, dynamisch – und jetzt Krebs?

Wenn in diese friedliche Ruhe des Ignorierens eines Tages die Diagnose „Krebs“ hineinplatzt, bricht oft eine Welt zusammen. Denn die Gesellschaft erwartet von jungen Menschen ein dynamisches, leistungsstarkes, lebensfrohes und schmerzfreies Auftreten. Vor allem Männer stehen unter dem Druck solcher Anforderungen, so Kirschner.

Auch der junge Mann mit der frischen Diagnose hatte sich unbewusst für unverwundbar und vital gehalten – bis gerade eben. Jetzt muss er erst einmal die Informationen über die Krankheit und die Therapie verdauen. Was folgt, sind Verunsicherung, Angst bis hin zur Panik, Gefühle von Hilflosigkeit, Ärger und Depression. Denn neben der Therapie belasten ihn ja weitere wie u.a. auch soziale Probleme. So fällt er in seinem Job bis zu sechs Monate lang aus. Das bedeutet weniger Geld, verlangsamt unter Umständen sein berufliches Fortkommen und kann ebenso am Selbstwertgefühl kratzen wie die Angst vor dem Verlust an Männlichkeit.

Plötzlich akut: Die Familienplanung

So fürchten viele junge Männer, die Krankheit könne ihre Fortpflanzungsfähigkeit und Sexualität beeinträchtigen. Oft ist ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen. Jetzt fragen sie sich, ob sie später Kinder wollen. Denn Chemotherapie und Bestrahlung können die Samenproduktion beeinträchtigen, teilweise auch anhaltend. Eine vorsorgliche Kryokonservierung von Sperma könnte dennoch eine spätere Fortpflanzung ermöglichen, muss aber meist selbst bezahlt werden.

Nicht zuletzt weiß der Patient trotz der im Durchschnitt hohen Heilungsraten nicht, inwieweit das die eigene Gesundheit betrifft.

Eine Garantie existiert nicht, und auch der zweite Hoden kann erkranken. Zudem kommen späte Rückfälle vor: „Zehn bis 14 Jahre nach erfolgreicher Therapie ein Rezidiv – das gibt es“, sagt Kirschner. Die Nachsorge nach Behandlungsende ist also wichtig. Sie soll ein Spätrezidiv und Zweiterkrankungen früh entdecken sowie bei seelischen Problemen helfen. Denn die Suizidgefahr kann noch mehrere Jahre nach der Heilung erhöht sein.

Schmerzen bei Tumorpatienten

Mit den bei Tumorpatienten häufigen viszerale Schmerzen befasste sich Dr. Johannes Horlemann (Kevelaer). „Was uns in der Palliation oft begleitet und bedroht, ist die chronische Darmobstruktion, die bei verschiedenen Tumorarten häufig vorkommt“, sagte er. Akute viszerale Schmerzen treten unter anderem oft bei intestinaler Obstruktion oder Perforationen im Magen-Darm-Trakt auf, etwa als Tumorfolge. Malignome und nephrologisch-urologische Krankheiten sind häufig die Ursache bei chronischer Ausprägung. Die Beschwerden können zum Beispiel auf Nerveninfiltration oder lokaler Raumforderung beruhen. Zu beachten ist, dass einige Gewebe im Bauchraum schmerzempfindlich sind. Viszerale Schmerzen sind daher oft diffus und schlecht lokalisierbar. Häufig werden sie auf andere Bereiche projiziert und von Übelkeit und Erbrechen begleitet. Die Patienten beschreiben viszerale Schmerzen bei einer Obstruktion von Hohlorganen oft als kolik- oder krampfartig, meist begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Schmerzen in parenchymatösen Organen nehmen sie als dumpf und bohrend wahr und ein Duodenalulcus als brennend. Übelkeit und Erbrechen sind oft ein Schmerzkorrelat, ohne dass der Patient den Schmerz benennt, betonte Horlemann. ◀

Helga Brettschneider, Frankfurt am Main

Quelle: Symposium „Metastasierende Harnblasen- und Hodentumore Update 2016“ am 05.03.2016 im Rahmen des 27. Deutschen Schmerz- und Palliativtages 2016 in Frankfurt am Main.

Bericht vom 32. Deutschen Krebskongress

Schlafstörungen und Fatigue im Kontext der Krebserkrankung

Diagnose, Therapie und Nachsorge gehören bei Krebspatienten zum normalen Management der Erkrankung. Im Rahmen der Tumorkontrolle treten aber für den Patienten häufig unangenehme Nebeneffekte, wie Fatigue und/oder Schlafstörungen, auf, die er mit dem Arzt nicht spontan kommuniziert. In zwei Sitzungen beim Deutschen Krebskongress wurden diese Probleme thematisiert und interdisziplinär diskutiert.

Die Fatigue ist eine der häufigsten Nebenwirkungen und Folgeprobleme bei Tumorerkrankungen und wird bei etwa 60 bis 100 % der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung beobachtet. Als Langzeitfolge ist die Fatigue bei ca. 25–35 % der Patienten nachweisbar. Die Entstehungsmechanismen sind weitgehend ungeklärt, aber es wird von einer multifaktoriellen Beeinflussung ausgegangen. Dadurch ist sie allerdings auch schwer zu behandeln. Das integrative Behandlungsmodell beinhaltet die Psychoedukation, Entspannungstechniken, Bewegung, Akupressur und Akupunktur sowie medikamentöse Therapieverfahren.

Psychoedukation und Verhaltenstherapie bei Fatigue

Aus psychologischer Sicht gibt es Überlappungen zwischen der psychischen Belastung/Depression und der Fatigue.

In jedem Fall bestehe ein Bedarf an psychoonkologischer Beratung und Behandlung, sagte Prof. Dr. Joachim B. Weis vom Universitätsklinikum Freiburg. Sehr wichtig seien die Psychoedukation und die Verhaltenstherapie. An psychosozialen Behandlungsmöglichkeiten können spezifische Programme zur Aufklärung und Beratung angeboten werden. Sie beinhalten Empfehlungen zum Umgang mit der Situation, die Verbesserung der Krankheitsverarbeitung, der Selbsthilfe und des Selbstmanagements. Verschiedene Ansätze in Einzel- oder Gruppensettings sind möglich. Der Patient erhält Informationen und Verhaltensempfehlungen, Psychoedukation und kognitiv-behaviorale Methoden – mit fließenden Übergängen zwischen den Strategien.

Verhaltensstrategien können die Fatigue signifikant verbessern: Patienten müssen lernen Energie zu sparen und Prioritäten zu setzen, d.h. das eigene Tempo zu verringern und Aufgaben zu delegieren. Planbare Aktivitäten sollten zu Zeiten der höchsten Energie durchgeführt werden, d.h. die Patienten müssen lernen, den Tagesablauf zu planen und die Aktivitäten mit Hilfe eines Aktivitätentagebuchs zu optimieren. Unter psychoedukativen Interventionen werden Maßnahmen mit dem Ziel der Förderung und Stärkung des Selbstmanagements und einer besseren Bewältigung der Fatigue zu verstehen. Elemente sind die Information und Aufklärung über die Fatigue, die Verbesserung von Selbstwahrnehmung und Selbstmonitoring, das Überprüfen von eigenen Einstellungen und Verhaltensweisen, das Erproben von Verarbeitungsstrategien sowie übende und erfahrungsorientierte Elemente. Die kognitiv-behaviorale Therapie (CBT) schließlich ist auf die gezielte Veränderung von Kognitionen und funktionalen Verhaltensweisen ausgerichtet, die das Fatiguesyndrom verstärken können. Hier liegt der Fokus auf maladaptiven Copingstrategien, Rezidivangst oder Progressionsangst sowie der dysfunktionalen Kognitionen in Bezug auf die Fatigue.

Körperliche Aktivität zur Verringerung der Fatigue

Die körperliche Aktivität ist ebenfalls zu einem wichtigen Element in der Therapie und Nachsorge bei Krebspatienten geworden. Denn obwohl angenommen wird, dass körperlich aktive Patienten eine bessere Prognose haben und weniger unter dem Fatigue-Syndrom leiden, nimmt das Aktivitätsniveau nach einer Krebserkrankung bei einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten ab – auch nach Erreichen einer kompletten Remission. Im Gegensatz dazu bewegen sich nur etwa 15 % der Patienten nach einer Krebserkrankung mehr.

