

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakrebs

Chronodisruption, Melatoninaktivität, zirkadiane Suszeptibilitätsgene, Chronotherapie

Metastasiertes Nierenzellkarzinom
Prognose für Patienten mit Absiedelungen in der Bauchspeicheldrüse

Muskelinvasives Urothelkarzinom
Thromboembolische Ereignisse nach neoadjuvanter Chemotherapie

Andrologie

Niedriges Testosteron und Apoplex-Inzidenz

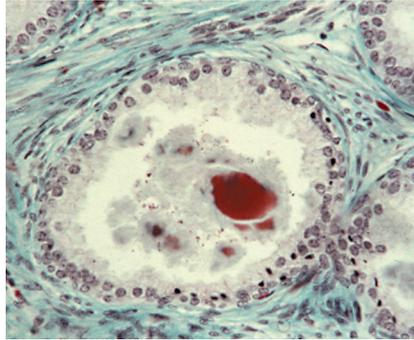
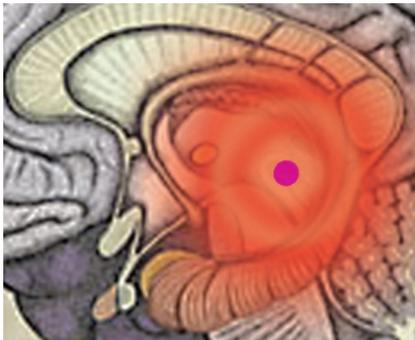
Urologie

Duloxetin bei Inkontinenz – pro oder contra?

Diabetische Zystopathie

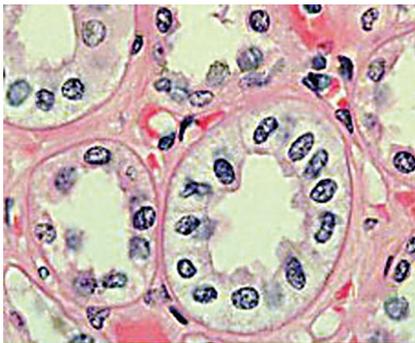


Anzeige



URO-ONKOLOGIE

- 178-190** Chronobiologie und Prostatakrebs
 Chronodisruption, Melatoninaktivität, zirkadiane Suszeptibilitätsgene, Chronotherapie
- Prostatakrebs (PCa)
 Melatonininsulfat/Kortison-Verhältnis im Urin
 Hinweis auf chronobiologische Assoziation?
- Neu diagnostizierter metastasierter Prostatakrebs
 Überleben bei Androgendeprivationstherapie mit und ohne zusätzliche Strahlentherapie
- Hoch-/Intermediärrisiko-Prostatakrebs
 Langzeitüberleben bei endokriner Therapie alleine und kombiniert mit Strahlentherapie
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
 PSA-Abfall nach vierwöchiger Abirateronacetat-Behandlung mit Gesamtüberleben assoziiert
- Oligometastasen des Prostatakarzinoms
 Progressionsfreies Überleben therapienaiver Patienten nach stereotaktischer Strahlentherapie
- Active Surveillance bei Prostatakrebs
 Langzeitergebnisse der bevölkerungsbasierten Göteborger PCa-Screening-Studie
- Prostatakrebs
 Häufigkeit der Ejakulationen im Erwachsenenalter beeinflusst Erkrankungsrisiko
- Klarzelliges Nierenzellkarzinom (ccRCC)
 Adjuvante Sunitinib-Therapie bei Patienten mit lokoregionärer Hochrisiko-Krankheit
- Nicht metastasiertes Nierenzellkarzinom
 Adjuvantes Sunitinib oder Sorafenib bei Patienten mit Hochrisiko-Krankheit
- Metastasiertes Nierenzellkarzinom
 Prognose für Patienten mit Absiedelungen in der Bauchspeicheldrüse
- Metastasiertes nicht klarzelliges Nierenzellkarzinom
 Everolimus versus Sunitinib — Erstlinie mit mTOR-Inhibitor oder VEGF-Rezeptor-Inhibitor
- Erstlinie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom
 Vinflunin–Gemcitabin vs. Vinflunin–Carboplatin bei nicht für Cisplatin geeigneten Patienten



URO-ONKOLOGIE

- 190-191** Muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase
Thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie
Prognostische Faktoren bei Patienten mit „poor risk“ Keimzelltumor
Peniskrebs
Weltweite Prävalenz humaner Papillomaviren

UROLOGIE

- 192-199** Kindliche Harninkontinenz
Verkehrssicherheit unter anticholinergischer Therapie – ein urologisches Thema?
Duloxetine bei Inkontinenz – pro oder contra?
Zusammenhänge zwischen Ängstlichkeit und überaktiver Blase oder Inkontinenzsymptomen
Diabetische Zystopathie: Wenn die Harnblase unter Zucker leidet

ANDROLOGIE

- 200-201** Verbindung zwischen endogenem Testosteron und ischämischen zerebrovaskulären Ereignissen
Melatonin- und Kortisonprofile in Verbindung mit altersbedingtem Kognitionsverlust

Mit Recht an Ihrer Seite

- 202-203** „Hyperlinks“ auf der eigenen Homepage: Welche rechtlichen Risiken gibt es?

Pharmaforum / Meldungen

- 204-207** Chemotherapie für einen optimalen Therapieerfolg bei mCRPC
Männergesundheit: Testosterondefizit als Risikomarker akzeptiert
Fortgeschrittenes Blasenkarzinom: Vorläufige Ergebnisse der Phase-I/II-Studie CheckMate-032
10 Jahre Nexavar - eine bewährte Substanz in der Therapie des mRCC
TERRAIN-Studie: Auch Weichteilmetastasen sprechen auf Enzalutamid an
Bewegung und Sport bei Nierenkrebs: Neue Broschüre von Novartis

Impressum

215

Anzeige

Chronobiologie und Prostatakrebs

Chronodisruption, Melatoninaktivität, zirkadiane Suszeptibilitätsgene, Chronotherapie

Der menschliche Organismus wird in zahlreichen Bereichen durch ein inneres Uhrwerk auf einen 24-Stunden-Rhythmus eingestellt. Am augenscheinlichsten zeigt sich das beim Schlaf-Wach-Rhythmus. Doch auch endokrine Prozesse wie die Produktion von Testosteron, Kortison und Melatonin sowie zentralnervöse Funktionen unterliegen einem endogen gesteuerten Tagesrhythmus. Verschiedene den zirkadianen Rhythmus kontrollierende Gene spielen eine Rolle in der Tumorigenese. Für das „Schlafhormon“ als Effektor der zirkadianen Uhr wurden zudem antioxidative, entzündungshemmende, antiangiogene, antiproliferative und Krebszellapoptose-fördernde Aktivität nachgewiesen. Epidemiologische und genetische Untersuchungsergebnisse belegen, dass eine Chronodisruption direkt mit Prostatakrebs im Zusammenhang stehen kann. Mit der zirkadianen Rhythmik in Einklang gebrachter Applikationsschemata aktueller hormon- strahlen- und chemotherapeutischer Behandlungsstrategien könnten Chronotherapien dazu beitragen, Toxizitäten zu verringern und Effektivitäten zu optimieren.

Unter dem Begriff zirkadianes System werden alle biologischen Funktionen zusammengefasst, die tagesrhythmischen Schwankungen unterliegen. Sitz des primären chronobiologischen Zentrums ist der Nucleus supra-chiasmaticus im ventralen Hypothalamus (**Abb. 1**). Dieses Kerngebiet setzt sich aus drei Elementen zusammen: Dem Signaleingang, dem zentralen Schrittmacher und der Signalausgabe. Auf dem Eingabeweg gelangen Umweltsignale wie insbesondere Lichtreize in den zentralen Schrittmacher. Dieser umfasst eine Reihe einzelzelliger zirkadianer Oszillatoren, die im gesunden Individuum synchronisiert sind und ein koordiniertes Ausgabesignal entstehen lassen.

Da die Physiologie des Menschen entscheidend von der Chronobiologie geprägt wird, kommt der rhythmischen Oszillation in so gut wie allen Zellen des Organismus eine Rolle zu. Daher sind Varianten des zentralen Uhrwerks in peripheren, nicht neuronalen Geweben aktiv. Allerdings sind nicht alle diese Uhren einan-

der gleichgestellt. Es existiert eine klare Hierarchie, bei der die lokalen Oszillatoren auf allen Ebenen durch den zentralen Schrittmacher über neuronale und humorale Faktoren synchronisiert werden.

Kernelemente des Uhrwerks sind die Schlüsselgene, deren Proteinprodukte für die Erzeugung und Regulation der zirkadianen Rhythmik innerhalb der einzelnen Zellen überall im Organismus erforderlich sind (Ko, Takahashi, 2006). Zu den Proteinen die chronobiologische Funktionen in zentralen und peripheren Effektoren kontrollieren, gehören insbesondere: Period 1, 2, 3 (Per1–3); Cryptochrome 1, 2 (Cry1, 2); Clock (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) und Bmal1.

Abstimmung des zirkadianen Uhrwerks durch Melatonin

Die zirkadiane Sekretion von Melatonin aus der im Zwischenhirn lokalisierten Zirbeldrüse (Epiphyse) wird durch den Haupttaktgeber im hypothalamischen Nucleus supra-chiasmaticus gesteuert (Hastings, et

al. 2003). Durch seine der Nachtlänge angepasste Sekretion vermittelt Melatonin in erster Linie Informationen über den Tagesrhythmus an verschiedene Stationen im Organismus. Der stabile tageszeitliche Rhythmus führt zu maximaler Sekretion des Schlafhormons während der Nachstunden gegen drei bis vier Uhr. Tageslicht bewirkt dann die Inhibierung der Melatoninfreisetzung. Nachts erreicht der Melatoninspiegel Werte von 80 bis 120 pg/ml, die unter Tage deutlich auf 2 bis 20 pg/ml abfallen. Die biologischen Melatonineffekte kommen über die beiden G-Protein-gekoppelten Rezeptoren MT1 und MT2 zustande.

Chronodisruption mit erhöhtem Prostatakrebsrisiko assoziiert?

Die Hypothese, dass das Risiko für hormonabhängige Krebserkrankungen durch Disruption des zirkadianen Rhythmus erhöht sein könne, wurde insbesondere beim Brustkrebs und seltener auch beim Prostatakrebs untersucht. In einer Metaa-



Abb. 1: Der zentrale Schrittmacher ist die oberste Steuereinheit der inneren Uhr für die zirkadiane Rhythmik. Sein Sitz ist der Nucleus suprachiasmaticus, ein paariges Kerngebiet des Hypothalamus oberhalb des Chiasma opticum.

analyse wurde der Einfluss zirkadianer Disruption auf das Prostatakrebsrisiko anhand epidemiologischer Studiendaten analysiert (Sigurdardottir et al. 2012). In 15 von 16 der im Review berücksichtigten Studien (davon 10 mit signifikantem Ergebnis) ließ sich eine positive Assoziation zwischen einer zur Chronodisruption führenden Aktivität und dem Prostatakrebsrisiko ermitteln.

Verglichen mit Tagesarbeitern hatten Wechselschichtarbeiter ein signifikant erhöhtes Prostatakrebsrisiko. Bei durchgehender Arbeit in Nachtschichten war das Prostatakrebsrisiko dagegen nicht signifikant erhöht (Kubo, et al. 2006).

In einer bevölkerungsbasierten spanischen Fall-Kontroll-Studie wurde ein erhöhtes Prostatakrebsrisiko bei längerfristiger Nachtarbeitszeit in Verbindung mit verkürzter Überlebenszeit bestätigt. Die Gefährdung betraf zuvörderst Chronotypen, die das Arbeiten am Abend bevorzugen. Bei Nachtschichtarbeit über einen sehr langen Zeitraum erhöhte sich das Prostatakrebsrisiko aber auch für Chronotypen mit der Präferenz für morgendliche Arbeit (Papantoniou et al. 2015a).

In einer zeitnahen großen Kohortenstudie wurde kein unterschiedliches Prostatakrebsrisiko zwischen Wechselschicht-

und Tagarbeitern beobachtet. Nach Meinung der Autoren ist es aber erforderlich, die noch relativ junge Kohorte weiterhin nachzuerfolgen (Hammer et al. 2015).

Bei 10 051 männlichen Piloten aus vier nordischen Staaten (Dänemark, Island, Norwegen und Schweden) war das relative Prostatakrebs-Risiko mit zunehmender Anzahl der im Cockpit auf Langstreckenflügen verbrachten Stunden signifikant erhöht ($p=0.01$) (Pukkala et al. 2003).

Papantoniou et al. (2015b) bestimmten die Tagesrhythmen einer Reihe von Sexualhormonen und ihren Metaboliten im Urin von Tages- und Nacharbeitern. Sie ermittelten bei Arbeitern mit permanenten Nachtschichten verglichen mit Tagesarbeitern deutlich erhöhte Androgenspiegel mit verzögerter maximaler Androgenproduktion. Die erhöhte und zeitlich verschobene Sexualhormonproduktion könnte nach Auffassung der Autoren das erhöhte Risiko für hormonabhängigen Krebs, wie er bei Nachtschichtarbeitern beobachtet wird, zumindest teilweise erklären.

Uhrengene regulieren Entwicklung und Progression von Prostatakrebs

Zirkadiane Gene kontrollieren die Expression von Tumorsuppressorgenen, Zellzyklusgenen, Genen, die für Caspasen kodieren, und Genen für Transkriptionsfaktoren (Fu & Lee, 2003). Hieraus resultierte die Hypothese, dass zirkadiane Gene eine Rolle in der Tumorigenese spielen könnten. Das beträfe die individuelle Suszeptibilität gegenüber Krebserkrankungen – insbesondere hormonabhängigen Karzinomen wie dem Prostatakrebs (Zhu et al. 2006).

Befunde zu Variationen der Uhrengene in Verbindung mit Prostatakrebs liegen insbesondere für *Per1* vor. Cao et al. (2009) fanden, dass die *Per1*-Expression in humanen Prostatakrebszelllinien gegenüber normaler Prostata (gemäß Daten

aus ONCOLINE; Rhodes et al. 2004) signifikant herunterreguliert ist.

Inwieweit Variationen von zirkadianen Genen für das Risiko von zum Tode führendem Prostatakrebs eine Rolle spielen, wurde von Markt et al. (2015) anhand von 96 Einzelnukleotid-Polymorphismen in 12 zirkadianen Schlüsselgenen bei Patienten aus drei Studienkohorten untersucht. Sie fanden keine feste einheitliche Beziehung zwischen Genvarianten und dem fatalen Prostatakrebsrisiko.

Anhand der Genotypisierung genetischer Varianten in zehn zirkadianen Genen bei Patienten aus zwei bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien zu Prostatakrebs überprüften Zhu et al. (2009) die Hypothese, dass Varianten zirkadianer Gene die Suszeptibilität für Prostatakrebs erhöhen können. Sie ermittelten, dass in der Allgemeinbevölkerung drei zirkadiane Gene (*ARNTL*, *CSNK1E*, und *NPAS2*) mit der individuellen Suszeptibilität für Prostatakrebs signifikant im Zusammenhang stehen. Zudem wurden Einzelnukleotidpolymorphismen in sechs Genen (*Clock*, *Cry1*, *Cry2*, *Per1*, *Per2* und *Per3*) identifiziert, die signifikant mit Subgruppen von mehr oder weniger aggressiven Tumoren assoziiert sind.

Vielfältige Melatonineffekte in der Tumorbologie

Melatonin ist an der Regulierung verschiedener biologischer Prozesse beteiligt. Die funktionelle Diversität des Neurohormons beinhaltet antioxidative (Reiter et al. 1995), immunregulatorische (Calvo et al. 2013), antiangiogene (Kim et al. 2013), antiproliferative (Jung-Hynes, et al. 2011) und Krebszellapoptose-fördernde (Sainz et al. 2003) Aktivität.

Melatonin fungiert als endogener Radikalfänger und verfügt über ein breites Spektrum an antioxidativen Wirkungen. Das Hormon hilft, reaktive Sauerstoffspezies zu neutralisieren und schützt hierdurch insbesondere die Zellen der Leber vor Schäden durch zahlreiche toxische Substanzen wie Aflatoxine, Schwermetalle, Nikotin, Kohlenstofftetrachlorid, chemotherapeutische Substanzen und Endotoxine infolge septischer Prozesse (Esteban-Zubero, et al. 2016). Als adju-

vante Krebstherapie bewirkte Melatonin bei Radiochemotherapien eine wesentliche Abschwächung der Nebenwirkungen (Wang et al. 2012). Transtymanisch appliziert schützte das Antioxidans im Tierexperiment das Corti-Organ effektiv vor Cisplatin-verursachter Ototoxizität (Demir et al. 2015).

Abgesunkene Melatoninspiegel führen bei Krebspatienten vielfach zu deregulierter Biorhythmik. Das maligne Zellwachstum steht dabei mit einer veränderten Expressionsrate zirkadianer Uhrgene im Zusammenhang. Diesbezügliche In-vitro-Untersuchungen mit den humanen Prostatakrebszelllinien LNCaP, DU145, 22Rv1 und PC3 ergaben gegenüber normalen Prostataepithelzellen verringerte Spiegel an Clock- und Per2-Protein, während die Konzentration des Bmal1-Proteins erhöht war (Jung-Hynes et al. 2010). Wurden die Prostatakrebszellen jedoch mit humanem *Per2*-Vektor transfiziert und damit die Überexpression des *Per2*-Genprodukts herbeigeführt, waren die Lebens-

fähigkeit und die Proliferationsrate der Zellen signifikant beeinträchtigt.

Jung-Hynes et al. (2010) überprüften ferner die Hypothese, dass Melatonin antiproliferative Effekte auf Prostatakrebs überträgt, indem es das deregulierte zirkadiane Uhrwerk resynchronisiert. Tatsächlich bewirkte die Behandlung der Prostatakrebszellen mit Melatonin die Zunahme von *Per2* und *Clock* während *Bmal1* abnahm.

Außer in Zellkulturen wurden die Expressionsmuster von *Clock*, *Bmal1* und *Per2* auch mittels Gewebe-Microarrays in menschlichen Prostatagewebe bestimmt. In den Proben von benigner Prostatahyperplasie, hochgradiger intraepithelialer Neoplasie, lokalisiertem Prostatakrebs, metastasiertem Prostatakrebs und Prostatakrebs-Metastasen aus den Lymphknoten, dem Kolon oder Gehirn waren *Per2* und *Clock* in erheblich geringerem Maße exprimiert als in normalem Prostatagewebe. Dagegen war die Expression von *Bmal1* bei proliferativen Prosta-

takrankheiten gegenüber der gesunden Prostata deutlich heraufreguliert (Jung-Hynes et al. 2010).

Über die Supprimierung der Tumorigenese durch Melatonin kommen onkostatische Effekte zustande (Park et al. 2009, Sohn et al. 2015). Das Neurohormon inhibiert den Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktor 1 (HIF-1) und den proangiogenen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Das Heteromer HIF-1 besteht aus einer konstitutiv exprimierten β -Untereinheit und der streng reguliert exprimierten α -Untereinheit. In vitro lässt sich die Expression des HIF-1 α -Proteins in den humanen Prostatakrebszellen DU145, PC3 und LNCaP unter norm- und hypoxischen Bedingungen durch pharmakologische Konzentrationen an Melatonin hemmen. Die Inhibition erfolgt auf der Translationsebene, so dass die Spiegel an HIF-1 α -mRNA nicht abgesenkt sind (Park et al. 2009).

In hypoxischen PC3-Prostatakrebszellen wurde die Expression von HIF-1 α , HIF-2 α und VEGF auf mRNA-Ebene durch Melatonin signifikant verringert, und die Expression der mikroRNA-Moleküle miRNA3195 und miRNA374b heraufreguliert. Letzteres vermittelt die durch Melatonin induzierte antiangiogene Eigenschaft (Sohn et al. 2015).

Melatonin inhibiert die Androgenabhängige Proliferation benigner Prostataepithelzellen und Androgen-sensitiver LNCaP-Zellen. Das ist nicht auf die Supprimierung der Bindung von Androgenrezeptoren (AR) an die Androgenresponseelemente Androgen-abhängiger Gene sondern auf das Verhindern der AR-Translokation in den Zellkern zurückzuführen (Rimler et al. 2002). Mit Androgen-insensitiven PC3-Zellen, die mit einem Wildtyp-AR-Vektor transfiziert waren (PC3-AR), wurde nachgewiesen, dass die Abschwächung der AR-Aktivität durch Melatonin auf den Ausschluss der AR aus dem Zellkern zurückzuführen ist (Rimler et al. 2002).

Antiproliferative Effekte von Melatonin auf LNCaP-Zellen in einem Xenograft-Mausmodell stehen im Zusammenhang mit der Expression des G-Protein-gekoppelten Melatoninrezeptors MT1 (Xi et al. 2001). Zudem zeigten Tam et al. (2007), dass in

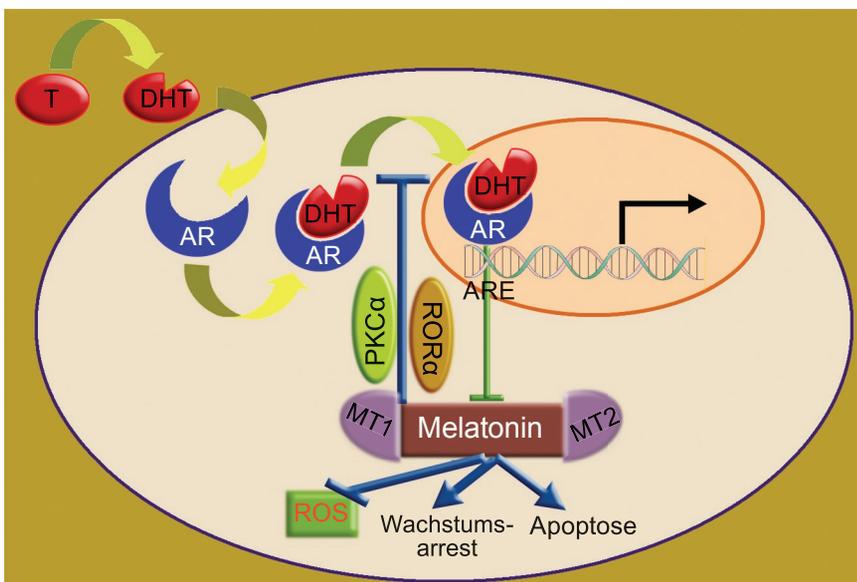


Abb. 2: Negative Feedback-Schleife zwischen Melatonin und dem Androgenrezeptor (AR): Testosteron (T) wird zu Dihydrotestosteron (DHT) reduziert, das im Zytoplasma der Prostatazellen (auch Prostatakrebszellen) an den AR bindet und diesen aktiviert. Der AR-DHT-Komplex wird in den Zellkern transloziert und heftet sich an das Androgen-Response-Element (ARE) von Zielgenen, um damit deren Transkription zu stimulieren. Diese transkriptionelle Aktivität unterdrückt die Expression der Melatoninrezeptoren MT1 und MT2. Damit wird die Fähigkeit des Melatonins unterbunden, Wachstumsarrest und Apoptose zu induzieren sowie oxidativen Stress zu verhindern (ROS = reactive oxygen species). Melatonin und seine Rezeptoren inhibieren ihrerseits die Translokation des AR-DHT-Komplexes in den Zellkern. Dabei sind unter anderem Protein Kinase C alpha (PKC α) und der RAR (retinoic acid receptor)-related orphan receptor alpha (ROR α) involviert (nach Kiss & Ghosh, 2016).

Anzeige

Androgen-insensitiven 22Rv1-Prostatakrebszellen ein Melatonin/MT1/PKC-Mechanismus an der Melatonin-induzierten Abschwächung der Androgen-AR-Signaltransduktionskaskade beteiligt ist. Durch AR-Aktivität wird die Expression der Melatoninrezeptoren supprimiert. Daraus wird geschlossen, dass der Melatonin-Effekt unter Umständen am ehesten bei Androgen depriviertem Prostatakrebs mit niedriger AR-Aktivität zum Tragen kommt (Kiss & Ghosh, 2016; **Abb. 2**).

Verschiedene Tumoren sind aufgrund von Apoptoseresistenz nur schwer behandelbar. Da Melatonin ein natürlicher Auslöser des programmierten Zelltods in Tumorzellen aber nicht in normalen Zellen ist, könnte es diesbezüglich in klinische Programme einbezogen werden (Sánchez-Hidalgo et al. 2012). Über eine mögliche Anwendung beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wird aktuell aus China berichtet (Lu et al. 2016). Dabei kommt der Inhibierung des Erk- und Akt-Reaktionswegs durch Melatonin eine bedeutsame Rolle bei der Sensitivierung der Krebszellen gegenüber 5-Fluorouracil zu. Melatonin fungierte als Proliferations-, Migrations- wie auch Invasionshemmer und induzierte die Mitochondrien-abhängige Apoptose der Ösophaguskrebszellen.

Interaktionen zwischen zirkadianer Rhythmik und Krebstherapien

Bei unbehandelten Prostatakrebs-Patienten geht die Synchronisation zirkadianer Rhythmen verloren. Sollte sich die Rhythmik bei der Behandlung des Krebses wieder einstellen, so wird spekuliert, hätte das Bedeutung für die Krankheitskontrolle und Symptomtherapie. In diesem Zusammenhang wurden die zyklischen Muster von Hitzewallungen und der Aktivitätsspiegel bei Prostatakrebs-Patienten unter Androgendeprivationstherapie (ADT) analysiert. Hitzewallungen und Aktivitätsspiegel folgten einem deutlichen 24-Stunden-Rhythmus, der seine Spitze am frühen Nachmittag erreichte. Es gab keine Kreuzkorrelation zwischen den Hitzewallungen und den Aktivitätsspiegeln. Die Akrophasen der Hitzewallungen und der erhöhten Aktivitätsspiegel werten die Untersucher als Folge einer

möglichen Normalisierung der zirkadianen Rhythmen unter der ADT (Hanisch & Gehrman, 2011).

Hsu et al. (2016) überprüften die Hypothese, dass die Krankheitskontrolle und die mit einer Hochdosis-Strahlentherapie verbundene Toxizität zirkadian variieren. Hierzu verteilten sie Patienten mit lokalisiertem Adenokarzinom der Prostata auf eine Gruppe mit der Behandlung zur Tageszeit (vor 17:00 Uhr, n=267) und eine Gruppe mit der Bestrahlung in den Abendstunden (nach 17:00 Uhr, n=142). Bestrahlt wurden die Prostata und involvierte Samenbläschen (median 78 Gy). Bei abendlicher Bestrahlung waren die Patienten seltener als die tagsüber bestrahlten Patienten frei von späten gastrointestinalen Beschwerden vom Grad ≥ 2 (Hazard Ratio 2,96, $p < 0,001$). Zur Signifikanz trugen überwiegend Patienten ≥ 70 Jahre alt bei. In einer Propensity-Score-Analyse war die Rate an fünfjähriger biochemischer Rezidivfreiheit bei Patienten mit T2b-T3-Tumor in der Abendgruppe signifikant niedriger als in der Tagesgruppe.

Die Idee, dass die Wahl des richtigen Zeitpunkts der Applikation eines Medikaments dessen Effektivität erhöhen und zugleich die toxischen Begleiterscheinungen reduzieren kann, widmet sich der Onkologe und biomedizinische Wissenschaftler Francis Lévi (Warwick) seit gut 20 Jahren. Zunächst agierte er vorwiegend als „Einzelkämpfer“, doch in jüngerer Zeit gesellten sich ihm vermehrt Gleichgesinnte Forscher bei, die das Potenzial der Chronotherapie bei verschiedenen Krebsentitäten ausloten (Mohammadi, 2016). Allerdings fanden chronobiologische Gesichtspunkte bei der Applikation chemotherapeutischer Substanzen in klinischen Therapiestudien zu Prostatakrebs bisher keine Berücksichtigung. Der Blick auf die positiven Ergebnisse mit anderen Krebskrankheiten zeigt allerdings, dass diesbezügliche Studien auch in der Uro-Onkologie mit Erfolg gekrönt sein könnten.

In einer randomisierten multizentrischen Studie wurden Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs entweder chronotherapeutisch oder mit konstanter Infusionsrate mit Oxaliplatin, Fluorouracil und Folsäure behandelt (Lévi et al. 1997). Die objektiven Ansprechraten be-

trugen 51 % bzw. 29 % ($p = 0,003$). Zudem reduzierten sich bei Chronotherapie die Raten an schwerer Mukosatoxizität und Neuropathie hochsignifikant. Die mediane Dauer bis zur Krankheitsprogression war bei Chronotherapie ebenfalls länger als bei konstanter Infusionsrate (6,4 Monate versus 4,9 Monate, $p = 0,006$). Hinsichtlich der Überlebenszeit bestand kein signifikanter Unterschied (15,9 Monate versus 16,9 Monate).

Eine von der Association for Research on Time in Biology and Chronotherapy (ARTBC) International Chronotherapy Group initiierte Metaanalyse aus drei Phase-III-Studien hatte zum Ziel, bei Männern und Frauen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom die Effektivität der Chronotherapie mit dem etablierten Verabreichungsschema zu vergleichen. Die Patienten erhielten Infusionen mit 5-Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin entweder chronomoduliert oder nach konventionellem Schema. Männliche Patienten lebten bei chronomodulierter Chemotherapie signifikant länger als bei konventioneller Verabreichung der Chemotherapie. Für die weiblichen Patienten war hingegen die herkömmliche Verabreichungspraxis mit einem günstigeren Krankheitsergebnis verbunden (Giacchetti et al. 2012).

jfs. ◀

Literatur:

- Calvo JR, González-Yanes C, Maldonado MD. 2013.** The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review. *J Pineal Res* 55:103-210.
- Cao Q, Gery S, Dashti A, et al. 2009.** A role for the clock gene *per1* in prostate cancer. *Cancer Res* 69:7619-7625.
- Demir MG, Altintoprak N, Aydin S, et al. 2015.** Effect of transtympanic injection of melatonin on cisplatin-induced ototoxicity. *J Int Adv Otolaryngol* 11: 202-206.
- Esteban-Zubero E, Alatorre-Jimenez MA, Lopez-Pingarrón L, et al. 2016.** Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: A review. *Pharmacol Res* 105:108-120.
- Fu L, Lee CC, 2003.** The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 3:350-361.
- Giacchetti S, Dugué PA, Innominato PF, et al. 2012.** Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 23:3110-3116.
- Hammer GP, Emrich K, Nasterlack M, et al. 2015.** Schichtarbeit und Inzidenz von Prostatakarzinomen bei Industriearbeitern. *Dtsch Arztebl* 27-28: 463-470.
- Hanisch LJ, Gehrman PR, 2011.** Circadian rhythm of hot flashes and activity levels among prostate cancer patients on androgen deprivation therapy. *Aging Male* 14:243-248.

Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES, 2003. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 4: 649-661.

Hsu FM, Hou WH, Huang CY, et al. 2016. Differences in toxicity and outcome associated with circadian variations between patients undergoing daytime and evening radiotherapy for prostate adenocarcinoma. *Chronobiol Int* 33:210-219.

Jung-Hynes B, Schmit TL, Reagan-Shaw SR, et al. 2011. Melatonin, a novel Sirt1 inhibitor, imparts anti-proliferative effects against prostate cancer in vitro in culture and in vivo in TRAMP model. *J Pineal Res* 50:140-149.

Jung-Hynes B, Huang W, Reiter RJ, Ahmad N, 2010. Melatonin resynchronizes dysregulated circadian rhythm circuitry in human prostate cancer cells. *J Pineal Res* 49:60-68.

Kim K-J, Choi J-S, Kang I, et al. 2013. Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model. *J Pineal Res* 54:264-270.

Kiss Z, Ghosh PM, 2016. Circadian rhythmicity and the influence of 'clock' genes on prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Sep 22. pii: ERC-16-0366. [Epub ahead of print].

Ko CH, Takahashi JS, 2006. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 15:R271-R277.

Kubo T, Ozasa K, Mikami K, et al. 2006. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 164:549-555.

Lévi F, Zidani R, MD, Misset J-L, for the International Organization for Cancer Chronotherapy. 1997. Randomised multicentre trial of chronotherapy

with oxaliplatin, fluorouracil, and folic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 350:681-686.

Lu Y-X, Chen D-L, Wang D-S, et al. 2016. Melatonin enhances sensitivity to fluorouracil in oesophageal squamous cell carcinoma through inhibition of Erk and Akt pathway. *Cell Death Dis* 7:e2432.

Markt SC, Valdimarsdottir UA, Shui IM, et al. 2015. Circadian clock genes and risk of fatal prostate cancer. *Cancer Causes Control* 26:25-33.

Mohammadi D, 2016. Chronotherapy: treating cancer at the right time. *Pharm J* 296:7886. DOI:10.1211/PJ2016.20200709

Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, 2015a. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer* 137:1147-1157.

Papantoniou K, Pozo OJ, Espinosa A, 2015b. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24:854-863.

Park JW, Hwang MS, Suh SI, Baek WK. 2009. Melatonin down-regulates HIF-1 alpha expression through inhibition of protein translation in prostate cancer cells. *J Pineal Res* 46:415-421.

Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, et al. 2003. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Env Med* 74 699-706.

Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, et al. 1995. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res* 18:1-11.

Rimler A, Culig Z, Lupowitz Z, Zisapel N, 2002. Nuclear exclusion of the androgen receptor by melatonin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 81:77-84.

Rhodes DR, Yu J, Shanker K, et al. 2004. ONCOMINE: a cancer microarray database and integrated data-mining platform. *Neoplasia* 6:1-6.

Sainz RM, Mayo JC, Rodriguez C, Tan DX, et al. 2003. Melatonin and cell death: differential actions on apoptosis in normal and cancer cells. *Cell Mol Life Sci* 60:1407-1426.

Sánchez-Hidalgo M, Guerrero JM, Villegas I, et al. 2012. Melatonin, a natural programmed cell death inducer in cancer. *Curr Med Chem* 19:3805-3821.

Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, et al. 2012. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21:1002-1011.

Sohn EJ, Won G, Lee J, 2015. Upregulation of miRNA3195 and miRNA374b mediates the anti-angiogenic properties of melatonin in hypoxic PC-3 prostate cancer cells. *J Cancer* 6:19-28.

Tam CW, Mo CW, Yao K-M, Shiu SY, 2007. Signaling mechanisms of melatonin in antiproliferation of hormone-refractory 22Rv1 human prostate cancer cells: implications for prostate cancer chemoprevention. *J Pineal Res* 42:191-202.

Wang Y-m, Jin B-z, Ai F, et al. 2012. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 69:1213-1220.

Xi SC, Siu SWF, Fong SW, Shiu SYW, 2001. Inhibition of androgen-sensitive LNCaP prostate cancer growth in vivo by melatonin: Association of antiproliferative action of the pineal hormone with mt1 receptor protein expression. *Prostate* 46:52-61.

Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, et al. 2009. Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: a population-based case-control study. *Cancer Res* 69:9315-9322.

Zhu Y, Zheng T, Richard G. RG, et al. 2006. Does "Clock" matter in prostate cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:3-5.

Prostatakrebs (PCa)

Melatonin-sulfat/Kortison-Verhältnis im Urin Hinweis auf chronobiologische Assoziation?

Melatonin und Kortison, die einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, haben onkostatistische und immunsuppressive Eigenschaften. Das Verhältnis ihrer Konzentrationen im Morgenurin (M/C-U) wurde im Zusammenhang mit PCa analysiert.

Die Studienpopulation der Fall-Kontroll-Studie bestand aus 120 Männern mit neu diagnostiziertem, pathologisch nachgewiesenem PCa und 240 Kontrollen. Die beiden Gruppen unterschieden sich nur bezüglich des deut-

lich niedrigeren PSA-Spiegeln bei den Kontrollen.

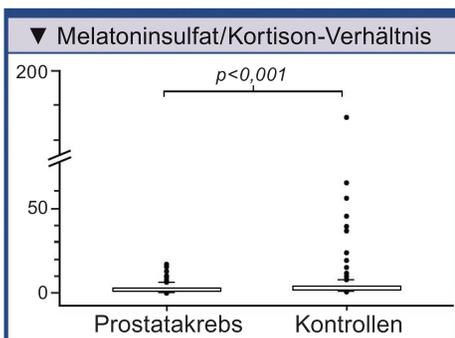
Im Vergleich zu den Kontrollen hatten die PCa-Patienten eine signifikant niedrigere Melatonin-sulfat-Konzentration und höhere Kortisonkonzentration ($p=0,007$) im Urin. Am deutlichsten ausgeprägt war der Unterschied zwischen den Männern mit PCa und den Kontrollen bei dem M/C-U ($2,41 \pm 3,16$ vs. $5,33 \pm 15,26$, $p < 0,001$) (Abb.).

Der zirkadiane Marker wurde kreatininbezogen in niedriges und hohes M/C-U dichotomisiert. Bei niedrigem M/C-U kombiniert mit einer PSA-Konzentration >10 ng/ml lag eine 8,82-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit eines PCa vor. Diese Kombination des zirkadianen und des klinischen

In der Fall-Kontroll-Studie wurde bei Männern mit PCa im Morgenurin eine signifikant niedrigere Konzentration an Melatonin-sulfat und ein deutlich geringeres Melatonin-sulfat/Kortison-Verhältnis im Urin (M/C-U) bestimmt als bei Kontrollen. Das Vorliegen von PCa insbesondere im fortgeschrittenen Stadium stand mit einem niedrigen M/C-U kombiniert mit PSA-Spiegeln >10 ng/ml im Zusammenhang. Eine eindeutige kausale Beziehung zwischen M/C-U und PCa-Risiko lässt sich daraus nicht ableiten.

Biomarkers fand sich mit 32,1-fach höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa als bei Kontrollprobanden. Sie war bei fortgeschrittenem PCa auch 9,4-fach wahrscheinlicher als bei lokalisiertem PCa. Red. ◀

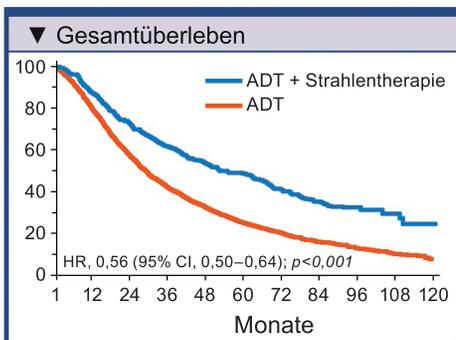
Tai S-Y, Huang S-P, Bao B-Y, Wu M-T, 2016. Urinary melatonin-sulfate/cortisol ratio and the presence of prostate cancer: A case-control study. *Scientific Reports* 6:29606.



Neu diagnostizierter metastasierter Prostatakrebs Überleben bei Androgendeprivationstherapie mit und ohne zusätzliche Strahlentherapie

Bei Männern mit neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakarzinom (mPCa) wurde Prostatektomie mehrfach retrospektiv als lebensverlängernde Maßnahme nachgewiesen. Dagegen ist in der Situation die Rolle der extrakorporalen Strahlentherapie (ST) kaum untersucht. Sie wurde aktuell anhand der National Cancer Database bei mPCa-Patienten evaluiert, die eine Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne zusätzliche ST erhalten hatten.