Die Zieldimensionen von Bewegungsprogrammen in der Onkologie sind physischer, psychischer und sozialer Art, erklärte PD Dr. Freerk Baumann von der Deutschen Sporthochschule Köln. Bewegungsprogramme sollten den Patienten über den ganzen Zeitraum des Krankheitsverlaufs und darüber hinaus begleiten. Mit der Prähabilitation könne eine psycho-physische Stabilität schon vor der Therapie verbessert und damit der Therapieerfolg positiv beeinflusst werden, so Baumann. In der akuten Phase geht es um die Erhaltung und in der Reha-Phase um die Wiederherstellung dieser Stabilität mit Reduktion der chronischen Nebenwirkungen und der Folgen der Immobilität.

Die Bewegungsprogramme müssen je nach Problemstellung individuell angepasst werden und so sind auch für die Fatigue spezielle Bewegungsprogramme zu verwenden. Wichtig sei vor allem die Intensität der Bewegungstherapie, die umgekehrt proportional zur Schwere der Fatigue angewendet werden sollte, bemerkte Baumann. Bei einer leichten Fatigue sind intensive Bewegungsprogramme möglich, wogegen bei einer starken Fatigue behutsam begonnen wird. Es bleiben noch viele Fragen zu den Bewegungsprogrammen zu beantworten. Es werde z.B. angenommen, dass Bewegung in der freien Natur wirkungsvoller ist als Aktivitäten in geschlossenen Räumen, aber es wurde

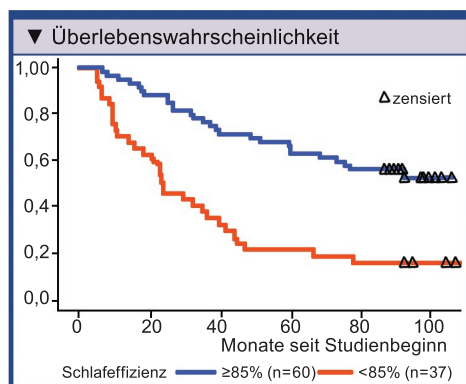


Abb. 1: Überlebenswahrscheinlichkeit und Schlafeffizienz bei fortgeschrittenem Brustkrebs (mod. nach Palesh, et al. 2014).

bisher nicht evidenzbasiert nachgewiesen. Zudem werden Personen gebraucht, die diese Therapien anbieten können. Die Sporthochschule Köln bietet deswegen im Modellprojekt eine Fortbildung zur Onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie (OTT) an.

Schlafstörungen und Schlafqualität bei Krebspatienten

Ein häufig übersehenes Problem bei Krebspatienten sind Schlafstörungen, da Patienten nicht spontan darüber berichten. Die Häufigkeit von moderaten bis schweren Schlafstörungen liegt bei etwa 30 % bei gesunden Menschen, bei 50 %, wenn Depressionen beteiligt sind, und bei 60 %, wenn eine Krebserkrankung vorliegt. Insomnie hat viele Ursachen und ist u.a. Ausdruck für Depression, Grübeln und Angst, was bei einer lebensbedrohlichen Erkrankung durchaus nachvollziehbar sei, sagte Schlafmediziner und Psychiater PD Dr. Stefan Cohrs von der Universitätsmedizin Rostock. Betroffen von Schlafstörungen sind bevorzugt leicht erregbare Personen, Frauen und ältere Menschen. Auslöser können belastende Lebensereignisse, aber auch die körperliche Erkrankung, ein chirurgischer Eingriff, die Hospitalisation, Radio- oder Chemotherapie sowie Schmerzen sein.

Tatsächlich wird heute davon ausgegangen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Schlaffeffizienz korreliert ist (Abb. 1) [1]. Mit einer Insomnie-Therapie soll also nicht nur erreicht werden, dass der Schlaf verbessert wird. Es kann auch eine Verbesserung der Tagesbefindlichkeit, die Verhinderung von Folgeerkrankungen und bei Krebspatienten eine Verbesserung der Prognose bewirkt werden. Liegen Schlafstörungen vor, so sollte zuerst bei Insomnie-aufrechterhaltenden Faktoren angesetzt werden. Maladaptive Schlafgewohnheiten sind z.B. zu lange Bettzeiten, Tagesschlaf, unregelmäßige Bettzeiten und schlaffremde Aktivitäten im Bett. Auch sollten bekannte negative Faktoren, wie Koffein, Alkohol-, Tabak- und Fernsehkonsum, vor allem in den Abendstunden minimiert und positive Faktoren, wie Sport, Dankbarkeit und Optimismus, gefördert werden.

Medikamente als Auslöser von Schlafstörungen

In einer Befragung von 107 konsekutiven Tumorkranken an Uniklinikum und Klinik Sonnenblick in Marburg wurden als wesentliche Einflussfaktoren für Schlafstörungen Depression, Schmerz, Medikation und finanzielle Sorgen identifiziert. Liegen Schlafstörungen vor, so sollte erst einmal nach den Medikamenten geschaut werden, betonte Prof. Dr. Herwig Strik, vom Universitätsklinikum Marburg. Substanzen mit aktivierendem Einfluss sind z.B. Kortikosteroide, Beta- und Alphablocker, Chinolone, Anticholinergika, Theophyllin, Koffein, L-Dopa, antriebssteigernde Antidepressiva und Antiepileptika. Sedierende Substanzen, wie Opiate, Benzodiazepine und Alkohol, führen zu einem unphysiologischen und deshalb eher nicht erholsamen Schlaf. Hier lasse sich z.B. durch den Zeitpunkt der Einnahme am Morgen zumindest entgegenwirken, sagte Strik. Hauptprinzipien der Behandlung von Schlafstörungen sind die sorgfältige Analyse und Behandlung fassbarer Ursachen, die psychoonkologische Betreuung und kognitive Verhaltensberatung. Eine medikamentöse Therapie mit sedierenden Antidepressiva, Neuroleptika, Ko-Analgetika oder Melatonin solle erst bei Versagen der vorgenannten Maßnahmen angewendet werden, so Strik.

Positiver Einfluss von nächtlichem Melatonin auf die Prognose

Dipl. Psych. Werner Cassel vom Universitätsklinikum Marburg, wies auf das Licht als bedeutender Faktor für den Schlaf hin. Im Auge wurden Rezeptoren identifiziert, die nicht zum Sehen, sondern zur Feststellung der Helligkeit da sind. Sie sind entsprechend mit den Gehirnarealen verbunden, die für die biologische Uhr und die Ausschüttung von Melatonin verantwortlich sind. Die Melatonin-Spiegel sind im Normalfall am Tag relativ niedrig, steigen etwa zwei Stunden nach Anbruch der Dunkelheit an und haben ihren Zenit gegen 3 Uhr nachts. Durch den Aufenthalt

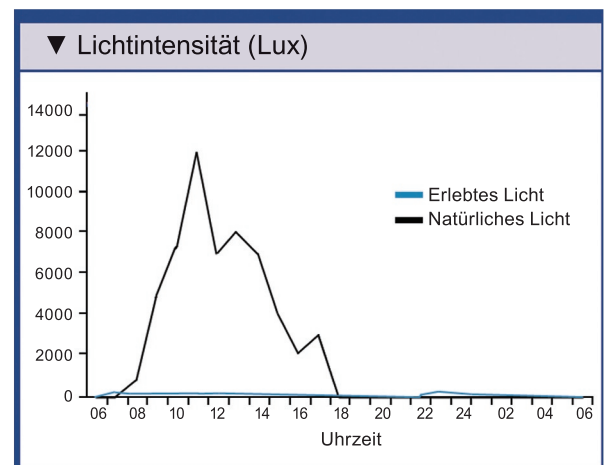


Abb. 2: Lichtintensität im Tagesverlauf bei Indoor- versus Outdoor-Verhalten (mod. nach Baumann, F.).

in geschlossenen Räumen ist das erlebte Licht allerdings häufig sehr viel weniger intensiv als das natürliche Licht. Das heißt, dass tagsüber ein ausgeprägter Lichtmangel besteht, abends dagegen ein Lichtüberschuss (Abb. 2). Der adäquate Umgang mit Licht werde daher zu einem wichtigen Baustein in der verhaltensmedizinischen Behandlung von Schlafstörungen, so Cassel.