Aus dem Zeitraum von 2004 bis 2012 wurden 6 382 Männer mit mPCa identifiziert, von denen 5 844 mit ADT alleine und 538 mit ADT plus ST be-



handelt worden waren. Das mediane Follow-up betrug 5,1 Jahre.

In der uni- und multivariaten Analyse war das Gesamtüberleben (OS) bei ADT plus ST signifikant länger als bei ADT alleine (jeweils $p < 0,001$). Univariat ergab sich ein Überlebensvorteil von 53 gegenüber 29 Monaten (**Abb.**).

In einer Propensity-Score-Analyse mit 537 Patienten des ADT-Arms und 537 möglichst über alle Kovariaten hinweg übereinstimmenden Patienten des (ADT + ST)-Arms resultierten 3-Jahres-, 5-Jahres- und 8-Jahresraten des OS von 51 % versus 62 %, 33 % versus 49 % bzw. 15 % versus 33 %.

In einer Analyse zeitnaher Fälle eines neu diagnostizierten metastasierten Prostatakarzinoms, in denen mit Androgendeprivationstherapie (ADT) alleine oder zusätzlich noch mit Strahlentherapie behandelt worden war, überlebten letztere Patienten wesentlich länger als diejenigen mit ADT alleine.

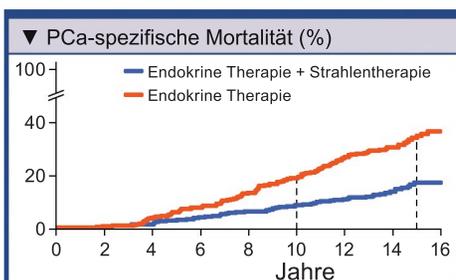
Ein Überlebensvergleich zwischen Patienten mit ADT, Patienten mit ADT plus ST stratifiziert nach Strahlendosis (≥ 65 Gy vs. < 65 Gy) sowie 69 zusätzlich identifizierten radikal prostatektomierten mPCa-Patienten ergab ein signifikant längeres OS für die prostatektomierten und die mit ADT plus höherer Strahlendosis behandelten Männer gegenüber denen mit ADT alleine und ADT plus niedrig dosierter ST. **Red. ◀**

Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, et al. 2016. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 34:2835-2842.

Hoch-/Intermediärrisiko-Prostatakrebs (PCa) Langzeitüberleben bei endokriner Therapie alleine und kombiniert mit Strahlentherapie

Bei Männern mit lokal fortgeschrittenem oder Hochrisiko-PCa war eine Überlebensverlängerung mit zusätzlicher Prostatebestrahlung zur Androgendeprivation bislang nicht über 10 Jahre hinaus nachverfolgt worden. Aktuell berichtet die Scandinavian Prostate Cancer Group-7 ihre diesbezüglichen abschließenden 10- und 15-Jahresraten der krebsspezifischen Mortalität bei Behandlung mit endokriner Therapie (ET) alleine und in Kombination mit Strahlentherapie (ST).

Insgesamt 651 Patienten mit Hochrisiko- (90 %) und Intermediärrisiko-PCa waren von 1996 bis 2002 randomisiert mit ET alleine oder ET plus ST behandelt worden. Alle Patienten hatten eine dreimonatige totale Androgenblockade erhalten und



setzten danach eine antiandrogene Monotherapie lebenslang fort. In der Gruppe ET plus ST wurde mit der Bestrahlung (70 Gy) nach drei Monaten begonnen.

Während einer Nachverfolgung von median 12,2 Jahren verstarben 205 Männer an PCa und 248 aufgrund anderer Ursachen. Das Risiko der PCa-spezifischen Mortalität war nach 10 und 15 Jahren bei ET plus ST absolut um 10,2 % bzw. 16,9 % verringert.

Das mediane Gesamtüberleben betrug bei ET alleine 12,5 Jahre und im Kombinationsarm 14,9 Jahre. Nach 15 Jahren betrug das absolute Mortalitätsrisiko aus anderen Ursachen als PCa 33,2 % bzw.

Bei Patienten mit nicht-metastasiertem lokal fortgeschrittenem oder aggressivem PCa ergab die 15-Jahresrate an PCa-spezifischer Mortalität 17 % weniger Todesfälle, wenn die lebenslange endokrine Therapie mit einer Strahlentherapie ergänzt worden war.

26,5 %. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,075$).

Stratifiziert nach Alter $< / \geq 65$ Jahre, +/- Vesikelinfiltration, WHO-Grad I/II/III, T1-2/T3, Intermediär-/Hochrisiko und $PSA < 10 / < 20 / > 20$ ng/ml ergab sich nur für das T-Stadium ein Wirkungsunterschied im Kombinationsarm: 47 % Reduktion des OS für T3-Patienten vs. keine Reduktion für Patienten mit T1/2-Tumor. **Red. ◀**

Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, et al. 2016. Ten- and 15-yr prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol* 70:684-691.



Anzeige

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs PSA-Abfall nach vierwöchiger Abirateronacetat- Behandlung mit Gesamtüberleben assoziiert

Gemäß der Hypothese, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) ein bereits nach vierwöchiger Behandlung mit Abirateronacetat (AA) eingetretener PSA-Abfall $\geq 30\%$ mit verlängertem Gesamtüberleben (OS) und einem $\geq 50\%$ igen PSA-Abfall nach 12 Wochen im Zusammenhang steht, während ein PSA-Anstieg $\geq 25\%$ nach 4 Wochen ein deutlich schlechteres Krankheitsergebnis prognostiziert, ließe sich bei Ausbleiben des Ansprechens frühzeitig ein Therapiewechsel vornehmen.

Am Royal Marsden NHS Foundation Trust wurde ein Analysenkollektiv mit 274 mCRPC-Patienten identifiziert, die zwischen 2006 und 2014 vor

oder nach Docetaxel mit AA behandelt worden waren.

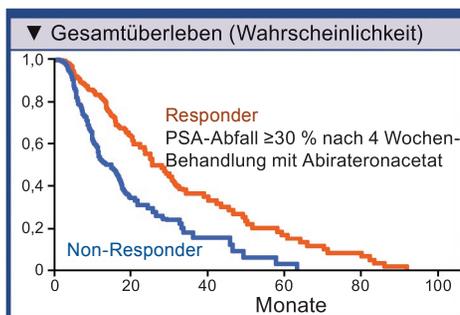
Bis zur vierten Woche nach Beginn der Behandlung mit AA erreichten 126 Patienten (46 %) einen $\geq 30\%$ igen PSA-Abfall. Damit verbunden war ein signifikant längeres OS als bei Nichterreichen dieser Ansprechmarge (25,8 vs. 15,1 Monate, $p < 0,001$; **Abb.**). Ein früher PSA-Abfall war in der Gruppe ohne vorherige Chemotherapie häufiger als in der Gruppe mit vorausgegangener Chemotherapie (51,1 vs. 41,4 %). Bei $\geq 30\%$ iger Senkung des PSA-Spiegels nach 4 Wochen bestand nach 12 Wochen die 11,7-fach er-

Bereits nach vierwöchiger Behandlung von mCRPC-Patienten mit Abirateronacetat stand die Veränderung des PSA-Spiegels hochsignifikant im Zusammenhang mit dem PSA-Ansprechen nach 12 Wochen und dem Gesamtüberleben. Das traf auf Patienten mit und ohne vorausgegangene Docetaxel-Chemotherapie zu.

höhte Wahrscheinlichkeit eines $\geq 50\%$ igen PSA-Abfalls.

Nach 4 Wochen AA hatte sich das PSA bei 102 Patienten (37,2 %) um $\geq 25\%$ erhöht – 66 davon nach Docetaxel. Der PSA-Anstieg war mit signifikant verkürztem OS assoziiert. Von den 102 Patienten mit 25 % PSA-Anstieg nach 4 Wochen erreichten neun und vier Patienten nach 12 Wochen dennoch ein PSA-Ansprechen von 30 % bzw. 50 %. *Red. ◀*

Rescigno P, Lorente D, Bianchini D, et al. 2016. Prostate-specific antigen decline after 4 weeks of treatment with abiraterone acetate and overall survival in Patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 70:724-731.



Oligometastasen des Prostatakarzinoms Progressionsfreies Überleben therapienaiver Patienten nach stereotaktischer Strahlentherapie

Durch die Entwicklung neuer Bildgebungsverfahren hat sich die Detektionsrate oligometastasierter Prostatakrebs (PCa)-Rezidive erhöht. Das führt unter Umständen häufiger zu der Therapieentscheidung, eher eine gegen Metastasen gerichtete Bestrahlung als eine systemische Methode anzuwenden. Um der Datenlage zur stereotaktischen Bestrahlung (SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy) beim Prostatakarzinom aus heterogenen kleineren Studien eine solidere Basis zu verleihen, wurden Patienten aus verschiedenen Institutionen gepoolt analysiert.

In der Analyse wurde auf alle verfügbaren Daten von PCa-Patienten zurückgegriffen, bei denen drei oder weniger Metastasen diagnostiziert worden waren, und SBRT zur Anwendung gekommen war. Dabei ergab sich ein zur Gewinnung von Benchmark-Einsichten hinreichend großer Datensatz. Als primärer Endpunkt war das Ausbleiben neuer metastatischer Läsionen (distant progression-free survival [DPFS]) festgelegt worden. Mit lokaler Progression (LPFS) war Tumorwachstum im Bestrahlungsvolumen definiert.

Bei 119 Patienten waren 163 metastatische Läsionen behandelt worden. Die Pri-

märläsionen betrafen Lymphknoten (N1 in 53 und M1a in 19 Fällen), Knochen (M1b in 43 Fällen) und Viszera (M1c in 4 Fällen). Das mediane Follow-up für die gesamte Kohorte betrug drei Jahre.

Bis zum letzten Follow-up trat bei 73 Patienten eine distale Progression auf. Das mediane DPFS betrug 21 Monate. Zum Zeitpunkt der Progression hatten 70 % der Patienten drei oder weniger Metastasen. Die Raten an 3- und 5-jährigem DPFS betrugen 31 % bzw. 15 % und entsprechend für LPFS 93 % bzw. 92 %. Das mediane DPFS betrug bei SBRT alleine 18 Monate gegenüber 25 Monaten bei SBRT plus

Die SBRT bei oligometastasiertem PCa wurde als sicher eingestuft und stand mit verlängertem progressionsfreiem Intervall in Verbindung. Dabei besteht die Aussicht auf eine klinisch bedeutsame Zeitdauer ohne ADT.

adjuvanter Androgendeprivationstherapie (ADT, $p = 0,09$).

Sieben Patienten starben an PCa und einer an Pankreaskrebs. Die Raten an 3- und 5-jährigem Gesamtüberleben betrugen 95 % bzw. 88 %.

Toxizität Grad 1 wurde bei 17 Patienten beobachtet. In 3 Fällen trat Grad-2-Toxizität auf, die bei Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen durch gastrointestinale Beschwerden verursacht war. Grad-3-Toxizität kam nicht vor. *Red. ◀*

Ost P, Jereczek-Fossa BA, Van As N, et al. 2016. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naive recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol* 69:9-12.

Active Surveillance bei Prostatakrebs (PCa) Langzeitergebnisse der bevölkerungsbasierten Göteborger PCa-Screening-Studie

Active Surveillance hat heute einen anerkannten Stellenwert zur Vermeidung von Überbehandlung bei Niedrigrisiko-PCa. Die Langzeitergebnisse der Göteborger PCa-Screeningstudie ergänzen die noch dünne Datenlage zur längerfristigen Sicherheit für die Patienten bei AS-Programmen.

Die Screeningstudie startete 1995 mit Männern von 50 bis 65 Jahren. Für die aktuelle Analyse umfasste die Studienpopulation 474 Männer, die in erster Linie mit Active Surveillance

versorgt wurden. Das Risiko ihrer Krebserkrankung war in 244 Fällen als sehr niedrig „Minimalrisiko“-PCa, in 126 Fällen als Niedrigrisiko-PCa und in 104 Fällen als Intermediärrisiko-PCa eingestuft worden. Sie erfüllten die Epstein-Kriterien für insignifikanten PCa: Sehr niedriges Risiko (T1c, Gleason Score [GS] ≤ 6 , PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml, < 3 positive Stanzien mit jeweils ≤ 50 % Krebsanteil), Niedrigrisiko (T1, GS ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml) und Intermediärrisiko (GS ≤ 7 und/oder 20 ng/ml).

Insgesamt 202 Männer beendeten Active Surveillance und begannen eine Behandlung. Nach 10 und 15 Jahren waren noch 47 % bzw. 34 % behandlungsfrei. Bei Minimalrisiko-PCa waren es 53 %

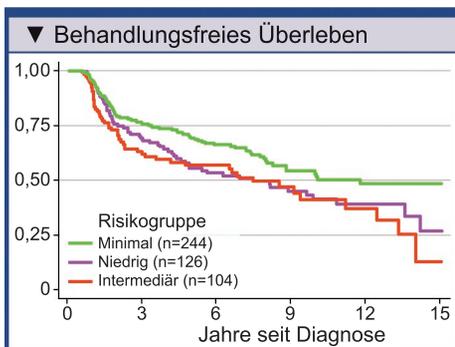
Die Ergebnisse mit Active Surveillance (AS) deuten bei Patienten mit Minimalrisiko-PCa auf ein hohes Maß an Sicherheit hin, während AS bei Niedrig- und Intermediärrisiko-PCa das Risiko birgt, die Heilungsmöglichkeit zu verpassen.

bzw. 48 % (Abb.). Häufigste Gründe für den Abbruch der Active Surveillance waren die Zunahme des Krebsvolumens und/oder des GS (n=108) sowie ein alleiniger PSA-Anstieg (n=50).

Bei 54 Männern schlug Active Surveillance fehl. Die 10- und 15-Jahre versagensfreie Rate betrug 87 % bzw. 72 %. Bei Minimalrisiko-Patienten waren es 94 % bzw. 88 %. Sechs Männer starben an Prostatakrebs, davon zwei mit Niedrigrisiko- und vier mit Intermediärrisiko-PCa.

Red. ◀

Godman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. 2016. Long-term results of active surveillance in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol 70:760-766.



Prostatakrebs (PCa) Häufigkeit der Ejakulationen im Erwachsenenalter beeinflusst Erkrankungsrisiko

Die initialen Ergebnisse der Health Professionals Follow-up Study (HPFS) ließen erkennen, dass die Häufigkeit der Ejakulationen invers mit dem PCa-Risiko assoziiert ist. Dies bestätigte sich durch die aktualisierten Daten weiterer zehn Beobachtungsjahre mit inzwischen 3 839 PCa-Fällen in der Studienkohorte.

Die HPFS ist eine fortdauernde Kohortenstudie mit 51 529 amerikanischen Fachleuten im Gesundheitswesen. Im Jahr 1992 machten 31 925 Teilnehmer Angaben zu ihrer

durchschnittlichen monatlichen Ejakulationshäufigkeit mit 20–29 Jahren, mit 40–49 Jahren sowie in dem Befragung vorausgegangenen Jahre.

Mit dem ausgedehnten Follow-up überblickt die Studie 480 831 Personenjahre, in denen insgesamt 3 839 Fälle von Prostatakrebs neu diagnostiziert wurden. Bei den Männern in den Kategorien mit einer höheren Anzahl Ejakulationen/Monat (EPM) war die Rate an PCa-Diagnosen geringer (Abb.). Aus den Follow-up-Daten wird ersichtlich, dass die Häufigkeit der Ejakulationen zu allen drei erfassten Zeitpunkten mit einer signifikanten, moderaten Erniedrigung des PCa-Risikos assoziiert ist. Männer mit ≥ 13 EPM hatten

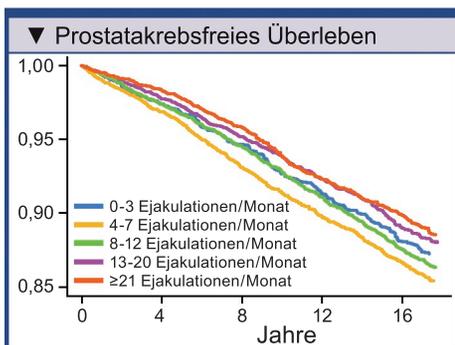
Aktualisierte Daten der Health Professionals Follow-up Study liefern weitere Indizien für den Nachweis einer vorteilhaften Rolle häufiger Ejakulationen im Erwachsenenalter in der Ätiologie des Prostatakarzinoms. Das gilt insbesondere für das Risiko eines Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms.

gegenüber denen mit 4-7 EPM insbesondere ein signifikant niedriges Risiko für Niedrigrisiko-PCa.

Die Ejakulationshäufigkeit könnte allerdings auch ein Indikator für den allgemeinen Gesundheitsstatus sein. Diesbezüglich wurde in gesonderten Analysen ausgeschlossen, dass die Zusammenhänge zwischen Ejakulationsfrequenz und PCa-Risiko durch den verfrühten Tod von Männern mit nicht diagnostiziertem PCa beeinflusst wurde.

Red. ◀

Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, et al. 2016. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. Eur Urol 70:974-982.



Klarzelliges Nierenzellkarzinom (ccRCC) Adjuvante Sunitinib-Therapie bei Patienten mit lokoregionärer Hochrisiko-Krankheit

Mit verschiedenen adjuvanten Behandlungsstrategien nach Nephrektomie beim RCC wie Zytokin-Therapie, Strahlentherapie und Hormontherapie war bislang keine Senkung der Rezidivhäufigkeit erreicht worden. In der Phase-III-Studie S-TRAC (Sunitinib Trial as Adjuvant Treatment of Renal Cancer) wurde die Effektivität und Sicherheit von Sunitinib bei Patienten mit lokoregionärem ccRCC und hohem Rezidivrisiko nach Nephrektomie ermittelt.

Die Randomisierung umfasste 615 Patienten, von denen 309 der Sunitinib- und 306 der Placebo-Gruppe zugeordnet wurden. Die Patienten erhielten ein Jahr lang 50 mg Sunitinib oder Placebo täglich in einem 4/2 Schema (vier Wochen Medikation gefolgt von zweiwöchiger Pause). Die Behandlung wurde bis zum erneuten Auftreten der Erkrankung, dem Auftreten einer sekundären Malignität, intolerabler Toxizität oder dem Austritt aus der Studie fortgesetzt.

Auf der Grundlage eines verblindeten, unabhängigen zentralen Reviews betrug die mediane Dauer der Krankheitsfreiheit 6,8 Jahre in der Sunitinib- und 5,6

Jahre in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs war es in der Sunitinib-Gruppe bei 113 von 309 Patienten (36,6 %) zu einem Rezidiv, zu sekundären Malignität oder Tod gekommen. In der Placebo-Gruppe betraf es 144 von 306 Patienten (47,1 %). Nach 3 und 5 Jahren waren die Anteile krankheitsfreier Patienten in der Sunitinib-Gruppe 64,9 % bzw. 59,3 % und in der Placebo-Gruppe 59,5 % bzw. 51,3 %.

Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs noch nicht ausgereift. In der Sunitinib- und der Placebo-Gruppe waren je 64 Todesfälle aufgetreten.

Bei Patienten mit lokoregionärem ccRCC und hohem Rezidivrisiko nach Nephrektomie führte die postoperative adjuvante Behandlung mit Sunitinib gegenüber der mit Placebo zu einer signifikant längeren krankheitsfreien Überlebenszeit. Im Gegenzug musste eine höhere Rate an toxischen Vorkommnissen in Kauf genommen werden.