Der Melatoninspiegel scheint auch einen Einfluss auf das Tumorwachstum zu haben: Hohe Melatoninspiegel scheinen vor Krebs zu schützen und die Effektivität vieler Behandlungsmethoden zu verbessern [2]. Daher sollte bei der Behandlung von Schlafstörungen bei Tumorkranken die nicht-medikamentöse und gegebenenfalls auch die medikamentöse Erhöhung der nächtlichen Melatoninspiegel eine hohe Priorität haben, schlussfolgerte Cassel. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: 32. Deutscher Krebskongress (DKK), 24.-27. Februar 2016, Berlin.

Literatur

- [1] Palesh O, et al. 2014. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep* 37: 837-842
- [2] Kim KJ, et al. 2013. Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model. *Journal of Pineal Research* 54:264-270.

Versicherungsmaklerberatung als Mehrwert für Ärzte

Für den Versicherungsschutz von Ärzten stehen in der Regel Vertriebswege über gebundene Versicherungsvermittler (auch Mehrfachvermittler) oder über Versicherungsmakler zur Verfügung. Direkt- und Onlinevermittlung spielen hier nur für private Absicherung eine Rolle.

Die Vermittlung über gebundene Versicherungsvertreter hat den Nachteil begrenzter Auswahlmöglichkeiten und wird daher oft als nicht mehr zeitgemäß wahrgenommen, so dass die Beratung und Vermittlung insbesondere von komplexen Versicherungslösungen zunehmend über Versicherungsmakler erfolgt.

Die Bestandsaufnahme

Jede professionelle Beratung setzt zunächst einmal das Erfassen der IST-Situation, d.h., es gibt kein 08/15-Schema für jede Praxis – ob Neugründung oder etablierte Praxis, ob Einzelpraxis, Praxismgemeinschaft oder Gemeinschaftspraxis und deren jeweiligen Tätigkeitsschwerpunkte.

Neben Fakten wie Lebensalter und Erfahrung, Neugründung oder Übernahme einer bestehenden Praxis, gegebenenfalls gar elterlichen Praxis als Nachfolgeregelung, spielen die eigenen Wünsche und Vorstellungen eine wichtige Rolle. Hinzu kommen finanzielle Rahmenbedingungen wie etwa genügend Eigenkapital oder Abhängigkeiten durch Fremdfinanzierung oder gemeinschaftliche Regularien.

Ein im Krankenhaus angestellter Arzt kann im Idealfall komplett über das Krankenhaus selbst versichert sein oder er benötigt für seine berufliche Absicherung lediglich eine Haftpflichtdeckung – für Sachwerte dann gegebenenfalls maximal eine Amtshaftpflichtdeckung für Regressforderungen.

Ein niedergelassener Arzt hingegen ist selbst für die Absicherung seiner Tätigkeiten sowie seiner Sachwerte verantwortlich. Um sich weder haftungstechnisch noch durch definierte Sachschäden einer finanziellen Gefahr der beruflichen

Existenz auszusetzen, ist eine individuelle Versicherungslösung unabdingbar.

Die Berufshaftpflichtversicherung

Bei freiberuflichen Tätigkeiten gilt nach dem BGB die unbegrenzte Haftung für Schäden, die Dritten zugefügt werden, egal ob Personen-, Sach- oder Vermögensschäden.

Während die Privathaftpflichtversicherung solche Ansprüche aus dem privaten Freizeitleben rechtlich prüft und dann entweder abweist oder befriedigt, erfolgt dies bei Selbstständigen durch die spezielle Berufshaftpflichtversicherung.

Je nach ärztlichem Tätigkeitsschwerpunkt und gegebenenfalls Nebentätigkeiten wird insbesondere zwischen konservativer Behandlung und operativen Tätigkeiten unterschieden. Der Anbietermarkt wird dann jedoch schnell relativ eng, wenn dann noch zusätzlich nicht medizinisch indizierte Dienstleistungen wie z.B. Behandlungen durch Botox, Filler oder ästhetisch-plastische Chirurgie hinzukommen oder Verträge mit Krankenkassen etwa auch Off-Label-Use-Behandlungen vorsehen.

In der Berufshaftpflichtversicherung kann bedarfsweise auch die Mitversicherung von Arztkollegen oder angestellten Ärzten, sowie auch die eigene Privathaftpflichtversicherung integriert werden.

Für Ärzte ohne operative Tätigkeiten gibt es eine relativ große Auswahl auf dem Versicherungsmarkt. Die Bedingungen sind dann relativ allgemeingültig formuliert. Hingegen gibt es für Tätigkeitsbereiche von Humanmedizinerinnen und Zahnärzten Spezialprodukte, die spezifisch diese Ärzte absichern und dabei sehr umfangreich auch die Absicherung von Sachwerten der Praxis umfassen.

Bei Ärzten mit operativer Tätigkeit kann in der Regel ein Nachlass für die Dokumentation derselben vereinbart werden. Wer nicht in eigenen Praxisräumen mit eigenem Personal operiert, sondern z.B. Räumlichkeiten in einem städtischen Klinikum oder OP-Räume von Arztkol-

legen nutzt, ist auch für die Auswahl und Qualifikationskontrolle des medizinischen Hilfspersonals mitverantwortlich und sollte die Abgrenzungen der Haftungsverantwortung darlegen, klare Zuständigkeiten regeln und diese dann dementsprechend versichern.

Die Sachwertversicherung

Wie bei jedem privaten Haushalt sind auch speziell für jede selbständige oder freiberufliche ärztliche Tätigkeit Inventarwerte zu versichern: Praxiseinrichtung mit Wartezimmer, Anmeldung, Büro- und Sozialräume sowie Behandlungszimmer.

Alle Inventarwerte sind versicherbar gegen die Risiken Feuer, Leitungswasser, Sturm/Hagel und Einbruchdiebstahl, optional auch gegen Elementarschäden, Praxisausfall- bzw. Betriebsunterbrechungs- und/oder Ertragsausfalldeckung.

Während die Inventarversicherung für den Ersatz des durch einen Versicherungsschaden betroffenen Inventars sorgt, trägt der Einschluss einer Betriebsunterbrechungsdeckung der Tatsache Rechnung, dass die Behebung eines Schadens nur ein Kostenfaktor ist. Weitaus schwerer zu kalkulieren sind Nebenfolgen wie z.B. die Dauer zur Wiederherstellung und Betriebsbereitschaft mit den damit verbundenen Kosten für behelfsmäßige Zwischenlösungen, wie etwa das Praktizieren in fremden Räumlichkeiten oder einem Container.

Je nach Tätigkeitsbereich kann ergänzend für die Praxis-EDV und/oder medizinische Geräte eine gesonderte Elektronikversicherung erforderlich sein. Diese als All-Risk-Police mit einem pauschalen Selbstbehalt kann den Ausfall dieser Geräte außerhalb der Inventardeckung absichern. Bei Bedarf kann neben der Hardware auch die Software inklusive Deckung der Lizenzgebühren mitversichert werden.

Fallstricke bei der Versicherung können bei diesen Sachwertversicherungen für die Praxisräume Tarifbedingungen sein, die vom Alter der Geräte bzw. des

Inventars her regeln, ob und bis wann eine Neuwertentschädigung erfolgt oder eine Zeitwertentschädigung und wie die Schadenregulierung davon abhängig gemacht wird, ob hier gegebenenfalls die Verletzung von Obliegenheiten zu eingeschränktem Versicherungsschutz führt.

Der Vergleich von Tarifbedingungen verschiedener Anbieter ist hier enorm wichtig – wichtiger und elementarer als der reine Beitragsvergleich. Dies kann und sollte der wesentliche Vorteil sein, den Ihnen ein Versicherungsmakler bieten kann, der eben nicht nur an eine oder mehrere Gesellschaften gebunden ist, sondern bestrebt ist, Ihnen den bestmöglichen Versicherungsschutz entsprechend Ihren eigenen Wünschen und Vorstellungen bedarfsgerecht zu vermitteln.