Adverse Events (AE) waren im Sunitinib-Arm häufiger als im Placebo-Arm die Ursache für Dosisreduzierungen (34,2 vs. 2 %), Unterbrechungen (46,4 vs. 13,2 %) und Abbruch (28,1 vs. 5,6 %). Das Verhältnis von Grad 3 und Grad 4 AE betrug 48,4 vs. 15,8 % bzw. 12,1 vs. 3,6 %. Schwerwiegende AE waren in beiden Armen ähnlich häufig (21,9 vs. 17,1 %). Red. ◀

Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. 2016. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1611406

Nicht metastasiertes Nierenzellkarzinom (RCC) Adjuvantes Sunitinib oder Sorafenib bei Patienten mit Hochrisiko-Krankheit

Bisher fehlen Marker, um bei Patienten mit reseziertem RCC eine Subgruppe mit erhöhtem Rezidivrisiko identifizieren zu können. Alternativ wurde deshalb erwogen, dass das Rezidivrisiko bei Patienten mit Hochrisiko-Krankheit postoperativ durch eine unterstützende Therapie mit Effektivität bei fortgeschrittenem RCC gesenkt werden könne. Diesbezüglich wurden die beiden antiangiogenen Substanzen Sunitinib und Sorafenib als adjuvante Therapie bei Patienten mit reseziertem Hochrisikotumor im Vergleich mit Placebo getestet.

In 226 Studienzentren der USA und Kanada wurden 1 943 Patienten mit histologisch nachgewiesenem klarzelligem oder nicht-klarzelligem Hochrisiko-RCC randomisiert der Behandlung mit Sunitinib (n=647), Sorafenib (n=649) oder Placebo (n=647) zugewiesen. Die Hochrisiko-Zuordnung beinhaltete folgende Kriterien: pT1b G3-4 N0 (oder pNX in Fällen mit klinischem N0) bis jedwedes T jedwedes G N+ (total reseziert) M0.

Nach der Rekrutierung von 1 323 Patienten wurde die Startdosis beider Substanzen aufgrund der hohen Abbruchraten reduziert und dann individuell auf die ur-

sprüngliche Dosis hochtitriert. Bis dahin hatten 44 % der Patienten im Sunitinib-Arm und 45 % der Patienten im Sorafenib-Arm die Therapie abgesetzt.

Die krankheitsfreie Überlebenszeit für Sunitinib, Sorafenib und Placebo betrug 70, 73,4 bzw. 79,6 Monate (Sunitinib vs. Placebo: $p=0,804$; Sorafenib vs. Placebo: $p=0,718$). Das Fehlen eines Behandlungserfolgs betraf sowohl die Patienten mit voller Startdosis als auch die Patienten mit reduzierter Einstiegsdosis.

Die Rate an verschiedenen Nebenwirkungen war höher als erwartet. Auch nach Reduzierung der Startdosis übertraf der

Die Ergebnisse sprechen eindeutig gegen den Einsatz antiangiogener Therapien (Sunitinib und Sorafenib) im adjuvanten Umfeld bei Patienten mit primär reseziertem RCC. Die Exzessive Toxizität der Substanzen führte trotz Dosisreduzierungen in erheblichen Maße zu Therapieabbrüchen.

Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen der Grade ≥ 3 mit beiden Substanzen 55 %.

Der Anteil der 5-Jahre-Gesamtüberlebenden war in den drei Studienarmen vergleichbar (Sunitinib: 77,9 %, Sorafenib: 80,5 %, Placebo: 80,3 %). Die mediane Gesamtüberlebensdauer war noch in keiner Gruppe erreicht worden. Red. ◀

Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. 2016. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 387:2008-2016.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom Prognose für Patienten mit Absiedelungen in der Bauchspeicheldrüse

Verschiedene Fallserien, die zumeist aus der Prä-Tyrosinkinaseinhibitor-Ära stammten, hatten bei mRCC-Patienten mit Pankreasmetastasen ein verlängertes Gesamtüberleben ergeben. Inwieweit sich das anhand klinischer Ergebnisse bei Patienten mit mRCC und Pankreasmetastasen, die mit Pazopanib oder Sunitinib behandelt worden waren, bestätigen lässt, wurde retrospektiv analysiert.

Die ausgewerteten Krankenakten der Patienten mit mRCC an der University of Texas MD Anderson Cancer Center umfassen den Behand-

lungszeitraum von Januar 2006 bis November 2011. Alle Patienten hatten als Erstlinientherapie entweder Sunitinib oder Pazopanib erhalten.

Von 228 identifizierten mRCC-Patienten hatten 44 Pankreasmetastasen neben Metastasen an anderer Stelle. Vierunddrei- ßig (77 %) von ihnen und 109 der restlichen Patienten (59 %) hatten sich einer Nephrektomie unterzogen. In der Gruppe mit Pankreasmetastasen hatten 30 Patienten ≥ 3 Metastasenorte, und in vier Fällen war das Pankreas einziger Metastasenort.

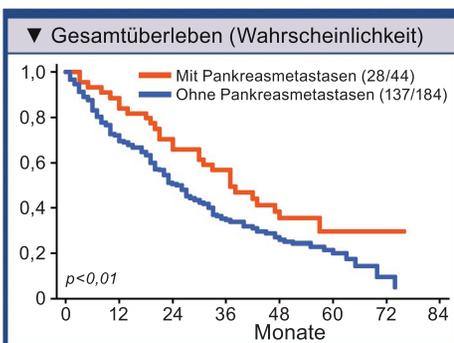
Nach einem Follow-up von median 27 Monaten wurde ein medianes Gesamtüberleben von 39 Monaten in der Subpo-

Obwohl bei den mRCC-Patienten mit Pankreasmetastasen eine höhere Anzahl von Organen betroffen war, wurde bei ihnen ein indolenterer Verlauf mit längerer Lebenserwartung als bei mRCC-Patienten ohne Pankreasmetastasen festgestellt.

pulation mit Pankreasmetastasen und von 26 Monaten bei den anderen ohne Pankreasmetastasen ermittelt (Abb.).

Für das krebspezifische Überleben errechneten sich nach einem Follow-up von median 29 Monaten entsprechend 42 Monate bei Vorliegen von Pankreasmetastasen und 27 Monate ohne Pankreasmetastasen. Am mRCC verstarben 26 von den 44 Patienten mit Pankreasmetastasen und 121 von 184 Patienten ohne Pankreasmetastasen ($p=0,05$). Red. ◀

Kalra S, Atkinson BJ, Matrana MR, et al. 2016. Prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma and pancreatic metastases. *BJU Int* 117: 761-765.



Metastasiertes nicht klarzelliges Nierenzellkarzinom Everolimus versus Sunitinib — Erstlinie mit mTOR-Inhibitor oder VEGF-Rezeptor-Inhibitor

Nicht klarzellige Nierenzellkarzinome (nccRCC) umfassen eine genetisch und histologisch breitgefächerte Gruppe maligner Nierentumore. Nicht zuletzt aufgrund der Uneinheitlichkeit der zumeist aggressiven histologischen Subtypen besteht keine Klarheit über die optimale Erstlinientherapie. Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit Patienten mit metastasiertem nccRCC eher von einer mTOR-Inhibitor-basierten oder einer VEGF-Rezeptor-Inhibitor-basierten initialen systemischen Therapie profitieren können.

Für die internationale Studie wurden 108 Patienten rekrutiert, die ein metastasiertes, nicht systemisch vorbehandeltes papilläres, chromophobes oder nicht klassifiziertes nccRCC hatten. Sie

wurden randomisiert mit Everolimus (10 mg/d) oder Sunitinib (50 mg/d, 6 Zyklen von 4 Wochen, danach 2 Wochen therapiefrei) behandelt.

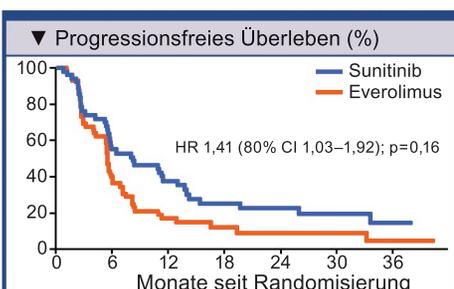
Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs am 8. 12. 2014 war bei 75 % der Patienten in der Sunitinib-Gruppe Krankheitsprogression eingetreten und 45 % waren verstorben. In der Everolimusgruppe waren es 86 % bzw. 54 %. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (primärer Endpunkt) betrug mit Sunitinib 8,3 Monate und mit Everolimus 5,6 Monate (Abb.). Der im Voraus festgelegten Grad für statistische Signifikanz wurde erreicht.

Patienten mit metastasiertem nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom erreichten mit Sunitinib längere Progressionsfreiheit als mit Everolimus.

Das Gesamtüberleben unterschied sich zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant (Hazard Ratio [HR], 1,12 [95% CI 0,7–2,1]). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 13,2 Monate in der Everolimus-Gruppe und gegenüber 31,5 Monaten in der Sunitinib-Gruppe.

Toxizitäten wurden bei allen 108 Patienten bewertet. Häufigste Ereignisse vom Grad 3–4 im Sunitinib- und Everolimus-Arm waren Hypertonie (12/51 bzw. 1/57), Infektion (6/51 bzw. 4/57), Diarrhö (5/51 bzw. 1/57) Pneumonitis (0/51 bzw. 5/57), Stomatitis (0/51 bzw. 5/57) und Hand-Fuss-Syndrom (4/51 bzw. 0/57). Red. ◀

Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. 2016. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:378-388.



Erstlinie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom Vinflunin–Gemcitabin vs. Vinflunin–Carboplatin bei nicht für Cisplatin geeigneten Patienten

Für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die z.B. aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion für Cisplatin nicht in Frage kommen, gibt es keine standardmäßige Erstlinienchemotherapie. Für diesen Patientenkreis wurden in einer internationalen randomisierten Phase-II-Studie Effektivität und Verträglichkeit von zwei Vinflunin-basierten Therapieregimen beurteilt.

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom wurden randomisiert (1:1) entweder mit Vinflunin–Gemcitabin (VG, n=34) oder Vinflunin–Carboplatin (VC, n=35) behandelt. Im VG-Arm erhielten die Patienten am Tag 1 je nach Baseline-Kreatinin-Clearance 250 oder 280 mg/m² Vinflunin plus Gemcitabin an den Tagen 1 und 8 (750 mg/m² mit Erhöhung auf 1000 mg/m² im Zyklus 2 sofern keine Toxizität Grad ≥2 auftrat). Patienten im VC-Arm erhielten Vinflunin plus Carboplatin AUC 4,5 am Tag 1 alle 21 Tage.

Die mediane Anzahl Zyklen betrug im VG-Arm 5 (1–17) und 4 (1–11) im VC-Arm. Vinflunin erreichte eine mediane Dosisin-

tenazität von 97,4 % bzw. 91,3 %. Reduzierungen der Vinflunin-Dosis waren bei 6 Patienten des VG-Arms und 13 Patienten des VC-Arms indiziert.

Die Krankheitskontrollraten (DCR = komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen + Krankheitsstabilisierung; primärer Endpunkt) betragen in beiden Armen 77 %. Das mediane progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebensdauer erreichten im VG- und VC-Arm 5,9 Monate versus 6,1 Monate bzw. 14,0 Monate versus 12,8 Monate. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 51 Patienten gestorben – (25 im VG- und 26 im VC-Arm). In 46 Fällen lag dem eine Krankheitsprogression zugrunde.

Beide Vinflunin-basierten Chemotherapien zeigten ähnliche Krankheitskontrollraten, Gesamtansprechraten und Gesamtüberlebenszeiten. Die Kombination Vinflunin–Gemcitabin konnte durch bessere hämatologische Verträglichkeit punkten.

Hämatologische unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3-4 traten im VG-Arm seltener als im VC-Arm auf (Neutropenie: 38 % versus 68 %, febril: 3 % versus 14 %). Auch Thrombozytopenien Grad 3-4 waren im VG-Arm seltener als im VC-Arm (VG 6 % versus VC 21 %).

In beiden Behandlungsarmen traten nicht-hämatologische UE Grad 3-4 auf. Das betraf Asthenie (22 %), Infektionen (7 %) Obstipation (4 %). Es bestanden keine größeren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. *Red. ◀*

De Santis M, Wiechno PJ, Bellmunt J, et al. 2016. Vinflunine – gemcitabine versus vinflunine – carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol* 27:449-454.

Muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase Thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie

Die Platin-basierte neoadjuvante Chemotherapie in Verbindung mit radikaler Zystektomie hat für Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs nach Evidenzstufe I einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber alleiniger radikaler Zystektomie. Das damit verbundene erhöhte Thromboserisiko wurde anhand des zeitlichen Auftretens, der Inzidenz und der klinischen Merkmale thromboembolischer Ereignisse (TEE) charakterisiert.

Die multiinstitutionelle retrospektive Analyse umfasste Daten von 761 Patienten, die sich zwischen 2002 und 2014 aufgrund von muskelinvasivem Blasenkrebs einer neoadjuvanten Chemotherapie und radikalen Zystektomie unterzogen hatten. Das mediane Follow-up von der Diagnosestellung an betrug median 21,4 (3 bis 27,2) Monate.

Bei 101 Patienten kam es zu jeweils einem und in vier Fällen zu zwei zeitlich getrennten TEE. Sie waren bei 71,6 der Patienten klinisch entdeckt worden und waren in den restlichen Fällen ein Zufallsbefund bei bildgebenden Verfahren aus

anderweitigem Anlass. Die Inzidenz eines TEE in den 10 Zentren betrug 13,8 %. Sie variierte je nach Zentrum von 5 % bis 32 %. Die Patienten mit TEE waren älter als die ohne TEE (67,6 vs. 64,6 Jahre, $p=0,02$) und hatten einen längeren neoadjuvanten Chemotherapie-Kurs erhalten (10,9 vs. 9,7 Wochen, $p=0,01$). Von den TEE entwickelten sich 58 % präoperativ (72 % davon waren symptomatisch).

Die Gesamtüberlebenszeit bei den Patienten mit und ohne TEE betrug 43,4 bzw. 68,7 Monate ($p=0,06$). Auch hinsichtlich der krebsspezifischen Überlebensdauer bestand lediglich ein Trend ($p=0,07$). Während ein

Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterziehen, treten vor und nach der radikalen Zystektomie häufig TEE auf. Eine prospektive Untersuchung sollte den Nutzen einer Thromboseprophylaxe in dieser Situation abklären.

TEE vor der radikalen Zystektomie nicht mit signifikant verkürzter Gesamtüberlebenszeit im Zusammenhang stand, war ein solches Ereignis postoperativ mit signifikant verkürztem Überleben assoziiert. Als Risikofaktoren für die Gesamtüberlebensdauer wurden das pathologische Stadium und ein hoher Khorana-Score (basierend auf Baseline-Hämoglobin, Thrombozyten- und Leukozytenzahl, BMI und Tumorlokalisation) identifiziert. *Red. ◀*

Duivenvoorden WCM, Daneshmand S, Canter D, et al. 2016. Incidence, characteristics and implications of thromboembolic events in patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J Urol* 196:1627-1633.

Prognostische Faktoren bei Patienten mit „poor risk“ Keimzelltumor

Unter mehreren Prognosemodellen für Patienten mit Keimzelltumor ist die Risikostratifizierung der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) das in der klinischen Praxis am häufigsten verwendete. Danach haben 14 % der Patienten mit metastasiertem Keimzelltumor eine „poor risk“ Krankheit, und nur knapp die Hälfte überlebt fünf Jahre. Die aktuelle Analyse versucht prognostische Faktoren für die „poor risk“ Patienten zu identifizieren.

Die retrospektive Analyse umfasst Daten von 273 Patienten mit „poor risk“ Keimzelltumor, die von 1990 bis 2014 an der Indiana University, Indianapolis, USA, diagnostiziert und mit Ci-

splatin-Etoposid-basierter Chemotherapie behandelt worden waren.

Nach der Firstline-Chemotherapie blieben 160 Männer dauerhaft krankheitsfrei. Fünf Jahre progressionsfrei (PFS) und 5 Jahre insgesamt zu überleben (OS) erreichten 58 % bzw. 73 % der Patienten.

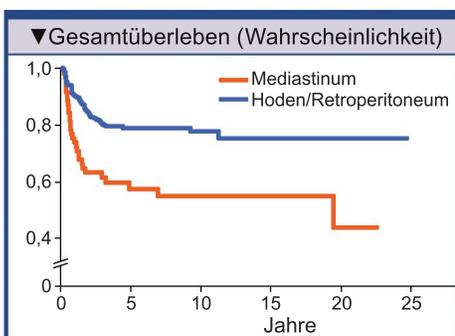
Patienten mit nichtpulmonalen viszeralen Metastasen waren signifikant kürzer progressionsfrei als jene mit Metastasen in der Lunge. Hirnmetastasen hatten den ungünstigsten Einfluss auf die Überlebensparameter. Das resultierte in einem 5-Jahres-PFS von 24 % und einem 5-Jahres-OS von 51 %. Die OS-Rate war bei Patienten mit primär mediastinalem nichtseminomatösem Keimzelltumor deutlich

Patienten höheren Alters mit primär mediastinalem nichtseminomatösem Keimzelltumor oder mit Hirnmetastasen haben ein höheres Mortalitätsrisiko als Patienten mit testikulärem/retroperitonealem Primärtumor.

kleiner als bei Patienten mit testikulären/retroperitonealen Primärorten (58 % vs. 79 %; **Abb.**).

In einem multivariaten Modell hatten Patienten mit Lebermetastasen, Hirnmetastasen, primär mediastinalem nichtseminomatösem Keimzelltumor oder logarithmischer Erhöhung des β -humanen Choriongonadotropins eine verkürzte Progressionsfreiheit. Höheres Alter, Hirnmetastasen und primäre mediastinale Krankheit hatten einen lebensverkürzenden Effekt. *Red.* ◀

Adra N, Althouse SK, Liu H, et al. 2016. Prognostic factors in patients with poor-risk germ-cell tumors: a retrospective analysis of the Indiana University experience from 1990 to 2014. *Ann Oncol* 27: 875-879.



Peniskrebs

Weltweite Prävalenz humaner Papillomaviren

In der Epidemiologie und Pathogenese des Peniskarzinoms spielen zum einen Krankheitsprozesse wie Entzündungen, Phimose, eine Vorgeschichte mit Lichen sclerosus oder Lichen planus sowie andererseits die Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) eine Rolle. Anhand einer Fallserie aus 25 Ländern mit 85 hochgradigen intraepithelialen Plattenepithelläsionen (HGIPL) und 1 010 invasiven Peniskarzinomen wurde eine umfassende Analyse der HPV-DNA-Prävalenz inklusive Typenverteilung, sowie Surrogatmarkern für virale Aktivität (E6*I-mRNA und p16^{INK4a}) durchgeführt.

Nach der zentralen histopathologischen Begutachtung der Formalin-fixierten Gewebe wurden die Detektion von HPV-DNA und die Gentyisierung durchgeführt. Zum Nachweis onkogener Aktivität wurden die HPV-positiven Proben auf E6*I-mRNA und alle Proben auf die Expression von p16^{INK4a} getestet.

In 87 % der HGIPL und in 33 % der invasiven Peniskarzinome wurde HPV-DNA nachgewiesen. Gesondert nach histologischer Diagnose fand sich die höchste HPV-DNA-Prävalenz in HGIPL mit warzig-basaloiden Merkmalen und die geringste in

Plattenepithelkarzinomen ohne warzig-basaloiden Merkmale.

Unter den HPV-DNA-positiven Proben war der Anteil multipler HPV-Infektion bei den Patienten mit HGIPL höher als bei denen mit invasivem Peniskrebs (17,6 % versus 9,0 %; $p=0,027$). Bei beiden Läsionstypen wurde HPV16 als häufigster Typ nachgewiesen. Bei invasivem Peniskrebs war HPV6 der zweithäufigste HPV-Typ. In ca. 70 % der HPV-positiven Peniskarzinome wurde entweder HPV16 oder HPV18 entdeckt.

Bei Infektion mit HPV16 und anderen Hochrisiko-Typen war die Nachweisrate

Nach der Detektionsrate von HPV-DNA alleine oder in Verbindung mit zumindest einem Marker für onkogene HPV-Aktivität standen ein Viertel bzw. ein Drittel der Peniskarzinome im Zusammenhang mit einer HPV-Infektion.

onkogener Aktivität mittels E6*I-mRNA in HGIPL und invasivem Peniskrebs sehr hoch (97,1 % bzw. 85,1 %). Vielfach lag auch eine erhöhte Expressionsrate des Surrogatmarkers p16^{INK4a} vor. In 69,3 % der HPV-positiven HGIPL-Proben war die p16^{INK4a}-Expression heraufreguliert und zugleich E6*I-mRNA nachweisbar. Zumindest einer der beiden Marker viraler Aktivität wurde in 85,3 % der Fälle nachgewiesen. Die entsprechenden Raten für invasive Peniskarzinome waren 22,0 % bzw. 27,1 %.

Alemanly L, Cubilla A, Halec G, et al. 2016. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. *Eur Urol* 69:953-961.

Kindliche Harninkontinenz

Die kindliche Harninkontinenz ist definiert als unkontrollierter Urinabgang nach dem 5. Lebensjahr, der sich nachts und/oder tagsüber manifestiert. Analog zur überaktiven Blase bei Erwachsenen liegt auch der Harninkontinenz bei Kindern eine somatoforme Miktionsstörung zugrunde. So können Ängste oder Unsicherheiten, die das Kind belasten, zur Folge haben, dass ein Kind einnässt. Ebenso kann sich die Unterdrückung der eigenen, natürlichen Bedürfnisse in der Unterdrückung des Harndrangs und der Miktion somatisieren. Pathologisches Korrelat ist die Dysfunktion des externen urethralen Sphinkters im Sinne eines Miktionsaufschubs, gegebenenfalls kann zusätzlich während der Miktion eine extrinsisch bedingte funktionelle subvesikale Obstruktion im Sinne einer Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination bestehen. Je nach Art der Dysfunktion bzw. je nachdem, wie das Kind unbewusst mit seinem Schließmus-

kel umgeht, folgen daraus unterschiedliche Befunde und Symptome.

Miktionsaufschub

Das Aufschieben des Miktionsvorgangs erfolgt aus innerer Not der Kinder und ist anhand typischer Haltemanöver wie z.B. dem Fersensitz oder Überkreuzen der Beine erkennbar. Bei alleinigem Miktionsaufschub erfolgt die anschließende Blasenentleerung koordiniert mit physiologischer Uroflowmetrie-Kurve, in der Regel allerdings nicht restharnfrei, die Kinder hören sozusagen „zu früh auf“. Bei gezieltem Nachfragen wird das Wasserlassen nach Miktionsaufschub als „total erleichternd“ oder „natürlich schön“ etc. beschrieben, so dass verständlich ist, dass die Kinder sofort wieder damit aufhören, den Sphinkter zu relaxieren, sobald im Sinne einer Überlauf-Symptomatik eine Spannungsabfuhr stattgefunden hat, bzw. sobald der Druck weg ist. Die meisten betroffenen Kinder

weisen ein Einnässen vor Erreichen der Toilette oder „einfach so zwischendurch“ auf, insbesondere nachdem sie zuvor – oftmals aufgrund der erkennbaren Unruhe oder Haltemanöver – zum Toilettengang aufgefordert worden sind.

Diagnostisch finden sich eine altersentsprechend normale oder vergrößerte Blasenkapazität, Restharnbildung sowie eine Verdickung der Blasenwand als Folge des erhöhten Miktions-Eröffnungsdrucks bei kontraktom Sphinkter, der erst sekundär nach Miktionseinleitung durch „Überlaufen“ relaxiert.

Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination

Es gibt jedoch viel mehr Kinder, die nicht nur die Miktion aufschieben, sondern zusätzlich die Miktion unterbrechen bzw. unbewusst verhindern wollen. Hier findet sich neben der Miktionseinleitung im Sinne eines „Überlaufens“ eine Detrusor-Sphinkter externus-Dyskoordination, die eine konsekutive Detrusorhyperaktivität bedingt. Diagnostisch weist die Uroflowmetrie typischerweise eine Sägezahn-Kurve und eine funktionell kleinkapazitiäre Blase auf (**Abb.**). Die Sonographie zeigt Restharnbildung sowie eine deutlichere Wandverdickung der Blase im Vergleich zu den Kindern mit Miktionsaufschub.

Die meisten dieser Kinder nässen vor dem Erreichen der Toilette ein, „einfach so“ zwischendurch beim Spielen o.Ä. und auch nachts. Manchen Kindern ist es durch erhebliche Einschränkung der Trinkmenge und Miktionsaufschub möglich, tagsüber die Problematik der kleinkapazitiären Blase und der Detrusorhyperaktivität zu kupieren und nur nachts einzunässen. Ähnlich der Kinder mit Miktionsaufschub gehen sie typischerweise in der Schule überhaupt nicht oder – wenn sie dort bis zum späten Nachmittag bleiben – einmal zur Toilette und nässen nachts ein. Wenn dann im Rahmen der urologischen Therapie die Flüssigkeitszufuhr erhöht wird, manifestiert sich aber hier im Gegensatz zum Miktionsaufschub auch eine Tagessymptomatik mit Pollakisurie und gegebenenfalls zusätzlichem Harnabgang vor Erreichen der Toilette im Sinne

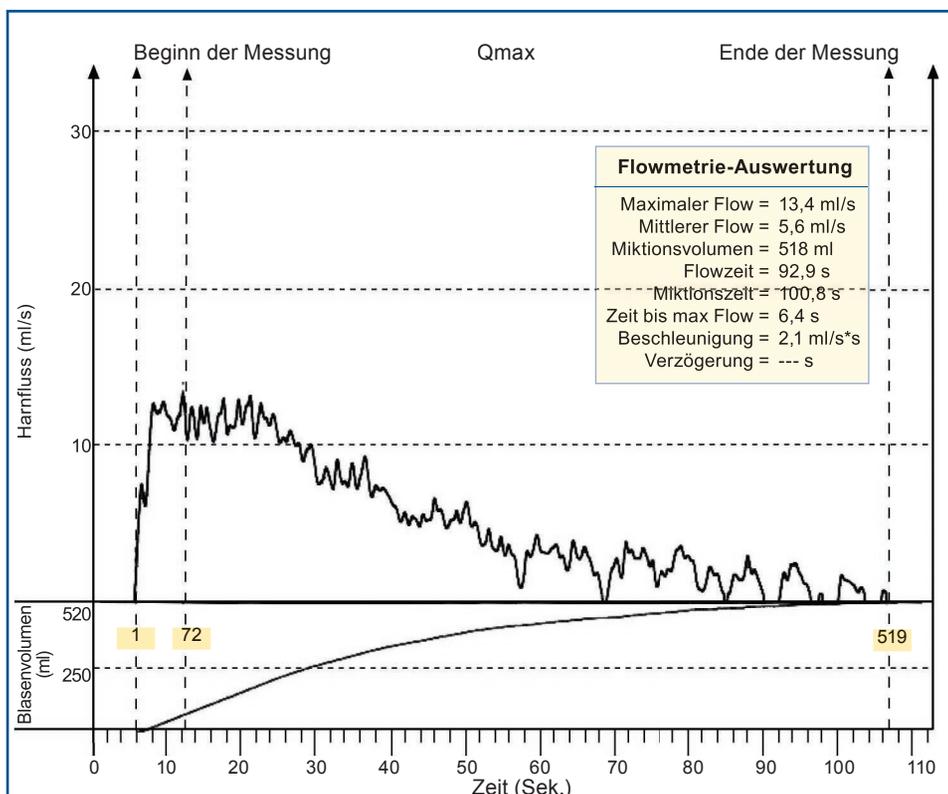


Abb.: Uroflowmessung bei einem 9-jährigen Jungen (modifiziert nach Hohenfellner U.).



Dr. med.
Ulrike Hohenfellner
(Heidelberg).

einer durch die Detrusor-Sphinkter externus-Dyskoordination bedingten Dranginkontinenz. Sekundär kann das Einnässen von rezidivierenden Harnwegsinfekten und auch einem vesico-uretero-renalen Reflux begleitet sein.

Harnwegsinfekte und Reflux

Typischerweise entstehen aus dem Miktionsaufschub und der Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination chronisch-rezidivierende Harnwegsinfekte und fakultativ auch ein sekundärer vesico-uretero-renaler High-Pressure-Reflux. Diese sind aber nicht der Auslöser des Einnässens, wie es häufig von Eltern empfunden und beschrieben wird, sondern umgekehrt sind sie die Folge der Blasenentleerungsstörung. Entsprechend sind dann nach operativer Reflux-Therapie in der Regel die Pyelonephritiden rückläufig, während aber die rezidivierenden unkomplizierten Zystitiden mit entsprechenden Untersuchungen persistieren.

Das Auftreten von Harnwegsinfekten wirkt naturgemäß verstärkend auf den Miktionsaufschub, da die Erfahrung der Algurie das Kind zwangsläufig veranlasst, aus Angst vor Schmerz noch seltener zur Toilette zu gehen. Kommt es zum Dekompensieren der Miktionsstörung, dann resultieren daraus das Infrequent-Voiding-Syndrom bzw. die Lazy Bladder mit deutlich überkapazitärer Blase und zunehmender Restharnbildung.

Therapie

Die Behandlung der kindlichen Harninkontinenz erfordert spezielle Kinder-urologische und auch psychosomatische Expertise. Anhand eigener Daten konnte gezeigt werden, dass die multimodale fachurologische Pelvicfit®-Therapie bei Kindern ohne wesentliche Verhaltensauffälligkeit bereits

nach median zwei Monaten bei etwa 90 % der Kinder Kontinenz herstellen kann. Die Therapie beinhaltet die Extrakorporale Magnetstuhlstimulation, eine elektromyographisch-kontrollierte Beckenboden-Schulung, ein mit Uroflowmetrie und Restharnmessung gestütztes Miktionstraining, ein relaxierendes Beckenboden-Training, eine urologisch ausgerichtete Vojta-Therapie zur verbesserten Ansteuerung des Beckenbodens sowie die psychosomatische Grundversorgung der Eltern und ein soziales Kompetenz-Training der Kinder. Selbst bei 85 % der Kinder mit deutlicher Verhaltensauf-

fälligkeit und gestörter Mutter-Kind-Beziehung kann mit dem Pelvicfit®-Training innerhalb von zwei Monaten eine physiologische Miktion und Kontinenz tagsüber erreicht werden, was von erheblicher sozialer Bedeutung für das Kind ist. Dann aber ist eine begleitende Familientherapie erforderlich, um die Grundbedürfnisse des Kindes zu erfüllen und das Kind auch nachts trocken bekommen zu können. ◀

Autorin: Dr. med. Ulrike Hohenfellner, Fachärztin für Urologie, Heidelberg.
dr.hohenfellner@praxishohenfellner.com



PELVICFIT
nach Dr. Ulrike Hohenfellner

PELVICFIT®-Rehabilitation

PELVICFIT ist ein multimodales Therapiekonzept, das unter fachurologischer ärztlicher Leitung ausgeführt wird. Es unterscheidet sich völlig von anderen Verfahren wie Physiotherapie, Osteopathie, Eutonie etc. Insbesondere aufgrund der kontrollierten Anwendung kann PELVICFIT® nicht von unerwünschten Wirkungen auf die Beckenboden-Muskulatur und Verschlechterung der Blasenentleerung gefolgt sein. Je nachdem, welche Module gewählt und kombiniert werden, können damit folgende Erkrankungen rasch und effizient behandelt werden:

- Kindliches Einnässen
- Wiederkehrende Harnwegsinfekte bei Kindern und Erwachsenen
- Chronisches Beckenschmerzsyndrom / chronic pelvic pain
- Überaktive Blase und Dranginkontinenz
- Belastungs-Harninkontinenz, auch direkt nach Entbindung
- Harninkontinenz nach Operationen an Prostata, Gebärmutter und Enddarm
- Störungen der Sexualfunktion bei Mann und Frau
- Neurogene Blasenfunktionsstörung bei neurologischen Erkrankungen (Querschnittverletzung, Multiple Sklerose, Parkinson, Alzheimer, Demenz)

Darüberhinaus lassen sich folgende Erkrankungen erfolgreich vorbeugen:

- Harninkontinenz nach Prostatektomie durch präoperatives Beckenbodentraining
- Harninkontinenz nach Entbindung durch Training in der Schwangerschaft
- Arbeits-Überlastung und Dysfunktionale Stress-Bewältigung mit letztlich Psychischer Beeinträchtigung, die oftmals mit Funktionsstörungen der Beckenboden-Funktion einhergehen und sich gegenseitig aufrechterhalten (Burn-Out-Syndrom, „Manager-Krankheit“, Depression und Angsterkrankung)

Folgende Module stehen zur Verfügung:

- Ärztliche Beckenboden-Schulung mit manueller Anleitung und sonographischer Kontrolle des Schließmuskels
- Extracorporale Magnetstuhl-Stimulation zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur
- Elektromyographisch kontrolliertes Training zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur
- Freies Körpertraining zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur in Kombination mit Atemtherapie
- Vojta-Therapie zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur sowie zur Korrektur der durch den hohen Muskeltonus bedingten Becken-Fehlstellung
- Medizinische Massage zur Lockerung der hypertonen Muskulatur und zur Behandlung von schmerzhaften Triggerpunkten
- Psychosomatische urologische Grundversorgung
- Ärztliche Psychotherapie.

Interview mit PD Dr. med. Andreas Wiedemann

Verkehrssicherheit unter anticholinerger Therapie – ein urologisches Thema?

Anticholinergika werden bei gleicher Wirksamkeit in Cochrane-Analysen oft nur nach der Mundtrockenheit oder Obstipation beurteilt. Potentiell viel gefährlicher sind jedoch neben Sehstörungen auch ZNS-Nebenwirkungen wie Konzentrationsmangel, Gedächtnisprobleme und Delirien. Welche Rolle spielen diese vom Patienten häufig unbemerkten Nebenwirkungen in der täglichen Praxis? Gibt es hier Probleme im Hinblick auf die Verkehrssicherheit auch im Hinblick auf die „anticholinerge Last“ der Co-Medikation? Hierzu ein Interview mit PD Dr. Andreas Wiedemann aus Witten.



PD Dr. med. Andreas Wiedemann, Chefarzt der Urologie im Ev. Krankenhaus, 58455 Witten.

? Herr Dr. Wiedemann, bei Nebenwirkungen der anticholinerger Therapie der OAB denkt man eher an Mundtrockenheit als an Verkehrssicherheit – ist letztere urologisch relevant?

! Auf jeden Fall! Zwar wird in Studien immer wieder die „Marker-Nebenwirkung“ Mundtrockenheit plakativ mit Prozentzahlen verglichen; sie gefährdet den Patienten jedoch nicht. Das ist ganz anders bei ZNS-Nebenwirkungen, die zu kognitiven Einbußen und Delirien führen können. Ich gebe zu bedenken, dass die OAB altersabhängig ist und daher auch die Vulnerabilität der Behandelten zunimmt.

? Wie ist das zu verstehen?

! Nun, der Hochbetagte, Multimorbide ist vulnerabel, weil altersphysiologische Veränderungen des Stoffwechsels, der Nierenleistung etc. seine Kompensationsmöglichkeiten reduzieren und er sofort von Chronifizierung und Autonomieverlust bedroht ist – naturgemäß ist er auch häufig multimorbid. Dies führt zusätzlich zu einem höheren Risiko von Interaktionen.

? Sind alle Anticholinergika in diesem Kontext mit dem gleichen Risiko behaftet?

! Der „Steckbrief“ der Anticholinergika enthält eine aus meiner Sicht

zentrale Information: den pKi-Wert oder – weniger pharmakologisch ausgedrückt – das Ausmaß der Lipophilie. Hier gibt es zwei Leitsubstanzen: Oxybutynin als tertiäres Amin, das stark lipophil ist und die Bluthirn-Schranke leicht überwinden kann genau wie Tolterodin, seinem jüngeren Bruder Fesoterodin, Darifenacin, Solifenacin oder Propiverin. Trospium ist als konträre Leitsubstanz hydrophil und damit der genaue Gegenpol zu Oxybutynin. Es ist nicht ZNS-gängig und damit aus meiner Sicht für vulnerable Patienten besonders geeignet.

? Aber Ältere fahren doch weniger Auto...

! Das ist zwar richtig, doch ist Verkehrssicherheit sicher nicht nur auf Autofahren beschränkt. Die Kognition alleine ist im Alter wichtig – genauso wie die sichere Teilnahme am Straßenverkehr als Fußgänger. Außerdem tue ich mich schwer, potenziell mit dem Risiko von ZNS-Nebenwirkungen behaftete Substanzen auch Jüngeren zu verschreiben, die Maschinen führen oder einfach „geistigen“ Berufen nachgehen. Die Verkehrssicherheit unter Anticholinergika ist jedenfalls schon vor 20 Jahren vom TÜV Rheinland mit erschreckenden Ergebnissen untersucht worden. Vielleicht müssten wir bei manchen Verkehrsunfällen neben einer Alkoholprobe und gegebenenfalls einem

Drogenscreening auch die „anticholinerge Last“ messen.

? Was ist das?

! Eine Fülle von harntroktfernen Medikamenten kann Muskarinrezeptoren blockieren – so z.B. Morphine, Schleifendiuretika, Antidepressiva, Digitalis, Kortikoide und Antihistaminika. Die wahre Gefährdung liegt hier in Summeneffekten einer sorglosen, nicht ausgeloteten, teilweise fächerübergreifenden Therapie.

? Wünschen Sie sich in Konsequenz manchmal eine bessere Abstimmung unter den behandelnden Ärzten?

! Genau. Wer rechnet z.B. damit, dass Antimykotika oder Chinolone genau wie Johanniskraut oder Grapefruitsaft den Abbau von tertiären Aminen behindern oder beschleunigen können. Solche Zytochrom-Interaktionen, die es bei allen urologischen Anticholinergika mit Ausnahme von Trospiumchlorid gibt, sind leider fast überall unbekannt. Zwar wird Trospiumchlorid renal eliminiert und sollte bei niedriger GFR dosisangepasst verabreicht werden; dies ist jedoch um ein Vielfaches leichter zu handhaben als das Beachten von Zytochrom-Interaktionen. ◀

Herr Dr. Wiedemann, vielen Dank für das Gespräch!

Anzeige

Duloxetin bei Inkontinenz – pro oder contra?

Vor drei Wochen ist eine Publikation zur Anwendung von Duloxetin bei Belastungs-Inkontinenz erschienen, die nach vielen Jahren noch einmal wieder das Thema Suizidalität aufgreift. urologen.info hat nachgefragt bei Dr. Ulrike Hohenfellner, Vorsitzende des Arbeitskreises Psychosomatische Urologie und Sexualmedizin der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

urologen.info: Frau Dr. Hohenfellner, die Studie kommt zu dem Schluss, dass Duloxetin nicht mehr zur Inkontinenztherapie verordnet werden sollte. Sehen Sie das auch so?