Wie bei anderen Berufsgruppen bieten auch Rechtsschutzversicherungen berufsbezogene Tarifgestaltungen für Ärzte an, die nach individuellem Bedarf gestaltet und angepasst werden können.

Ärzte- und Personenversicherung

Im Sinne von Mitarbeiterbindung kann eine praxiseigene betriebliche Altersversorgung entwickelt werden, für die es eine vorbildliche Grundgestaltung bei Tarifbindung gibt.

Die eigentlich zur Sachversicherung zählende Unfallversicherung bietet Ärzten eine berufsbezogene Gliedertaxe für Heilberufe.

In der privaten Krankenversicherung gibt es für die individuelle Absicherung spezielle Tarife für Ärzte; auch die Ausgestaltung von Vorsorge gegen Arbeits- und Berufsunfähigkeit setzt eine ganz individuelle Beratung voraus. Ein höherer Absicherungsbedarf besteht in der Regel in der Zeit bis zur Etablierung, dagegen kann der etablierte Arzt diesen Bedarf auch über angestellte Ärzte oder möglichen Verkauf seiner Praxis mit festem Kundenstamm regeln.

Versicherungsdienstleistung

Die Digitalisierung und die formalen Anforderungen durch EU-konforme Regularien bei der Versicherungsvermittlung

haben den Trend zur Spezialisierung und Betriebsgröße der Versicherungen enorm verstärkt.

Es mag auch Ärzte geben, die sich selbst umfassend mit Versicherungen beschäftigen. In der Regel jedoch sind Mediziner mit Ihrer beruflichen Tätigkeit und den damit verbunden administrativen Tätigkeiten so stark ausgelastet, dass die Ausgliederung von Versicherungsdienstleistungen eine Entlastung für sie bringen kann.

Es gibt sicherlich einzelne gute Gesellschaften mit gutem Service, aber erfahrungsgemäß kann eine Gesellschaft nicht in allen Bereichen Spitzenleistungen bieten; insofern verschafft die von Einzel-



Michael Weitner,
Braunschweig.

anbietern unabhängige Beratung durch Versicherungsmakler einen dauerhaften Mehrwert für Ärzte. ◀

Autoren: Michael Weitner und Maik Weiß, Döhler Hosse Stelzer Versicherungsmakler GmbH & Co KG, Braunschweig. Kontakt: m.weitner@dhs-makler.de, www.dhs-makler.de.

Klinische Forschung am Menschen – Ein Buch bietet umfassend die notwendigen Informationen

Forschung am Menschen, gerade auch die klinische Prüfung von Arzneimitteln oder Medizinprodukten sind zurecht ein streng regulierter Bereich, dessen Rahmen durch zahlreiche nationale sowie internationale Vorschriften vorgegeben ist. Es ist

der Verdienst des Autoren-Duos Pramann und Albrecht, einen übersichtlichen, informativen und prägnanten Ratgeber hierzu vorzulegen. Das Werk ist eine empfehlenswerte gute Informationsquelle für alle Beteiligten an Forschungsprojekten.

Vorteilhaft ist bereits die Auswahl der Autoren. Dr. jur. Oliver Pramann ist erfahrener Fachanwalt für Medizinrecht in Hannover. Dr. med. Urs Vito Albrecht ist in der klinischen Forschung des Reichertz-Instituts für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover tätig. Der Titel „Forschung im Krankenhaus“ umfasst nicht das gesamte Thema. Auch für niedergelassene Ärzte, die an einer klinischen Studie teilnehmen, ist die Lektüre eine lohnenswerte Informationsquelle. Sie werden in diesem Buch in die Mitwirkung bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten mit einbezogen (Prüfer z. B. Seite 94, Prüfstelle z. B. Seite 97 und 298).

Das von Pramann und Albrecht verfasste Buch ist sehr gut zu handhaben. Es enthält zahlreiche Verzeichnisse (Seiten 345 ff.), Tabellen (z. B. Seite 90 zu Anforderungen des AMG an die Aufklärung nach § 40) und Checklisten (z. B. Seite 72 zu Informations- und Einwilligungserklärungen für Arzneimittelstudien).

Die Veröffentlichung gibt einen Überblick über die relevanten Rechtsvorschriften und behandelt als einen weiteren Schwerpunkt Vergütungsfragen, u. a. bei neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden.

Das 2014 erschienene Buch kann allen interessierten und erst Recht allen teilnehmenden Ärzten an klinischer Forschung am Menschen nur empfohlen werden. ◀

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

Dr. Oliver Pramann, Dr. Urs Vito Albrecht

**Forschung im Krankenhaus
Gestaltung, Chancen, Finanzierung**

Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft mbH,
Düsseldorf 2014, ISBN: 978-3-942734-83-7,
Broschiert 370 Seiten, 59,90 Euro

Nierenzellkarzinom: Checkpoint-Inhibitoren – neuer Therapieansatz in der Immunonkologie

Für die Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) stehen aktuell sieben zugelassene zielgerichtete Substanzen zur Verfügung. Dennoch stagnieren die Überlebensraten der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, berichtete Prof. Christian Doehn (Lübeck) auf einem Symposium anlässlich des Deutschen Krebskongresses in Berlin. Bislang konnte für bereits vorbehandelte Patienten mit mRCC kein weiterer Überlebensvorteil erzielt werden. Das gelang zum ersten Mal in einer klinischen Studie mit dem PD-1-Immunchekpoint-Inhibitor Nivolumab. Daraufhin hat EAU die Leitlinienempfehlung aktualisiert und empfiehlt Nivolumab aufgrund des Überlebensvorteils für vorbehandelte Patienten in der Zweitlinie [1] (Abb.).

Signifikante Überlegenheit von Nivolumab in der Zweitlinientherapie

Geprüft wurde Nivolumab in einer randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 025 zur Zweitlinientherapie des mRCC [2]. Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrates und die Sicherheit der Therapie. Insgesamt 821 Patienten wurden nach VEGF-Therapie in den Nivolumab- oder Everolimus-Therapiearm ran-

domisiert und mit den Substanzen bis zur Krankheitsprogression behandelt. Die Studie zeigte, dass Nivolumab auch beim vorbehandelten mRCC hochwirksam ist, sagte Prof. Viktor Grünwald (Hannover). Es konnte gegenüber dem mTOR-Inhibitor Everolimus die Gesamtüberlebenszeit von median 19,6 auf 25,0 Monate signifikant verlängern (HR 0,73; $p = 0,0018$). Das entspricht einer signifikanten Reduzierung des Sterberisikos um 27 %. Der Überlebensvorteil zeigte sich in allen untersuchten Subgruppen.

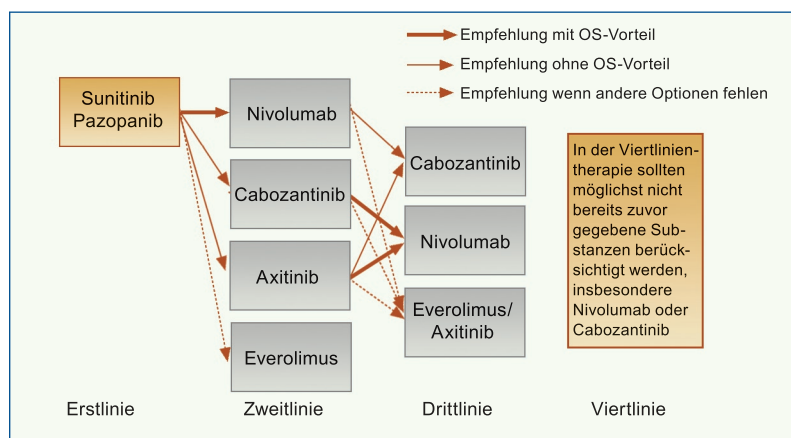
Auch im sekundären Endpunkt der objektiven Ansprechrates zeigte sich eine Überlegenheit von Nivolumab (25 % vs. 5 %, $p < 0,001$). Die Wirksamkeit war unabhängig von der VEGF-Sensitivität oder Lokalisation der Metastasen [3].