Dr. Hohenfellner: Nein, natürlich nicht. Duloxetin ist ein gutes Medikament, das in der Inkontinenz-Behandlung einen wichtigen Stellenwert hat und ich in meinem therapeutischen Spektrum für die Patienten auch nicht missen möchte. Wenn man – wie ja bei jedem anderen Präparat auch – darauf achtet, dass die Indikation stimmt und keine Kontraindikationen vorliegen, dann ist es verlässlich in seiner Wirkung und selbstverständlich sicher in der Anwendung. Auch das jüngst erschienene Review von vier Studien dokumentiert ja ganz klar, dass Duloxetin zu einer signifikanten Verbesserung der Inkontinenz führt.

urologen.info: Und was ist mit dem ermittelten 4–5-fach erhöhten Suizidalitätsrisiko?

Dr. Hohenfellner: Zuallererst ist es ganz wichtig zu verstehen, dass überhaupt nicht das Suizidalitätsrisiko als auf das 4–5-fache erhöht ermittelt wurde. Sondern in Wirklichkeit lediglich affektive Beschwerden wie Angst und Unruhe, die „potenziell mit Suizidalität und Gewalt einhergehen können“, wurden 4–5-mal häufiger unter Duloxetin als unter Placebo angegeben. Das sind völlig verschiedene Dinge, die man ganz differenziert betrachten und bewerten muss. Darüber hinaus – und das ist der

entscheidende Aspekt, um die Dinge überhaupt richtig einzuordnen – stützt sich das Review lediglich auf vier Studien aus den Jahren 2001 und 2002. Seit Zulassung des Medikaments durch die FDA erst im Jahre 2004 ist aber gut bekannt, dass Duloxetin nur dann ohne Absprache mit einem Neurologen oder Psychiater eingesetzt werden soll, wenn keine psychische Komorbidität besteht. Denn bei depressiven Patienten wirkt es sozusagen schneller antriebssteigernd als antidepressiv, wodurch es zum Handlungsentschluss und zur Umsetzung einer suizidalen Aktivität kommen kann, für die zuvor der Wille und die Energie fehlten. Entsprechend gilt eine begleitende Depression seit Zulassung des Präparats als Kontraindikation für den unüberlegten Einsatz in der Inkontinenz-Therapie durch den Urologen.

Die für das Review genutzten Studien, die in 2001 und 2002 ausgewertet und veröffentlicht worden sind, und also ihre Rekrutierung und Datenerhebung noch Jahre zuvor absolviert hatten, haben dieses Wissen naturgemäß gar nicht berücksichtigen können. Retrospektiv betrachtet, wären – die generell hohe Inzidenz von Angststörungen und Depression in unserer Gesellschaft betrachtend – sicherlich viele Patienten überhaupt nicht in die Studien vor 2004 eingeschlossen worden. Und: das muss man ja mal ganz klar sehen, ist Duloxetin primär ein Antidepressivum, d.h. es wird in der Verantwortung von Neurologen und Psychiatern regulär in der Behandlung psychisch kranker Patienten therapeutisch und erfolgreich eingesetzt.

urologen.info: Es ist also kein gefährliches Präparat?

Dr. Hohenfellner: Nein, definitiv nicht. Genauso wenig wie Viagra und Aspirin. Bei psychisch gesunden Patienten ist die Anwendung im Hinblick auf psychische Beschwerden und Suizidalität tatsächlich sicher und die Verschreibung völlig unbedenklich. Nach der Markteinführung

von Viagra hat es diverse Todesfälle gegeben, durch Aspirin-Einnahme sterben immer wieder insbesondere ältere Menschen durch Magenblutungen. Dennoch macht niemand diese Präparate schlecht und rät von deren Verschreibung ab. Natürlich nicht, denn obwohl Viagra und die anderen PDE5-Hemmer bei kardialer Komorbidität aufgrund des Risikos eines letalen Myokardinfarktes zwar prinzipiell kontraindiziert sind, so sind sie in Absprache mit einem Kardiologen aber durchaus sicher in der Anwendung und unbedenklich zu verordnen sind. Genauso beim Aspirin – kompetent und verantwortungsvoll eingesetzt, ist es ein wertvolles Präparat, auf dass, genauso wie beim Viagra oder beim Duloxetin – weder wir Ärzte noch die Patienten verzichten möchten.

urologen.info: Und wie gehe ich kompetent und verantwortungsvoll mit Duloxetin um?

Dr. Hohenfellner: Wichtig ist, eine begleitende Angststörung oder Depression und eine in der Vergangenheit behandelte depressive Episode oder Angststörung im Rahmen der urologischen Diagnostik zu registrieren. Insbesondere da die Harninkontinenz eine hohe Koinzidenz mit Angsterkrankungen und Depression aufweist. Dabei finden sich diese sowohl als primäre psychische Erkrankung, die eine somatoforme Inkontinenz bedingt, als auch als sekundär hervorgerufen durch die psychosoziale Belastung der Inkontinenz. Demzufolge sollte die Erhebung einer psychosomatischen Anamnese bzw. eines psychopathologischen Befundes sowieso immer Bestandteil der Inkontinenz-Diagnostik sein. Findet sich hier keine Kontraindikation für Duloxetin, sollte man seinen Patienten diese ja nachweislich effiziente Therapieoption auch nicht vorenthalten, im Zweifel einen Neurologen oder Psychiater hinzuziehen.

urologen.info: Sie finden das Medikament also wichtig?

Dr. Hohenfellner: Ja unbedingt, selbstverständlich. Unverzichtbar ist das Medikament in erster Linie zur Behandlung älterer Damen, bei denen aufgrund z.B. Arthrose-bedingter körperlicher Einschränkung oder kognitiver Beeinträchtigung ein kuratives Beckenbodentraining nicht ziel führend durchführbar ist. Darüber hinaus ist Duloxetin auch bei Männern mit Post-Prostatektomie-Inkontinenz im Sinne eines Off-Label-Use sinnvoll und effizient anwendbar und gut verträglich.

urologen.info: Und was macht man dann mit den inkontinenten Patienten, die damals nicht in die alten Studien hätten aufgenommen werden sollen und denen, die auch heute kein Duloxetin bekommen sollen?

Dr. Hohenfellner: Das muss man sehr differenziert betrachten. Entweder sind diese inkontinenten Patienten tatsächlich Belastungs-inkontinent oder aber sie leiden un-

ter einer somatoformen, hypertonen Beckenboden-Dysfunktion mit konsekutiver Inkontinenz, die auf ursächlicher psychosozialer Belastung bei Angst, Depression oder ungelösten Konflikten beruhen. Die Patienten mit Belastungsinkontinenz brauchen eine Beckenboden-Edukation mit gutem Krafttraining. Die Patienten mit somatoformer Miktionsstörung brauchen eine gute Beckenboden-Edukation mit Relaxationstraining des Sphinkters und psychosomatischer Grundversorgung.

urologen.info: Wie schaffe ich das als Urologe, die Inkontinenz-Patienten differenziert zu betrachten und diejenigen mit psychischer Komorbidität zu erkennen, denen man nicht Duloxetin verschreiben darf?

Dr. Hohenfellner: Man braucht eine über das urologische Facharztwissen an diagnostischen und therapeutischen Fertigkeiten hinausgehende Expertise in Psychosomatischer Urologie. Man muss lernen, die

Dinge hinter dem zu sehen, was der Patient sagt, seinen Sinnen zu vertrauen, wenn es ganz anders erscheinen soll. Wahrzunehmen, ob eine Angststörung oder eine Depression vorliegen. Diese Dinge kann man lernen, genauso wie das Benutzen eines Endoskops oder des Skalpells. Aber genauso wie auch das, muss man es eben lernen. Dafür bietet unser Arbeitskreis Psychosomatische Urologie und Sexualmedizin der Deutschen Gesellschaft für Urologie jedes Jahr einen auf die urologischen Erkrankungen ausgerichteten Kurs zum Erwerb der Weiterbildung psychosomatische Grundversorgung an. ◀

Frau Dr. Hohenfellner, vielen Dank für das Gespräch!



Dr. med.
Ulrike Hohenfellner
(Heidelberg).

Zusammenhänge zwischen Ängstlichkeit und überaktiver Blase oder Inkontinenzsymptomen

Verschiedene aktuelle Studiendaten weisen darauf hin, dass affektive Faktoren mit überaktiver Blase (OAB) im Zusammenhang stehen. Diesbezügliche Untersuchungen wurden überwiegend als bevölkerungsbasierte Umfragen durchgeführt, bei der Frauen und Männer Auskünfte über die Selbsteinschätzung ihrer Drangsymptomatik mit oder ohne unwillkürlichem Urinverlust gaben. Da nicht sicher ist, ob sich diese bevölkerungsbasierten Ergebnisse auf die klinische OAB-Patientenpopulation übertragen lässt, wurde eine Untersuchung über die Beziehung zwischen Ängstlichkeit und OAB in im klinischen Umfeld unternommen.

Patienten mit diagnostizierter OAB oder mit Inkontinenzsymptomen (n=50) und im Alter übereinstimmende Kontrollprobanden (n=30) wurden rekrutiert. Zur Abklärung der OAB und von Inkontinenzsymptomen dienten der International Consultation on Incontinence – Urinary Incontinence (ICIQ-UI) Kurzform-Fragebogen, der ICIQ-OAB, der Urogenital Distress Inventory Short Form (UDI-6), der Incontinence Impact Questionnaire Short Form (IIQ-7) und OAB-q. Angstsymptome wurden anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A) bewertet.

Die HADS-Angstwerte im OAB-Kollektiv lagen signifikant über denen der Kontrollen $7,5 \pm 4,5$ versus $3,3 \pm 3,6$ ($p < 0,001$). Bei 48 % der OAB-Patienten wurden Angstsymptome registriert ($HADS-A \geq 8$). In 24 % der Fälle waren die Angstzustände moderat bis schwer ($HADS-A \geq 11$). Zwischen der Schwere der Angstsymptome und der Schwere der OAB/Inkontinenzsymptome bestand eine positive Korrelation

Die OAB-Patienten mit Angstzuständen empfanden schwerere OAB/Inkontinenzsymptome und einen stärkeren Leidensdruck wie auch Einfluss auf die Lebensqualität als OAB-Patienten ohne

Die Patienten mit OAB berichteten stärkere Angstsymptome als die Kontrollen. Sie gaben auch schwerere OAB oder Inkontinenzsymptome sowie eine schlechtere Lebensqualität an als angstfreie OAB-Patienten. Zwischen der Schwere von Angstsymptomen und OAB oder Inkontinenzsymptomen bestand eine positive Korrelation.

Angstgefühle (ICIQ-UI, ICIQ-OAB, UDI-6, IIQ-7 und OAB-q jeweils $p < 0,05$).

Bei OAB-Patienten mit Ängstlichkeit wurden vermehrt psychosoziale Probleme (z. B. Depressionen, Stressbelastung) registriert. Damit waren in den Fragebögen ICIQ-UI und IIQ-7 signifikant höhere Bewertungen verbunden als bei den verängstigten OAB-Patienten ohne Depressionen. ◀

Lai HH, Rawal A, Shen B, Vetter J, 2016. The relationship between anxiety and overactive bladder or urinary incontinence symptoms in the clinical population. Urology 98:50-57.

Diabetische Zystopathie: Wenn die Harnblase unter Zucker leidet

Weltweit sind 250 Millionen Menschen von Diabetes mellitus betroffen. In großen Nationen wie den USA mit 25,8 Millionen Erkrankten und Deutschland mit 10 Millionen Betroffenen stellt das nicht nur ein gesundheitliches Problem, sondern auch eine enorme volkswirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem dar. Der Einfluss des Diabetes auf verschiedene Organsysteme mit den zahlreichen Folge- und Begleiterkrankungen wie diabetische Retinopathie/-Makulopathie, Nephropathie, Fußsyndrom und kardiale Schädigung ist bekannt. Urologische Komplikationen insbesondere am unteren Harntraktssystem bleiben ein weiterhin unterschätztes Problem. Epidemiologische Daten (Wittener Diabetes-Erhebung) ergaben, dass 2/3 aller Typ-2-Diabetiker Beschwerden des unteren Harntraktes haben und somit doppelt so häufig wie der Rest der Bevölkerung betroffen sind [1]. Die Prävalenz von LUTS (lower urinary tract symptoms) war bei längerer Diabetesdauer, höherem Lebensalter und bei simultan vorhandener erektiler Dysfunktion besonders hoch [1]. Das Inkontinenzrisiko lag ebenfalls höher, nämlich um das 1,28-fache. Trotz dieser hohen Zahlen fehlt bislang eine systematische Abbildung in dem „Disease-

Management-Programm Diabetes“.

Diabetische Zystopathie/ diabetischen Blasendysfunktion: Was ist das?

Entsprechend der Heterogenität der Krankheit und des Beschwerdebildes sind die Bezeichnung und Definition der diabetischen Blasenfunktionsstörung bzw. diabetischen Blasendysfunktion ebenfalls unklar. Frimodt-Møller gilt als der Erste, der sich mit dem Krankheitsbild beschäftigt hat, und von dem bereits vor fast 40 Jahren der Begriff „diabetische Zystopathie“ geprägt wurde. Drei zentrale Komponenten bilden diese komplexe Form der Blasenfunktionsstörung: Reduziertes Blasenfüllungsgefühl, Blasenkapazitätszunahme ohne Zeichen einer Blasenauslassobstruktion sowie inkomplette Blasenentleerung mit Restharnbildung [2]. Die Pathophysiologie dieser zeitabhängigen Veränderungen ist multifaktoriell (Detrusor, Urothel, Urethra, autonomes Nervensystem). Nach wie vor ist wenig darüber bekannt und fast alle Befunde stammen aus tierexperimentellen Untersuchungen. Diabetes mellitus führt sowohl zu einer somatischen als auch zu einer autonomen Polyneuropathie. Im Urogenitaltrakt verlaufen

Tab. 1: Risikofaktoren für die distal-symmetrische Polyneuropathie und autonome Neuropathie

- Diabetesdauer
- Diabeteseinstellung (Hyperglykämie)
- Arterielle Hypertonie
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Mediasklerose vom Typ Mönckeberg
- Diabetische Retino- und Nephropathie
- Depression
- Viszerale Adipositas
- Hyperlipidämie
- Alkohol, Nikotin
- Mangelnde körperliche Aktivität
- Demografische Faktoren (Alter, Körpergröße, Körpergewicht)

diese Veränderungen in zwei Phasen über zwei Mechanismen [3]. Die erste Phase ist durch Hyperglykämie mit kompensatorischer osmotischer Polyurie gekennzeichnet. Die Veränderungen von Regulatorproteinen der Aktin-Myosin-Interaktion und der sympathischen und parasympathischen Innervation der Detrusormuskulatur führen zur Detrusorhypertrophie. Die zweite Phase ist durch eine prolongierte Hyperglykämie ausgezeichnet. Das führt zur Zunahme von oxidativem Stress mit Veränderungen der Myosin-Isoformen und Muskarin-Rezeptoren. Diese kombinierten Schädigungen verursachen eine dauerhafte Überdehnung der Blasenmuskulatur mit Funktionsverlust und Zunahme der Restharnbildung. Somit gerät die Blasenfunktion ins Wanken und es kommt zur Dekompensation der Speicher- und Entleerungsvorgänge.

Diagnostische Strategie und Differenzialdiagnostik

Aufgrund der bereits erwähnten Phasen der Erkrankung können die Patienten unterschiedliche urologische Symptome aufweisen (Pollakisurie, Nykturie, Drangsymptomatik, Dranginkontinenz, Restharn). Bislang fehlen evidenzbasierte Empfehlungen zum Ablauf und Umfang der Diagnostik. Es existiert auch kein effektives Screening-Tool um Spätfolgen und Komplikationen der Erkrankung zu minimieren, existieren nicht. Unserer Meinung nach sollten alle Dia-

Tab. 2: Diabetische Zystopathie: Diagnostischer Ablauf

Basisdiagnostik	Spezifische Diagnostik
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese <ul style="list-style-type: none"> - Miktionsanamnese (ggf. Fremdanamnese): - Stuhlanamnese - Medikamentenanamnese - Internistische und neurologische Erkrankungen - Voroperationen/Vorbestrahlung ▪ Klinische Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> - Allgemeine körperliche Untersuchung - Untersuchung des äußeren Genitales - Gynäkologische Untersuchung (vaginale Einstellung) - Rektale Untersuchung (Mann) - Neuro-urologische Untersuchung (S2-S5) ▪ Miktionstagebuch ▪ Uroflowmetrie / Restharn ▪ Urinanalyse ggf. Labor ▪ Optionale Tests <ul style="list-style-type: none"> - Stresstest/PAD-Test 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sonographie ▪ Urodynamische Untersuchung mit Druck-Fluss-Messung ▪ Urethrozystoskopie ▪ Symptomfragebogen

betiker mit Symptomen der diabetischen Zystopathie wie auch die mit Risikofaktoren, -indikatoren bzw. Komorbiditäten für die distalsymmetrische Polyneuropathie und autonome Neuropathie [4] gezielt diagnostiziert werden (Tab. 1). Die erste wichtige Differenzialdiagnostik sollte sich zunächst auf die Frage konzentrieren, ob die Beschwerden der Patienten der diabetischen Zystopathie zuzuordnen sind. Je nach klinischer Manifestation der Erkrankung und Komorbiditäten sollte eine angemessene Basis- oder erweiterte Diagnostik erfolgen (Tab. 2). Ziel dabei ist die Feststellung der klinischen Phase, der Erscheinungsform und des Ausmaßes der Beschwerden. Anschließend können bei Behandlungsbedarf die geeigneten Therapieverfahren festgelegt werden. Hierbei ist zu erwähnen, dass eine urodynamische Untersuchung mit Druck-Fluss-Messung vor geplanten chirurgischen Interventionen obligat ist, um u.a. asymptomatische Störungen der Detrusorcontractilität oder eine subvesikale Obstruktion präoperativ erfassen zu können [5]. Karoli et al. konnten 2014 in einem Diabetikerkollektiv die Vielfalt der urodynamischen Befunde demonstrieren. Von 46 Diabetikern zeigten 23 % eine Detrusorü-

beraktivität, 11 % eine Detrusorhypokontaktilität, 48 % eine Belastungsinkontinenz und 16 % eine normale urodynamische Studie [6]. Bei der Auswertung der urodynamischen Parameter im klinischen Alltag sind der Effekt der häufig koexistenten Begleiterkrankungen und die Polypharmazie ebenfalls nicht zu vernachlässigen.

Therapie

Um Folgeschäden der diabetischen Zystopathie zu minimieren sollten die Patienten rechtzeitig betreut werden. Das Problem liegt darin, dass bislang ein diabetisches Präventionsprogramm für den unteren Urogenitaltrakt fehlt. Im klinischen Alltag spiegelt sich das in sehr heterogenen Patientenkollektiven mit Unterschieden der klinischen Manifestation und im Leidensdruck wider. Ziel der Behandlung sollte sein, einerseits die subjektiven Beschwerden der Betroffenen zu verbessern und andererseits späte Komplikationen zu vermeiden. Bei fehlenden speziellen Behandlungsregimen für die diabetische Zystopathie stützt sich die Management-Strategie in den meisten Fällen auf Maßnahmen, die für andere For-

men der Blasenfunktionsstörung etabliert sind. Die aktuellen möglichen Therapiekonzepte der diabetischen Zystopathie sind in Abb. 1 zusammengefasst [7, 8].