Günstiges Sicherheitsprofil und Verbesserung der Lebensqualität unter Nivolumab

Grünwald betonte das günstige Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit des PD-1-Checkpoint-Inhibitors. Der Wirkstoff löst nur selten höhergradige Nebenwirkungen aus. Unter Nivolumab zeigte sich eine kontinuierliche Verbesserung der Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert bei Therapiebeginn, während der Wert unter Everolimus konstant blieb.

Die neue Substanz, der PD-1-Inhibitor Nivolumab, setzt auf die Immunmodulation von T-Zellen als neues Therapieprinzip. Tumorzellen können die Immunabwehr verhindern, indem sie bestimmte Botenstoffe zur Hemmung des Immunsystems produzieren. Einer davon ist der PD-Ligand (PD-L1). Dieser wird von der Tumorzelle exprimiert und bindet an den PD-1-Rezeptor von T-Zellen. Dadurch wird die Funktion dieser T-Zellen herunterreguliert und die Immunabwehr zum Stillstand gebracht. Nivolumab als Antikörper bindet gezielt an den PD-1-Rezeptor der T-Zelle. Die Tumorzelle kann nun mit ihrem Liganden PD-L1 nicht mehr an die geblockte T-Zelle andocken, so dass keine Hemmung der T-Zelle durch die Tumorzelle mehr möglich ist. Die T-Zellen können nun ihre Immunreaktion auf die Tumorzellen ausüben und die Krebszelle besiegen.

Am 04.04.2016 hat die Europäische Kommission die Zulassung von Opdivo® (Nivolumab) um eine zusätzliche Indikation erweitert: Nivolumab ist jetzt auch als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) nach Vortherapie indiziert. Die Zulassungserweiterung von Nivolumab gilt für alle 28 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union.



Empfehlungen für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, bei denen die zielgerichtete Therapie mit einem gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Rezeptor gerichteten Substanz in einer oder mehreren Linien fehlgeschlagen war. OS = Gesamtüberleben [1].

Fazit: Checkpoint-Blockade verlängert das mediane OS bei vorbehandelten mRCC-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Sie zeigt Wirksamkeit in allen Subgruppen und bei allen Risikoprofilen. Unter Nivolumab traten im Vergleich zu Everolimus weniger therapiebedingte Grad 3/4 Nebenwirkungen auf (19 % vs. 37 %) und die Lebensqualität verbesserte sich kontinuierlich, fasste Grünwald zusammen. mk ◀

[1] Powles T, et al. 2016. Updated EAU guidelines for clear cell renal cancer patients who fail VEGF targeted therapy. Eur Urol 69:4-6.

[2] Motzer RJ, et al. 2015. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 373:1803-1813.

[3] Motzer RJ, et al. ASCO GU 2016. # 3657.

Quelle: Satellitensymposium: „Immunonkologie - Nierenzellkarzinom: Werden Checkpoint-Inhibitoren auch hier eine zukünftige Option in der Behandlung sein?“ im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses am 25.02.2015 in Berlin. Veranstalter: Bristol-Myers Squibb.

„Best-Poster“-Preis für die Ergebnisse der QoLiTime-Studie

mCRPC: Daten untermauern den Stellenwert von Cabazitaxel

Auf der diesjährigen Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) bestätigten Experten die Chemotherapie erneut als wichtigen Bestandteil der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. Aktuelle Daten der nicht-interventionellen Studie (NIS) QoLiTime [1] untermauern den Stellenwert von Cabazitaxel als wirksame Therapieoption nach Docetaxel-Versagen beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Patienten mit einem PSA-Abfall $\geq 50\%$ nach vier Zyklen Cabazitaxel profitierten prognostisch besonders deutlich, ohne dass die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt war.

„Die aktuellen Ergebnisse der QoLiTime-Studie wurden von der EAU mit dem ‚best-poster‘-Preis im Rahmen der Session ‚Castration resistant prostate cancer, beyond the usual treatment‘ ausgezeichnet.“ Mit diesen Worten begann Prof. Peter Hammerer (Braunschweig), einer der drei wissenschaftlichen Leiter der QoLiTime-Studie, die Pressekonferenz auf der das Poster präsentiert wurde. Die in Deutschland durchgeführte NIS ist weltweit die bis dato größte prospektive Untersuchung zur Lebensqualität von Patienten, die mit dem Taxan Cabazitaxel behandelt wurden.

Hohe Wirksamkeit ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität

Im Fokus der QoLiTime-Studie stehen die Lebensqualität der Patienten unter Cabazitaxel-Therapie sowie der Stellenwert des PSA-Ansprechens als potenzieller prädiktiver Marker für die progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit. Die Daten wurden unter klinischen Alltagsbedingungen bei im Mittel deutlich älteren (median 72 Jahre) und mit mehr Komorbiditäten belasteten Patienten erhoben als in der Regel in Phase-III-Studien möglich und üblich ist. Der älteste Patient war bereits 90 Jahre alt. Die insgesamt 527 Patienten mit mCRPC stammten aus 158 Institutionen in Deutschland und hatten mehrheitlich aggressive Karzinome mit hohem Gleason Score (median 8).

Die Ergebnisse zeigen bei gut einem Drittel der Patienten (34,6 %) ein PSA-Ansprechen – definiert als PSA-Abfall $\geq 50\%$. Diese Patienten blieben im Median statistisch signifikant

11,9 Monate länger ohne erneuten Tumorprogress im Vergleich zu den Patienten mit einem PSA-Abfall $< 50\%$ (PFS: 15,7 vs. 4,8 Monate; $p < 0,0001$). Auch das mediane Gesamtüberleben der PSA-Responder war mit 7,3 Monaten statistisch signifikant länger als das von Patienten mit PSA-Abfall $< 50\%$ (OS: 23,3 vs. 16,0 Monate; $p = 0,047$). Wichtig ist, so Hammerer, dass sich die Lebensqualität, die mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen erfasst wurde, unter der Behandlung mit Cabazitaxel nicht verschlechterte, sondern erhalten blieb. Der PSA-Abfall um 50 % korrelierte zudem mit einem signifikanten Rückgang der Schmerzsymptomatik ($p = 0,01$). Laut Hammerer bestätigen die Ergebnisse unter klinischen Alltagsbedingungen die gute Wirksamkeit von Cabazitaxel, ohne dass die Lebensqualität der Patienten abnimmt. Patienten mit einem PSA-Abfall $\geq 50\%$ nach vier Zyklen Cabazitaxel profitierten besonders deutlich von der Therapie.

Chemotherapie – ein wichtiger Pfeiler der Behandlung

Die Chemotherapie sei ein unverzichtbarer Bestandteil der systemischen Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms, betonte auch Prof. Bertrand Tombal (Brüssel/Belgien) auf einem Satellitensymposium der Firma Sanofi anlässlich der EAU-Jahrestagung 2016 [2]. Tombal wies darauf hin, dass das fortgeschrittene Prostatakarzinom eine heterogene Erkrankung mit Androgenrezeptor(AR)-abhängigen und AR-unabhängigen Zellen sei [3]. Das erkläre, warum etwa ein Drittel der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine primäre Resistenz gegen AR-gerichtete Substanzen aufweist und nicht oder nicht ausreichend gut auf eine endokrine Behandlung anspricht [4, 5]. Diese Patienten benötigten frühzeitig im Krankheits- und Behandlungsverlauf eine Chemotherapie.

Eine primäre Resistenz könne durch Mutationen am Androgenrezeptor induziert sein, wie zum Beispiel bei Nachweis der Splice-Variante AR-V7 [6]. Anders als die AR-gerichteten Substanzen sei die Wirksamkeit der Taxane, auch des Cabazitaxels bei Patienten mit AR-V7-Splice-Variante, nicht beeinträchtigt [4, 5, 7].

Ein wichtiger klinischer Hinweis auf eine primäre endokrine Resistenz sei laut Tombal ein nur kurzes Ansprechen auf die primäre Androgendeprivation (ADT). Diese Patienten sollten im kastrationsresistenten Stadium primär chemotherapeutisch behandelt werden.

Weitere Klarheit – welcher Patient von welcher Therapiesequenz am besten profitiert – solle die randomisierte Phase-III-Studie CARD bringen, erläuterte Prof. Nicolas Mottet (Saint-Etienne/Frankreich): Patienten mit mCRPC, die nur kurz auf eine AR-gerichtete Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid angesprochen (≤ 12 Monate) und Docetaxel erhalten haben, werden alternativ mit Cabazitaxel oder der jeweils anderen AR-gerichteten Substanz weiterbehandelt. In der Studie gehe es auch um die Frage der Kreuzresistenz zwischen den AR-gerichteten Substanzen, weshalb Patienten mit mCRPC nach Versagen einer AR-gerichteten Therapie vorzugsweise auf die Chemotherapie umgestellt werden sollten.

Prof. Noel Clarke (Manchester/GB) bestätigte den hohen Stellenwert der Chemotherapie nicht nur in der kastrationsresistenten Phase des mPCa, sondern auch für noch ADT-naïve Patienten mit metastasierter Erkrankung. Clarke verwies unter anderem auf aktuelle Daten einer großen Metaanalyse [8], welche die Daten der beiden randomisierten Studien CHARTED [9] und STAMPEDE [10] untermauere und den frühen Einsatz der Chemotherapie (Docetaxel) in Kombination mit der primären ADT unterstütze.

Prof. Howard Sandler führte aus, dass vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage auch die Fragestellung eines frühen Einsatzes der Taxane im adjuvanten und neoadjuvanten Setting bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und erhöhtem Risiko untersucht werde. Red. ◀

Quelle & Literatur:

- [1] Hammerer P, et al. EAU-Jahrestagung 2016, München, 11.03.2016; Poster 768.
- [2] Satelliten-Symposium, Sanofi, "New paradigms in the management of prostate cancer", EAU-Jahrestagung 2016, München, 11.03.2016.
- [3] Tombal B, et al. 2011. EJC 47: 179-188.
- [4] Antonarakis ES, et al. 2014. NEJM 371:1028-1038.
- [5] Antonarakis ES, et al. 2015. JAMA Oncol 1:582-591.
- [6] Sun S, et al. 2010. J Clin Invest 120: 2715-2130.
- [7] Onstenk W, et al. 2015. Eur Urol 68: 939-945.
- [8] Vale CL et al., Lancet Oncol 2016, 17243-17256.
- [9] Sweeney C, et al. 2015. NEJM 373:737-746.
- [10] James ND, et al. 2015. JAMA Oncol DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4350.

mCRPC: Radium-223 unter Praxisbedingungen wirksam und sicher

Bei etwa 90 % aller Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) treten Knochenmetastasen auf. Sie gehen mit starken Schmerzen, einem erhöhten Frakturrisiko und einer schlechten Prognose einher, berichtete PD Dr. Frank König (Berlin) auf dem Presseabend anlässlich des Deutschen Krebskongresses in Berlin.

Radium-223 ist für Patienten mit mCRPC und mindestens zwei symptomatischen Knochenmetastasen aber ohne bekannte viszerale Metastasen zugelassen. Das Radionuklid wird nach Verabreichung im Knochengewebe in den Skelettmetastasen eingebaut, wo es Alpha-Strahlen emittiert. Aufgrund deren kurzer Reichweite werden Doppelstrangbrüche in der DNA benachbarter Tumorzellen verursacht, wobei das umliegende gesunde Gewebe verschont bleibt.

In der Zulassungsstudie ALSYMPCA zeigte Radium-223 ein günstiges Sicherheitsprofil und verlängerte im Vergleich zu Placebo das Gesamtüberleben signifikant von median 11,3 auf 14,9 Monate und die Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis von 9,8 auf 15,6 Monate. Diese Ergebnisse werden durch

aktuelle Daten des internationalen Early Access Program (EAP) mit 839 Patienten bestätigt [1], berichtete König. Die Teilnehmer an diesem Prä-Zulassungs-Programm, die mindestens zwei Knochenmetastasen aber keine Metastasen in Lunge, Leber oder Gehirn aufwiesen, hatten sechs Injektionen Radium-223 im Abstand von vier Wochen bekommen. Die dabei erzielte mediane Überlebenszeit von 16 Monaten ist mit den 14,9 Monaten ALSYMPCA vergleichbar, und auch das Sicherheitsprofil ist ähnlich wie in der Zulassungsstudie, sagte König. Hinweise auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens gab es, wenn Patienten zusätzlich zu Radium-223 Enzalutamid oder Abirateron einnahmen. Die Wirksamkeit dieser Kombinationen wird in klinischen Studien untersucht.

Re-Therapie mit Radium-223?

Es handelt sich um präliminäre Daten einer einarmigen Studie an einem sehr selektierten Patientenkollektiv [2]. Die Daten zur Sicherheit sind vielversprechend, bedürfen jedoch einer Bestätigung an einem größeren Patienten-

tenkollektiv mit Kontrollarm und einer längeren Beobachtungszeit auch hinsichtlich längerfristiger unerwünschter Ereignisse.

Die Fachinformation zu Xofigo® gibt zur Dosierung an: „Das Behandlungsschema für Xofigo® umfasst eine Aktivität von 50 kBq/kg Körpergewicht, die in 4-wöchigem Abstand sechsmal injiziert werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® bei Anwendung von mehr als 6 Injektionen wurde nicht untersucht.“ Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Re-Therapie wurden bisher noch nicht an der gesamten Zulassungspopulation nachgewiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer höheren Anzahl von Therapiezyklen mit der Standarddosierung von Radium-223 wird derzeit in einer prospektiven randomisierten klinischen Phase-II-Studie untersucht. **mk** ◀

[1] Saad F, et al. ASCO 2015, Abstract #5034

[2] Sartor O, et al. 2016. ASCO GU 2016, Abstract #197.

Quelle: Presseabend „Praxiserfahrungen: Onkologie-Präparate von Bayer im klinischen Behandlungsalltag“ im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses am 23.02.2016 in Berlin. Veranstalter: Bayer Vital GmbH.

Fortbildungsangebot zur Jungensprechstunde in der urologischen Praxis

Mit eigens konzipierten Fortbildungsveranstaltungen für niedergelassene Urologen geht die Einführung der Jungensprechstunde in der urologischen Praxis in eine neue Phase. Nach der Devise „Männergesundheit beginnt beim Jungen“ engagieren sich der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BDU) und die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. seit Jahren für die medizinische Information männlicher Jugendlicher und deren gesundheitliche Bildung in Schulen. Parallel dazu etablieren Deutschlands Urologen die so genannte Jungensprechstunde. Die Fortbildungen werden auf den urologischen Regionalkongressen in Augsburg, Ludwigshafen und Berlin angeboten.

„Wenn wir die Männergesundheit langfristig verbessern wollen, müssen wir schon die Jungs erreichen, ihr Gesundheitsbewusstsein schärfen und ihr Ansprechpartner werden, bevor die Angst vor dem Arztbesuch über-

haupt entsteht“, sagt BDU-Präsident Dr. Axel Schroeder. Funktionieren werde das nur, wenn wir die Jungen nicht wie bisher nach der letzten Untersuchung beim Kinderarzt allein lassen, sondern sie dort abholen und ihnen analog zur Mädchensprechstunde die Jungensprechstunde anbieten, so Schroeder weiter.

Nachdem die Broschüre „Starke Infos für Jungen“ bereits im Umlauf und die Webseite www.jungensprechstunde.de sehr erfolgreich online ist, wird nun die strukturelle Voraussetzung geschaffen, um die urologischen Fachärztinnen und -ärzte zu qualifizieren und das neue Versorgungsangebot in den urologischen Praxen zu verankern. „Die Workshops bilden die prägenden Inhalte und die logistische Integration in die Praxis ab“, sagt BDU-Pressesprecher Dr. Wolfgang Bühlmann.