Fazit für die Praxis

- Die steigende Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus und die daraus resultierenden Sekundärkomplikationen gehören aus medizinischer, sozialer und ökonomischer Sicht zukünftig zu den größten Herausforderungen.
- Trotz starker Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung existieren bislang keine Maßnahmen zur Früherkennung oder Prävention.
- Es fehlt eine systematische Befragung und Erfassung der Krankheit in das „Disease Management Programm Diabetes mellitus Typ 2“.
- Evidenzbasierte Ablaufstrukturen für Diagnostik und Therapie müssen noch erstellt werden.
- Eine spezifische Therapie ist bislang nicht möglich.

Verfasser: Dr. med. Mustapha Addali FEBU, Klinik für Urologie, Kinderurologie und urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, EBU Certified Centre, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, 48599 Gronau

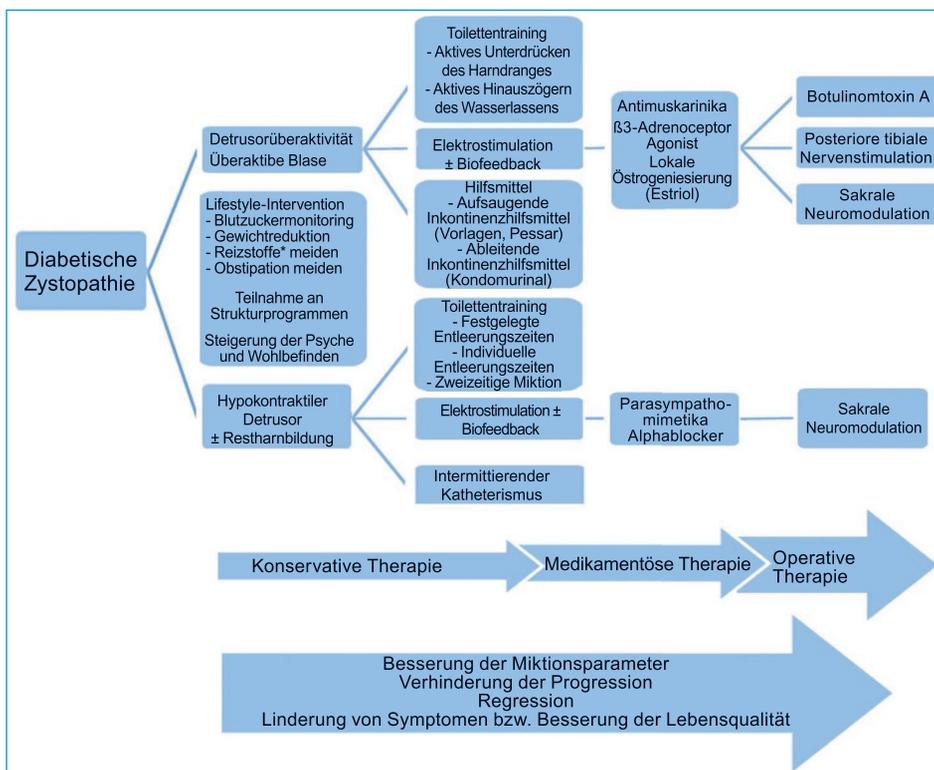


Abb. 1: Therapiealgorithmus der diabetischen Zystopathie.

Dr. med.
Mustapha Addali
(Gronau)



- [1] Wiedemann A, Füsgen I. 2010. Urologe A. 49: 238-244.
 [2] Frimodt-Møller C. 1978. Dan Med Bull 25:49-60.
 [3] Daneshgari F, Liu G, Imrey PB. 2006. J Urol 176:380-386.
 [4] Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. 2014. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft Diabetologie und Stoffwechsel. S95-228.
 [5] Esteghamati A, Rashidi A, Nikfallah A, Yousefizadeh A. 2007. Diabetes Res Clin Pract 78:42-50.
 [6] Karoli R, Bhat S, Fatima J, Priya S. 2014. Indian J Endocrinol Metab 18:552-557.
 [7] Liu G, Daneshgari F. 2014. Chin Med J (Engl). 127:1357-1364. Review
 [8] Golbidi S, Laher I. 2010. Front Pharmacol. 1:136.

Verbindung zwischen endogenem Testosteron und ischämischen zerebrovaskulären Ereignissen

Epidemiologische Daten haben erkennen lassen, dass sowohl niedrige als auch hohe endogene Testosteronspiegel bei Männern zu erhöhten Risiken für kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse beitragen können. Diesbezüglich wurde die Hypothese überprüft, dass niedriges endogenes Testosteron unabhängig mit dem Risiko für ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert ist.

Daten der prospektiven ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) wurden hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen den Tertilen des endogenen Testosterons und der

Inzidenz zerebrovaskulärer Krankheiten ausgewertet.

Die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle während eines Follow-up von median 14,1 Jahren betrug 79 bei 1558 in der Analyse berücksichtigten Teilnehmern. Die Rohdaten ergaben für Männer mit einem Testosteronspiegel in der untersten Tertile eine gegenüber der mittleren Referenztertile signifikant erhöhte Apoplex-Inzidenz (**Abb.**). Die Signifikanz ging aber nach Korrekturen für vaskuläre Risikofaktoren verloren.

Bei 83 von 257 Männern, die sich einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns unterzogen hatten, wurde zumindest ein ischämischer Infarkt auf den Bildern erkennbar. In 19 Fällen wurde ein

Nach Korrekturen für atherosklerotische Risikofaktoren bestand bei Männern mit selbstständiger Lebensführung kein Zusammenhang zwischen dem endogenen Testosteron und der Inzidenz klinischer Schlaganfälle, den erst im MRT erkennbaren ischämischen Infarkten sowie gehäuften Hyperintensitäten in der weißen Substanz.

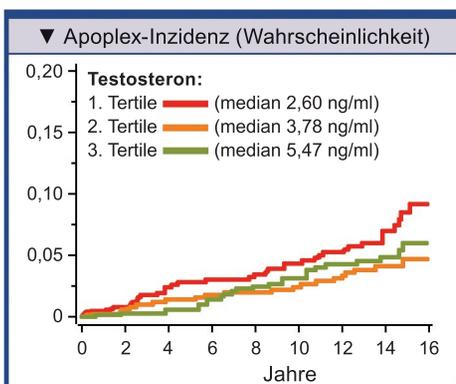
großer und in 26 Fällen ein kleiner kortikaler Infarkt entdeckt. Ein subkortikaler Infarkt ließ sich bei 60 Teilnehmern nachweisen. Hierfür wie auch für den Anteil an Hyperintensitäten in der weißen Substanz wurden keine signifikanten Zusammenhänge mit den Tertilen der Testosteronspiegel ermittelt. *Red.* ◀

Srinath R, Gottesman RF, Hill Golden S, et al. 2016. Association between endogenous testosterone and cerebrovascular disease in the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Stroke* 47:2682-2688.

Bei Männern mit kognitiven Einbußen wurde ein veränderter zirkadianer Rhythmus mit erniedrigtem nächtlichem Melatoninanstieg um 4 Uhr nachgewiesen. Die medianen 24-Stunden-Konzentrationen von Melatonin und Kortison waren in der Gruppe der Männer mit beeinträchtigter Kognition vergleichbar denen mit intakter Kognition.

($4,80 \pm 0,70$ pg/ml in der Gruppe kognitiv intakter Männer vs. $4,81 \pm 0,76$ pg/ml in der Gruppe kognitiv beeinträchtigter Männer; $p > 0,05$). Die Kortisonspiegel waren während der gesamten Nacht niedrig. Ihre Gipfelhöhe lag morgens gegen etwa 8 Uhr. Die medianen Kortisonspiegel wie auch die mittlere 24-Stunden Kortisonkonzentration waren in beiden Gruppen vergleichbar. *Red.* ◀

Waller KL, Mortensen EL, Avlund K, et al. 2016. Melatonin and cortisol profiles in late midlife and their association with age-related changes in cognition. *Nat Sci Sleep* 8:47-53.



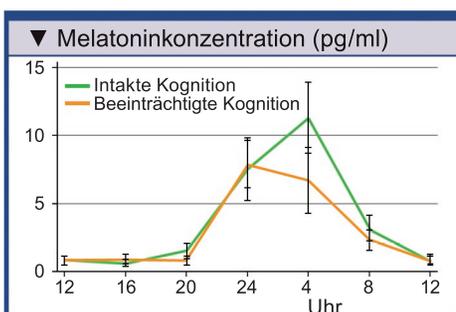
Melatonin- und Kortisonprofile in Verbindung mit altersbedingtem Kognitionsverlust

Bei älteren Menschen kommt es vermehrt zu Schlafunterbrechungen und damit verbunden zu einer Störung des zirkadianen Rhythmus. In früheren Untersuchungen war zwischen zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen und alterassozierten kognitiven Einbußen ein Zusammenhang festgestellt worden. Diesbezüglich sollten die 24-Stunden-Profile von Melatonin und Kortison im Vergleich zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei männlichen Probanden mittleren Alters untersucht werden.

Die Studienpopulation bestand aus 50 dänischen Männern mittleren Alters, die an einem klinisch neurowissenschaftlichen Projekt für gesundes Altern teilnahmen. Für die aktuelle Untersuchung wurden nur Teilnehmer aus-

gesucht, von denen Speichelproben zwischen Dezember 2010 und Dezember 2011 gesammelt worden waren. Die Auswahl beinhaltete 24 kognitiv voll funktionsfähige und 26 kognitiv beeinträchtigte Männer.

Bei allen Teilnehmern wurde ein deutlicher zirkadianer Rhythmus des Melatonins und des Kortisons im Speichel festgestellt. Der mediane nächtliche Melatoninanstieg um 4 Uhr war in der Gruppe mit kognitiv beeinträchtigten Männern signifikant niedriger als in der mit kognitiv intakten Männern ($-4,6$ pg/ml, $p = 0,006$; **Abb.**). Die mittlere 24-Stunden Melatoninkonzentration unterschied sich zwischen beiden Gruppen allerdings nicht signifikant





Anzeige

„Hyperlinks“ auf der eigenen Homepage: Welche rechtlichen Risiken gibt es?

Immer wieder ist es erforderlich, über das Marketing nachzudenken, insbesondere über die eigene Homepage, die ja so einfach nach sichtlichen Rechtsverstößen kontrolliert werden kann. Eine rechtliche Falle können Hyperlinks sein.

Die Homepage kann durch Hyperlinks für die Nutzer zu einer potenzierten Informationsquelle werden. Manche Betreiber, die sich scheuen, bestimmte Inhalte selbst zu konzipieren und einzustellen, hoffen, mit Hyperlinks gute Effekte zu erzielen. Dass Hyperlinks gesetzt werden können, ist rechtlich unbestritten. Gar nicht so eindeutig dagegen ist die Haftung des Betreibers für die Inhalte („Content“), auf die mit dem Hyperlink verwiesen wird. Die Empfehlungen sind unterschiedlich: Zwei Extreme stehen sich gegenüber, das völlige Abraten und das fast freizügige Setzen von Hyperlinks. Schon öfter war die Rede von wettbewerbsrechtlichen Abmahnungen der Homepagebetreiber und einer wirksamen Prophylaxe. Das Problem der wettbewerbsrechtlichen und sonstigen Verantwortlichkeit für Hy-

perlinks zu ignorieren, kann gravierende Folgen haben und teuer werden. Sie werden deshalb in diesem Artikel über die aktuelle Rechtslage informiert.

Rechtsslagen

Für Betreiber von Homepages bestimmt sich die „Haftung im Internet“ nach dem Telemediengesetz (TMG). Dabei sind die §§ 7 bis 10 TMG (www.gesetze-im-internet.de) maßgebend. In der Zwischenzeit gibt es seit gut 15 Jahren eine Fülle von Rechtsprechung zur „Haftung im Internet“, die sich jedoch gerade, was die Haftung für Links und Freizeichnungsmöglichkeiten angeht, teilweise widerspricht, jedenfalls keiner einheitlichen Linie folgt. „Haftung im Internet lässt sich vereinfacht in Haftung für eigene und für fremde Inhalte unterscheiden. Für eigene Inhalte haftet man nach § 7 Abs. 1 TMG nach den allgemeinen Gesetzen. Dies gilt auch für zu eigen gemachte Inhalte, das heißt für im Ausgangspunkt fremde Inhalte, die in die eigenen Aussagen dergestalt einbezogen werden, dass sie objektiv als eine Aussage des Einbeziehenden erscheinen. Die Haftung für fremde Inhalte ist durch die „HaftungsfILTER“ der §§ 8 bis 10 TMG zum Schutz bestimmter, eher auf einem technischen Kontakt zu fremden Informationen beruhenden Providertätigkeiten geprägt, die die Haftung nach den allgemeinen Vorschriften des Zivil- oder Strafrechts voraussetzen“ (Schmidl, IT-Recht von A-Z, 2. Auflage, Stichwort „Haftung im Internet“).

Für fremde Inhalte wird über Hyperlinks gehaftet

Dabei ist die Art der Datenübernahme, ihr Zweck und die konkre-

te Präsentation der fremden Inhalte durch den Übernehmenden, wie sie sich aus der Gesamtschau der Website für einen objektiveren Betrachter ergibt, entscheidend (Köhler/Arndt/Fetzer, Recht im Internet, 7. Auflage, Rdnr. 757). Im Zweifel ist von einer Haftung für Inhalte der „verlinkten“ Website auszugehen.

Was bedeutet haftungsbegründendes „zu Eigen machen“?

Das haftungsbegründende „zu Eigen machen“ fremder Inhalte bedeutet, dass der Anbieter sich mit der fremden Information identifiziert, also klar und deutlich zu verstehen gibt, dass er mit ihnen übereinstimmt (Leupold/Glossner, Münchener Anwaltshandbuch IT-Recht, 2. Auflage, Rdnr. 458). Entscheidende Kriterien für die Beantwortung der Frage, ob sich der Homepagebetreiber mit den beanstandeten Informationen identifiziert, sind demnach die Art der Datenübernahme, ihr Zweck und die konkrete Präsentation der Inhalte durch den Übernehmenden, wobei es hier auf die Gesamtschau des jeweiligen Angebots aus der Perspektive eines objektiven Betrachters ankommt (Leupold/Glossner, a. a. O. mit Hinweisen auf OLG Köln). Wann ein haftungsbegründendes „zu Eigen machen“ vorliegt, ist im Einzelfall kritisch zu beurteilen. Dabei kann anhand der Kriterien der Rechtsprechung dies vorher nicht sicher eingeschätzt werden.

Gibt es eine aktuelle gerichtliche Entscheidung dazu?

Ja, es gibt einen Beschluss des OLG Karlsruhe vom 24.01.2014 (Az.: 4 U 260/13). Dabei geht es um Folgendes: Einen Heilpraktiker, der in eigener Praxis Leistungen der Ohr-



Implantat-Akupunktur anbietet, trifft wettbewerbsrechtlich die volle Verantwortlichkeit für wettbewerbswidrige Äußerungen auf der Internetseite eines Forschungsverbandes zur Förderung der Ohr-Implantat-Akupunktur, sofern er auf seiner eigenen Internetseite einen Hyperlink zur Internetseite des Forschungsverbandes bereitstellt und den Inhalt der fremden Webseite zur eigenen Werbung einsetzt.

Kann man mit einem „Disclaimer“ die Haftung ausschließen?

Dies wird immer wieder diskutiert und die Frage gestellt, inwieweit durch Disclaimer („Haftungsausschluss“) rechtlich wirksam eine Haftungsfreistellung erreicht werden kann. „Der Versuch, durch einen allgemeinen Disclaimer eine Haftungsfreistellung zu erreichen, kann nicht gelingen. Ein Disclaimer kann nämlich überhaupt nur Wirkung erzielen, wenn er mit dem Verhalten und dem übrigen Internetauftritt eines Verwenders übereinstimmt. Ergibt sich aber aus dem Internetauftritt eine Beziehung zwischen Verwender des Disclaimers und dem Link, so kann der Disclaimer diese Beziehung gerade nicht konterkarieren und bleibt wirkungslos“ (Köhler/Arndt/Fetzer, a. a. O., Rdnr. 798).

Es ist also auch beim „Disclaimer“ eine Einzelfallbetrachtung erforderlich. Analysiert man Fachschrifftum und Rechtsprechung, sind offensichtlich „pauschale Freizeichnungen“ rechtlich unwirksam. Erforderlich ist eine exakte Formulierung, die eine Distanzierung vom Inhalt der „verlinkten“ Seite eindeutig erkennen lässt. Diese juristischen Vorgaben korrekt umgesetzt, fragt man sich, ob aus Marketinggesichtspunkten eine Verlinkung an sich überhaupt sinnvoll ist, wenn damit keine Rechtssicherheit besteht.

Gewaltverherrlichung: Wie würden Sie entscheiden?

Im Lehrbuch von Köhler pp. (Rdnr. 750, 805) wird ein instruktiver praktischer Fall angeführt: S. betreibt einen Online-Shop für Spielwaren. Sein Online-Shop enthält Links auf die Websites verschiedener Spielzeughersteller, unter anderem auch auf die eines Herstellers von Wasserpistolen. Die Websites hat er persönlich geprüft. Ein Jahr später wird er von der Zentrale zur Bekämpfung unlauteren Wettbewerbs abgemahnt, er habe einen Link zu gewaltverherrlichenden, jugendgefährdenden Websites gesetzt, um damit die von ihm angebotenen Wasserpistolen zu bewerben. Bei der Prüfung des Vorwurfs erkennt S., dass der Inhalt der Websites, auf die er verwiesen hatte, verändert wurde und nun tatsächlich gewaltverherrlichende Inhalte auf die verlinkten Websites eingestellt wurden.

Lässt man sich auf Hyperlinks ein, sollte man die verlinkten Seiten regelmäßig und engmaschig prüfen.

Was ist weiter passiert?

Dass der „Content“, auf den der Hyperlink von S. verweist, gegen § 4 Nr. 5 Jugendmedienschutz-Staatsvertrag verstößt, ist klar. Der Betreiber kann als Störer zumindest auf Unterlassung in Anspruch genommen werden, da er durch Setzen des Hyperlinks die Verbreitung des gewaltverherrlichenden „Content“ über seinen Internet-Auftritt erst ermöglicht und dadurch auch gefördert hat. Ob eine Haftung nach § 7 Abs. 1 TMG in Betracht kommt, hängt von den in diesem Artikel dargelegten Umständen ab. In Betracht kommen auch aus diesem Rechtsgrund Unterlassungs-, Informations- und Schadensersatzansprüche. Je nachdem, welche Inhalte der „Content“ enthält, auf denen der Hyperlink verweist, kann auch eine Strafbarkeit nach dem Strafgesetzbuch in Betracht kommen. Im Gesundheitswesen können die Ordnungswidrigkeiten



Dr. jur.
Frank A. Stebner
(Salzgitter).

nach § 15 Abs. 1 Heilmittelwerbegesetz (HWG) eine empfindliche Geldbuße bis zu 50.000,00 € zur Folge haben.

Was ist zu tun?

Prüfen Sie, ob Sie Hyperlinks für eine effektive Homepage wirklich benötigen. Letztlich muss jeder Betreiber dies selbst entscheiden. Nach Marketinggesichtspunkten zweifelhaft dürften Ansichten einer Kollegin sein, die meint, „keine Links vorzunehmen wäre, kurzum, das Ende des Internets! Ganze Geschäftszweige bauen nämlich genau darauf auf, dass man gezielt Links setzt.“ Entscheidet sich der Betreiber einer Homepage für das Setzen von Hyperlinks muss er sich über die rechtlichen Risiken im Klaren sein. Ein „Disclaimer“ könnte rechtswirksam allenfalls dann sein, wenn eine gezielte, unmissverständliche Distanzierung von den Inhalten, auf den der Hyperlink verweist, erfolgt. Doch dann ist wohl am Sinn von Hyperlinks zu zweifeln. Der bessere, sichere und vor allem vollständig zu kontrollierende Weg wäre damit, das, was man mit dem Hyperlink erreichen möchte, direkt in die eigene Homepage aufzunehmen. Es muss keinen großen Umfang haben, kann selbst übersichtlicher gestaltet werden und ist dann „aus einem Guss“. Die Internetnutzer freuen sich übrigens, wenn sie alle wesentlichen Informationen auf **einer** Seite finden. ◀

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

Heterogenität des Prostatakarzinoms

Chemotherapie für einen optimalen Therapieerfolg bei mCRPC

Um bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit den verfügbaren Therapiemöglichkeiten ein optimales Ansprechen und eine damit verbundene lange Überlebenszeit zu erzielen, ist es wichtig, dass diese zum richtigen Zeitpunkt eingesetzt werden. Das breite Spektrum der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen fordert vom behandelnden Arzt, für den Patienten individuell das richtige Therapieschema in der richtigen Sequenz auszuwählen. Dabei spielt die Chemotherapie mit Taxanen nach wie vor eine zentrale Rolle – zumal nicht alle Patienten auf die neuen endokrinen Therapien ansprechen. Auf einem Symposium im Rahmen des DGU-Kongresses in Leipzig bestätigten Experten die Chemotherapie als wichtigen Bestandteil in der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms und diskutierten über das Therapiemanagement bei mCRPC.

Heterogener Krankheitsverlauf kann Wirkung antiandrogener Therapien hemmen

Das metastasierte Prostatakarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Unter anderem existieren Androgenrezeptor (AR)-abhängige und AR-unabhängige Zellen [1], berichtete PD Dr. Frank König (Berlin). Aufgrund dieser Verschiedenheit sprechen auch nicht alle Patienten gleich gut auf die neuen antiandrogen wirkenden Therapien mit Abirateron und Enzalutamid an, die vor oder nach einer Docetaxel-Therapie eingesetzt werden können. Durch die Heterogenität der Erkrankung ist auch die Dauer des Ansprechens unterschiedlich. Ursache für das schlechte oder fehlende Ansprechen vieler Patienten auf die neuen antiandrogenen Therapien sind entweder eine primäre oder eine im Verlauf der Therapie erworbene sekundäre Resistenz gegen Substanzen, die im Bereich der Androgenrezeptor-Achse eingreifen. Diesbezüglich ist etwa ein Drittel der mCRPC-Patienten primär resistent [2]. Ein möglicher Grund hierfür ist das Vorliegen der konstitutiv aktiven AR-Splice-Variante AR-V7, der die Ligandenbindungsdomäne fehlt [3]. Bei AR-V7-positiven Patienten ist eine Chemotherapie angezeigt [4].

König verwies zudem auf Anzeichen möglicher Kreuzresistenzen beim Einsatz von Abirateron und Enzalutamid. Nach einer Therapie mit Abirateron sprechen die Patienten weniger gut auf eine nachfolgende Behandlung mit Enzalutamid an. Gleiches gilt bei umgekehrter Therapiesequenz [5]. Bevor sich der Allgemeinzustand deutlich verschlechtert und damit eine Chemotherapie nicht mehr möglich ist, sollten Patienten in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorbiologie und dem individuellen Risiko frühzeitig auf eine Chemotherapie umgestellt werden.

Klinische Parameter helfen bei der Therapiewahl

Das Prostatakarzinom ist ein chemosensitiver Tumor. Daher sollten Chemotherapien bei fortgeschrittener Erkrankung Teil der sequentiellen Therapie sein, sagte Dr. Stefan Machtens (Bergisch Gladbach). Speziell bei aggressiver Tumorbiologie und erhöhtem Proliferationsrisiko ist ihr frühzeitiger Einsatz von Vorteil. Aber auch bei tumorbedingten Beschwerden, einer hohen Tumormasse und viszerale Metastasen sollte eine frühzeitige Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Um einen Krankheitsprogress rechtzeitig zu erkennen und den Therapiewechsel einzuleiten, empfiehlt Machtens ein Therapiemonitoring in regelmäßigen Abständen etwa alle 3 bis 4 Monate. So kann die Therapiesequenz sehr gut optimiert werden – vorausgesetzt, der Patient wechselt bei Krankheitsprogression rechtzeitig auf eine neue Therapie, so lange er noch fit genug für die weitere Behandlung ist. Auch ältere Patienten ≥ 75 Jahre können von einer Chemotherapie profitieren [6, 7].

Die Reihenfolge der einzelnen Substanzen, die beim mCRPC eingesetzt werden, spielt im Praxisalltag eine wichtige Rolle, betonte Machtens. Es gibt derzeit jedoch keine Biomarker, mit denen die Voraussage gemacht werden kann, ob mCRPC-Patienten besser auf eine Chemotherapie mit Taxanen oder eine Hormontherapie ansprechen. Demzufolge muss die Wahl der Behandlung aufgrund der klinischen Symptomatik jedes einzelnen Patienten getroffen werden. Bei starken Schmerzen und viszerale Metastasen wird

eine primäre Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen. Nach deren Versagen steht Cabazitaxel als weitere wirksame Chemotherapie zur Verfügung.

Therapie mit Taxanen: Längeres Überleben, weniger Schmerzen und gute Lebensqualität bei guter Verträglichkeit

Docetaxel ist seit mehr als 10 Jahren ein Standard als Erstlinientherapie bei mCRPC-Patienten. Bereits in der Zulassungsstudie TAX327 hatten Patienten unter Docetaxel ein um 2,9 Monate längeres Gesamtüberleben als unter Mitoxantron [6]. Kommt es unter der Behandlung mit Docetaxel zum Progress, so kann die Taxan-Resistenz durch eine Weiterbehandlung mit Cabazitaxel überwunden werden. Das belegen die Ergebnisse der TROPIC-Studie, in der bei Patienten mit Krankheitsprogress unter Docetaxel bei einer Weiterbehandlung mit Cabazitaxel eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Mitoxantron von median 12,7 auf 15,1 Monate gezeigt wurde [8].

Den Stellenwert der Chemotherapie in der mCRPC-Behandlung mit Cabazitaxel als wirksame Therapieoption nach Docetaxel-Versagen bestätigt die nicht-interventionelle Studie QoLiTime. Patienten mit einem PSA-Abfall $\geq 50\%$ nach vier Zyklen Cabazitaxel profitierten besonders deutlich hinsichtlich Gesamtüberleben und Schmerzreduktion. Unabhängig vom PSA-Ansprechen war die Lebensqualität der Patienten unter Cabazitaxel nicht beeinträchtigt [9].

mk ◀

Quelle: Satellittensymposium „What's hot in mCRPC?“ am 29.09.2016 anlässlich des 68. DGU-Kongresses in Leipzig. Veranstalter: Sanofi-Aventis.

Literatur:

- [1] Beltran H, et al. 2011. Cancer Discovery 6: 487-495.
- [2] Rathkopf D, Scher HI. 2013. Cancer J 19: 43-49.
- [3] Sun J, et al. 2009. Am J Transl Res 2:148-162.
- [4] Antonarakis ES, et al. 2015. JAMA Oncol 1: 582-591.
- [5] Schrader AJ, et al. 2014. Eur Urol 65:30-36.
- [6] Tannock IF, et al. 2004. NEJM 351:1502-1512.
- [7] Anderson J, et al. 2006. BJU Int 99:269-273.
- [8] DeBono, JS, et al. 2010. Lancet 376:1147-1154.
- [9] Hammerer P, et al. 2016. Eur Urol Suppl, 15: e1-e1167, eV1-eV79.

Gesundheit des Mannes

Testosterondefizit als Risikomarker akzeptiert

Männer mit symptomatischem Testosterondefizit weisen einen schlechteren Gesundheitszustand auf als eugonadale Kontrollen: Sie leiden häufiger an Komorbiditäten. Unbehandelt resultiert eine erhöhte Mortalität. Dieses Risiko lässt sich durch eine angepasste Testosterontherapie signifikant reduzieren. Mit einem Gel kann die Dosistitration individuell anhand der Symptome vorgenommen werden. Mit der Besserung der Beschwerden steigt die Lebensqualität. Zwei aktuelle Studien belegen dabei die Sicherheit für die Prostata.

Beim International Congress on Men's Health in Berlin sprach sich Professor Michael Zitzmann (Münster) als Präsident engagiert dafür aus, einen Testosteronmangel ebenso wie Erektionsprobleme als Risikomarker einzustufen. Hypogonadale Männer haben häufiger Übergewicht, eine ungünstige Stoffwechsellaage (Blutglukose, Lipide), Insulinresistenz, ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom (MS) und Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2). Nicht immer gelingt es, die Grunderkrankung befriedigend zu therapieren, und oft führt auch der Rat zu gesunder Lebensführung und mehr körperlicher Aktivität nicht zum Ziel.

Deshalb haben sich Experten im Prag-Konsensus [1] dafür ausgesprochen, den Testosteronmangel bei symptomatischen Männern unabhängig von der Ätiologie auszugleichen – auch ein Testosterondefizit, das mit Übergewicht, Adipositas, MS oder DMT2 assoziiert ist.

Erhöhtes Sterberisiko durch Hormonausgleich normalisieren

Testosteron-Rezeptoren finden sich in fast allen Geweben. Ein Testosteronmangel wirkt sich deshalb nicht nur auf die Sexualfunktion aus, sondern auch auf verschiedene Endorgane, betonte Professor Claude Schulman (Brüssel). Niedrige Androgenspiegel sind per se als Prädiktor für erhöhte Gesamtmortalität (zweifach) einzustufen, erklärte der Urologe unter Verweis auf verschiedene Studien und eine Metaanalyse [2].

Individuelle Dosierung mit Testosteron-Gel

Für Prof. Hugh Jones (Sheffield/GB) ist es bei Komorbiditäten am wichtigsten, die Testos-

teronspiegel bis zur 3. Quartile der Norm zu titrieren, um Nebenwirkungen zu minimieren. Bei seinen Patienten (46 % DMT2, 33 % kardiovaskuläre Erkrankungen) überblickt er inzwischen 2 365 Patiententjahre. Dabei traten nur 20 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auf, entsprechend einer Rate von 8,8 Ereignissen pro tausend Patientent Jahren. Der Endokrinologe setzt bei der Testosterongabe in 85 Prozent der Fälle auf ein Gel, weil damit individuelle Hormonspiegel einfach zu titrieren sind. Die erste Hormonbestimmung nimmt er nach zweiwöchiger Therapie vor, mindestens zwei und höchstens vier Stunden nach der Applikation.

Dr. Paul Piette als Vertreter des Unternehmens BESINS sieht neben der flexiblen Dosierung die konstanten Testosteron-Blutwerte, die gute Hautverträglichkeit und die schnelle Möglichkeit des Absetzens als Vorteile des Testosteron-Gels Testogel®. Zudem sind Erythrocytosen erheblich seltener als bei Injektionen [3]: Der Anteil der Patienten mit einem Hämatokrit >50 % ist bei Injektionen höher als bei Anwendung von Gelen (67 % vs. 13 %). In Zukunft soll das Angebot noch um einen Dosierspender mit einem höher dosierten (1,62 %) Gel erweitert werden. Damit verbindet sich der Vorteil einer individuellen Dosierung mit dem Nutzen, dass ein geringeres Gel-Volumen auf die Haut aufgetragen werden muss.

Sicherheit an der Prostata

Die Sorge, durch die Hormontherapie Prostatakarzinome zu induzieren, ist nach Worten von Schulman inzwischen weitgehend zerstreut. Er verweist dabei auf eine Metaanalyse [4] und die aktuell publizierte RHYME-Studie [5] mit jeweils dreijähriger Testosteron-Therapie. Letztere weist eine vergleichbare Rate positiver Ergebnis-

se bei insgesamt 55 Verdachts-Biopsien wie bei Männern ohne Testosteron-Therapie aus (37,5 % vs. 37 %). Es fand sich auch kein Unterschied beim Prostata-spezifischen Antigen. Die Symptome einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) wurden nicht verschlechtert, wie anhand des International Prostate Symptom Score (IPPS) ermittelt wurde. Es zeigte sich sogar eine Verbesserung der irritativen Symptome.

Effizienz bei Sexualstörungen bestätigt

Gut belegt sind die signifikanten Effekte der Testosterontherapie bei allen Parametern der sexuellen Funktion – zuletzt im ersten Studienteil des „T-Trials“ [6]. Wie Prof. Marco Marcelli (Houston/USA) darlegte, verbesserten sich zudem im Gesamtkollektiv von knapp 800 hypogonadalen Männern die Sechs-Minuten-Gehstrecke und die Vitalität (FACIT-Fatigue-Skala, SF-36-Vital-Score). Dokumentiert wurde darüber hinaus eine verbesserte Stimmungslage. In der einjährigen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie erwies sich die Testosterongabe als sicher: Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich Prostata- und kardiovaskulären Ereignissen erhoben. ◀

Autorin: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Literatur:

- [1] Morgentaler A, et al. 2016. Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions. Mayo Clinic Proceedings 91:881-896.
 [2] Araujo A. 2011. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 96:3007-3019.
 [3] Pastuszak AW, et al. 2015. Comparison of the Effects of Testosterone Gels, Injections, and Pellets on Serum Hormones, Erythrocytosis, Lipids, and Prostate-Specific Antigen. J Sex Med 3:165-173.
 [4] Cui Y, et al. 2014. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 17:132-143.
 [5] Debruynne FM, et al. 2016. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. BJU Int. 2016 Jul 13. doi: 10.1111/bju.13578
 [6] Snyder PJ, et al. 2016. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. NEJM 374:611-624.

Quelle: PRISM International Congress on Men's Health, 04.-05. November 2016, Berlin.

Fortgeschrittenes Blasenkarzinom: Vorläufige Ergebnisse der Phase-I/II-Studie CheckMate-032

Daten aus der Studie CheckMate-032 zeigen eine objektive Ansprechrates von 38,5 % für die Kombinationstherapie von Nivolumab 1 mg/kg Körpergewicht und Ipilimumab 3 mg/kg Körpergewicht bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom. Im Rahmen dieser Open-Label-Studie werden bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) nach vorangegangener platinbasierter Chemotherapie zwei Dosierungsschemata der Kombinationstherapie mit Nivolumab (Opdivo®) plus Ipilimumab (Yervoy®) evaluiert. Die objektive Ansprechrates (primärer Endpunkt) betrug 38,5 % (95 %-KI: 20,2–59,4) in der Gruppe 1 (Nivolumab 1 mg/kg Körpergewicht plus Ipilimumab 3 mg/kg Körpergewicht, n=26) im Vergleich zu 26,0 % (95 %-KI: 17,9–35,5) bei umgekehrter Dosierung in Gruppe 2 (Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht plus Ipilimumab 1 mg/kg Körpergewicht, n=104).

Keine neuen Sicherheitshinweise für die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten

Die Inzidenz therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (UE, Grad 3-4) betrug 30,8 % in der Gruppe 1 und 31,7 % in der Gruppe 2. Therapiebedingte UE führten bei 7,7 % der Patienten in der Gruppe 1 zu einem Therapieabbruch und bei 13,5 % in der Gruppe 2.

„Für das mUC ist der Bedarf an neuen Therapieoptionen nach wie vor sehr hoch. Dies gilt insbesondere für Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit Progression nach einer Standard-Chemotherapie“, so Padmanee Sharma, Prüffärztin. „Wir haben zu Beginn des Jahres ermutigende Ergebnisse aus dieser Studie zur Monotherapie mit Nivolumab präsentiert und sehen jetzt vielversprechende Ergebnisse für eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten mit dieser häufigen Form des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms. Diese Resultate bestätigen die Notwendigkeit weiterer Studien zur Kombinationstherapie, um die Behandlungsergebnisse und das potenzielle Überleben von Patienten mit mUC bewerten zu können.“

Red. ◀

Nach Informationen von Bristol-Myers Squibb

10 Jahre Sorafenib – Bewährte Substanz in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Die Entwicklung zielgerichtet wirkender Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) wie Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus hat in den vergangenen Jahren zu deutlichen Verbesserungen in der Krebstherapie geführt. Die hohe Wirksamkeit und die Möglichkeit, TKIs sequentiell einzusetzen und damit Resistenzen zu überwinden, konnten die Prognose der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung deutlich verbessern. Die Substanz Sorafenib (Nexavar®) erhielt die erste EU-Zulassung in 2006 für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC), bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat, oder die für solche Therapien nicht geeignet sind. Außerdem ist Sorafenib seit 2014 Standardtherapie beim progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, differenzierten, radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom und ist auch zugelassen zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms.

Die Zulassung beim Nierenzellkarzinom basierte auf den Ergebnissen der randomisierten Phase-III-Studie TARGET. Sie zeigte, dass Sorafenib im Vergleich zu Placebo sowohl das mediane PFS (5,5 vs. 2,8 Monate; $p < 0,01$) als auch das mediane OS (17,8 vs. 14,3 Monate; $p = 0,029$) signifikant verlängern kann. „Nach der Zulassung wurde in den Folgejahren die Wirksamkeit von Sorafenib hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens in den ersten drei Therapielinien in weiteren Studien wie TIVO, AGILE, AXIS und GOLD immer wieder bestätigt“, berichtete

Prof. Markus Kuczyk (Hannover). Gleichzeitig wandelte sich aber das Therapiemfeld durch die Zulassung einer Reihe neuer Wirkstoffe sehr rasch, sodass mittlerweile beim fortgeschrittenen RCC neben TKI auch mTOR-Inhibitoren sowie jeweils ein Anti VEGF-Antikörper und Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung stehen. Die deutschen S3-Leitlinie und die der EAU nennen den Einsatz von Sorafenib in der Zweit- und Drittlinie, obwohl es auch für die Erstlinie zugelassen ist. Die gerade aktualisierte ESMO-Leitlinie empfiehlt Sorafenib denn auch als Option in der Erstlinie. Gleiches gilt für die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2016, die Sorafenib für ausgewählte Patienten in der Erstlinie empfehlen.

Die Frage der Sequenztherapie wurde in der randomisierten Phase-III-Studie SWITCH untersucht. Eine retrospektive, Hypothesengenerierende Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten über 65 Jahre unter der Sequenz Sorafenib-Sunitinib median 11,7 Monate länger lebten als unter der umgekehrten Sequenz (31,5 vs. 19,8 Monate, $p = 0,04$). „Welche Faktoren hierbei eine Rolle spielen, ist noch Gegenstand der Diskussion, aber die SWITCH-Daten bestätigen frühere Ergebnisse, die nahelegen, dass vor allem ältere Patienten von Sorafenib in der Erstlinie profitieren“, erläuterte Kuczyk.

Red. ◀

Quelle: Pressekonferenz „10 Jahre Nexavar - Pionier bei fortgeschrittenen onkologischen Entitäten“ am 14.10.2016 in Leipzig. Veranstalter: Bayer.

Post-hoc-Analyse der TERRAIN-Studie

Auch Weichteilmetastasen sprechen auf Enzalutamid an

Wichtigstes Ergebnis der TERRAIN-Studie ist die signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um knapp 10 Monate unter Enzalutamid im Vergleich zu Bicalutamid (15,7 Monate vs. 5,8 Monate, $p < 0,0001$). Darüber hinaus zeigt eine Post-hoc-Analyse der doppelblinden, randomisierten Phase-2-Studie bei 37 % der Patienten, die zu