Die langjährige Vorsitzende der Ärztlichen Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e.V. (ÄGGF e.V.) Dr. Gisela Gille, die über wert-

volle Erfahrungen bei der Einführung der Mädchensprechstunde verfügt, sowie Marthe Kniep, Familientherapeutin und Mitglied des Dr. Sommer-Teams auf BRAVO.de, sorgen als Referentinnen, gemeinsam mit Dr. Bühlmann, für den notwendigen Praxisbezug im Rahmen der Fortbildungsreihe.

Auch altersgerechte Impfungen, und dazu zählt für den Berufsverband ausdrücklich die HPV-Impfung für Jungen, stehen auf der Agenda dieser Fortbildungsreihe. Zertifizierte Impfkurse, die die Abrechnungsvoraussetzung über die Kassenärztlichen Vereinigungen ermöglichen, werden zeitnah zu den Workshops mit angeboten.

Die Termine der Workshops und Impfkurse auf den urologischen Regionalkongressen sind online unter www.bund-der-urologen.de oder auf dem Urologenportal abrufbar. **Red.** ◀

Berufsverband der Deutschen Urologen e.V.

Leuprorelinacetat beim hormonabhängigen Prostatakarzinom Neudefiniertes Kastrationsniveau von unter 20 ng/dl (0,7 nmol/l): Verzögerte Progression, verlängertes Überleben

Das Ziel der chirurgischen Kastration oder der Androgendeprivationstherapie (ADT) ist es, den Testosteronspiegel von Patienten mit Prostatakarzinom (PCa) unter das Kastrationsniveau zu senken. Eine neuere Untersuchung zeigt, dass die Einhaltung des laut aktueller EAU-Guideline empfohlenen Kastrationsniveaus von unter 20 ng/dl (0,7 nmol/l) im ersten Jahr der Therapie das Überleben der Patienten und die Sensitivität auf die ADT verlängert.

In verschiedenen klinischen Studien konnte Eligard® (Leuprorelinacetat) zeigen, dass es bei der großen Mehrzahl der Patienten den Testosteronspiegel verlässlich auf Werte unter 20 ng/dl (0,7 nmol/l) senkt.

In der Behandlung des hormonabhängigen Prostatakarzinoms gilt die ADT als das Mittel der Wahl [1]. Mittels chirurgischer Kastration wird durchschnittlich ein Testosteronwert von unter 15 ng/dl erreicht. Die aktuelle Leitlinie der European Association of Urology (EAU) empfiehlt daher als Zielwert der chemischen Kastration Testosteronspiegel von unter 20 ng/dl. Dieser Zielwert wird untermauert durch eine aktuelle Untersuchung von Klotz und Kollegen [2]. Diese konnte nachweisen, dass die Senkung des Testosteronspiegels auf unter 20 ng/dl (0,7 nmol/l) im

ersten Jahr der Therapie mit einem signifikant verlängerten Überleben (cause specific survival, CSS) sowie anhaltender Sensitivität auf die ADT korreliert (Abb.).

Testosteronspiegel unter 20 ng/dl im ersten Jahr der Therapie entscheidend

In die Auswertung wurden insgesamt 626 PCa-Patienten aus der PR-7-Studie [3] einbezogen, die mit einem LHRH (luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Agonisten behandelt wurden. Die Analyse von Klotz et al. zeigt nun, dass Patienten, die im ersten Jahr der Therapie den Zielwert von unter 20 ng/dl erreichten, ein um 29 Prozent geringeres Risiko für die Progression zur Kastrationsresistenz hatten. Zudem war bei diesen Patienten das Risiko, an ihrer Erkrankung zu versterben, signifikant niedriger ($p=0,024$).

Bis zu 37,5 Prozent der Patienten, die mit LHRH (luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon)-Agonisten behandelt werden, erreichen den Zielwert von unter 20 ng/dl nicht, so die Autoren. Sie empfehlen eine regelmäßige Messung des Testosteronwertes, insbesondere im ersten Jahr, jeweils vor der nächsten Injektion der ADT sowie – bei unzureichen-

dem Ansprechen – einen Wechsel des Präparates in Erwägung zu ziehen.

Eligard® senkt beim Großteil der Patienten den Testosteronspiegel unter 20 ng/dl

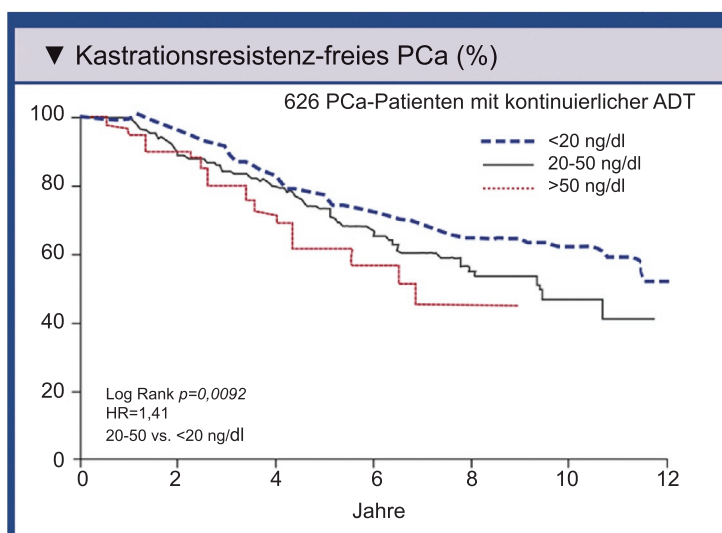
Eligard® mit dem Wirkstoff Leuprorelinacetat ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert. Es wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in der so genannten Atrigel®-Depottechnologie angeboten. Diese wird je nach Dosierung (7,5 mg, 22,5 mg oder 45 mg) einmal im Monat oder alle drei bzw. sechs Monate subkutan verabreicht und bildet ein Arzneimitteldepot, das über den jeweiligen Zeitraum kontinuierlich Leuprorelinacetat freisetzt. Die Zulassungsstudien mit Eligard® haben gezeigt, dass es bei ca. 90 Prozent der Patienten den Testosteronspiegel verlässlich auf Werte unter 20 ng/dl senkt [4,5,6]. Testosterondurchbrüche sind mit weniger als einem Prozent sehr selten. Auch der PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Wert konnte in den Studien signifikant gesenkt werden. Die Behandlung war darüber hinaus gut verträglich. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren milde bis moderate Hitzewallungen. In der praktischen Anwendung haben sich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eligard® ebenfalls umfassend bestätigt. ◀

Autor: Monika Funck, Köln

Literatur:

- [1] Mottet N, et al. 2016. EAU Guidelines on Prostate Cancer update 2016, online publiziert unter: uroweb.org
- [2] Klotz L, et al. 2015. J Clin Oncol 33:1151-1156
- [3] Crook JM, et al. 2012. N Engl J Med 367: 895-903
- [4] Perez-Marreno R, et al. 2002. Clinical Therapeutics 2002;24:1902-1914
- [5] Chu FM, et al. 2002. The Journal of Urology 168:1199-1203
- [6] Crawford ED, et al. 2006. The Journal of Urology 175:533-536.

Mit freundlicher Unterstützung Astellas Pharma GmbH, München.



Klotz et al. konnten zeigen, dass bei Patienten, deren Testosteronspiegel unter 20 ng/dl lag, die Progression zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz hinausgezögert wird [2].

EAU 2016

Haben Bicalutamid und Co. beim mCRPC ausgedient?

Die Rolle der maximalen Androgenblockade wird beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) aufgrund fehlender Wirksamkeitsbelege derzeit kritisch diskutiert [1]. Eine mögliche Alternative kann die Therapie mit dem modernen Androgenrezeptor-Signalweginhibitor Enzalutamid (Xtandi™) sein. Daten, die bei einer Veranstaltung im Rahmen der EAU-Jahrestagung 2016 unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Manfred Wirth (Dresden) vorgestellt wurden, zeigen, dass mCRPC-Patienten unter Enzalutamid versus Bicalutamid fast zehn Monate länger progressionsfrei überleben [2]. Kommt es bei Patienten mit einem Prostatakarzinom trotz Androgen-deprivationstherapie (ADT; Serumtestosteronwerte <50 ng/dl) zu einem biochemischen oder radiographischen Progression, liegt ein CRPC bzw. mCRPC vor [3]. Im Sinne einer maximalen Androgenblockade werden Patienten in dieser Therapiesituation häufig zunächst mit Bicalutamid, Flutamid, Ketocozanol etc. behandelt. Für die von Prof. Dr. Alexandre de la Taille (Paris, Frankreich) als „historische Hormonmanipulation“ bezeichneten Wirkstoffe liegen trotz des verbreiteten Einsatzes keine Daten vor, die einen Überlebensvorteil für die Patienten nachweisen. Dem entsprechend werden diese Substanzen im PCa-Konsensuspapier St. Gallen 2015 für

Patienten mit einem mCRPC als verzichtbar angesehen [1].

Signifikante Vorteile: Enzalutamid vs. Bicalutamid

Zusätzliche Daten, die den Verzicht auf Bicalutamid beim mCRPC unterstützen, sind die von de la Taille präsentierten Ergebnisse der TERRAIN-Studie: In dieser Untersuchung wurden Enzalutamid und Bicalutamid bei mild bzw. asymptomatischen chemotherapienaiven mCRPC-Patienten verglichen (jeweils unter Weiterführung der ADT). Es zeigten sich signifikante Vorteile für Enzalutamid: Der Gewinn beim progressionsfreien Überleben betrug 9,9 Monate (15,7 vs. 5,8 Monate, $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression war unter Enzalutamid gegenüber Bicalutamid um 13,6 Monate länger (19,4 vs. 5,8 Monate, $p < 0,0001$) [2].

Leitlinienkonforme Therapie mit Enzalutamid

Zur Entscheidungsfindung bei der First-Line-Therapie eines mCRPC kann unabhängig von einer vorangegangenen maximalen Androgenblockade die aktuelle EAU-Guideline herangezogen werden. Dabei sind moderne Androgenrezeptor-Signalweginhibitoren wie Enzalutamid bei mCRPC-Patienten mit gutem Performance-Status (0/1) vorgesehen, sofern sie keine oder

nur milde Symptome und keine viszerale Metastasen aufweisen [3]. Das steht im Einklang mit den Ergebnissen der von Prof. Dr. Peter Mulders (Nijmegen, Niederlande) präsentierten Phase-III-Studie PREVAIL. Im Vergleich zu Placebo profitierten die Patienten bei Enzalutamid-Behandlung u.a. von signifikant längerem Überleben und einer signifikant längeren Zeit bis zur Chemotherapie – bei guter Verträglichkeit [4, 6].

Androgenrezeptor-Signalweginhibitor

Enzalutamid ist ein Androgenrezeptor-Signalweginhibitor, der einmal täglich oral eingenommen wird. Er hemmt mehrere Schritte des Androgenrezeptor-Signalwegs, reduziert so das Wachstum der Karzinomzellen und induziert das Absterben maligner Zellen (Apoptose) [6].

Red. ◀

Quellen:

- [1] Gillesen S, et al. 2015. Annals of Oncology 26: 1589-1604
- [2] Heidenreich A, et al. 2015. V-40.1, 67. DGU-Kongress 23.9-26.9.2015, Hamburg
- [3] Mottet N, et al. 2014. Guidelines on Prostate Cancer; European Association of Urology 2014
- [4] Stenzl A, et al. 2015. V-40.2, 67. DGU-Kongress, 23.9-26.9.2015, Hamburg
- [5] Beer TM, et al. 2014. NEJM 371(5):424-332
- [6] Scher HI, et al. 2010. Lancet 375(9724):1437-1446.

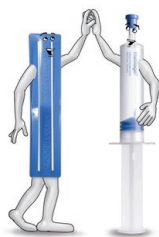
Symposium „Understanding the many faces of mCRPC“, im Rahmen der EAU-Jahrestagung 2016 am 13. März 2016 in München. Veranstalter: Astellas Pharma GmbH.

FARCO-Penisklemme und Instillagel®

Die FARCO-Penisklemme, der praktische und hygienische Einmalartikel zum optimierten Einsatz von Instillagel®

Endourologische Untersuchungen und Eingriffe sowie transurethrale Katheterisierungen sind die häufigsten Indikationen für das Arzneimittel Instillagel®. Das urologische Gleitgel benötigt bis zur vollen Entfaltung seiner desinfizierenden und anästhesierenden Wirkung eine Einwirkzeit von **mindestens 5 Minuten**.

Um das „Herausfließen“ von Instillagel® in dieser Zeit zu verhindern sowie den höchsten Wirkungsgrad zu gewährleisten, empfiehlt es sich,



nach Instillation des Gleitgels die FARCO-Penisklemme (Abb.) zu verwenden.

Die Vorteile der FARCO-Penisklemme:

- Einzeln und steril verpackt
- Gebrauchsfertiger Einmalartikel
- Verhindert das Herausfließen von Instillagel®
- Kostengünstig.

Red. ◀

Weitere Informationen erhalten Sie unter:
FARCO-PHARMA GmbH,
Tel.: +49 221 594061, www.farco-pharma.de

mRCC: 10 Jahre Erfahrungen mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Die Einführung zielgerichteter Therapien vor rund zehn Jahren hat die Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) grundlegend verändert. Für die Behandlungspraxis bedeutete das einen Paradigmenwechsel, der die Patientenversorgung bis heute nachhaltig positiv beeinflusst, berichtete Prof. Gerald Mickisch (Bremen) auf dem Pfizer Oncology Expertengespräch im Rahmen des 32. Deutschen Krebskongresses in Berlin. So gehören Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zum etablierten Therapiestandard in der Erst- und Zweitlinie und haben einen festen Platz in den Behandlungsempfehlungen internationaler und nationaler Leitlinien.

Aufgrund überzeugender klinischer Daten und 10 Jahre praktischer Erfahrung hat sich der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (Sutent®) als Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des mRCC etabliert und wird von den nationalen und internationalen

Leitlinien empfohlen. In der ersten deutschen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ist Sunitinib aktuell mit höchstem Empfehlungsgrad und Evidenzlevel angegeben.

Ist die Erstlinientherapie nicht mehr wirksam oder wird vom Patienten nicht vertragen, stehen für die Weiterbehandlung weitere effektive Medikamente zur Verfügung. Nach vorangegangener Behandlung mit Sunitinib oder Zytokinen ist gemäß den aktuellen S3-Leitlinien Axitinib (Inlyta®) angezeigt. Es ist ein potenter und hochselektiver TKI, der in der Zweitlinie überzeugende Wirksamkeit zeigt.

Entscheidend für eine erfolgreiche mRCC-Therapie ist neben effektiven Wirkstoffen auch die Erfahrung des behandelnden Arztes. Mit Maßnahmen wie z.B. patientenindividueller Dosierung und adäquatem Nebenwirkungsmanagement lässt sich das Wirksamkeitspo-

tential der TKI maximal ausschöpfen. Dazu gehöre laut Mickisch auch ein Therapiewechsel zum richtigen Zeitpunkt. Eine der großen Herausforderungen in der uro-onkologischen Praxis ist es, mRCC-Patienten – unabhängig von der Therapielinie – so lange wie möglich wirksam zu behandeln.

Auch in Zukunft hält Mickisch TKI in der Behandlung des mRCC für unverzichtbar. „Es ist wichtig, gerade bei diesem Tumor auch in Zukunft gezielt Wirkstoffe zu nutzen, die in die VEGF-Signaltransduktion eingreifen. Wir werden hier in naher Zukunft auch keinen Paradigmenwechsel erleben“, sagte Mickisch. Neue immunonkologische Wirkstoffe können die Therapie als Kombinationspartner aber langfristig erfolgreich ergänzen, so der Urologe. **mk** ◀

Quelle: Meet-the-Expert auf dem 32. Kongress der Deutschen Krebsgesellschaft am 23.02.2016 in Berlin. Veranstalter: Pfizer Oncology.

urologen.info

14. Jahrgang 2016

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
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. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
Dr. med. Jörn H. Witt
PD Dr. med. Vahudin Zuger
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Maria Weber

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2016

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),
für Studenten Euro 45,-
Einzelheft: Euro 15,-
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per E-Mail: abo@pro-anima.de

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

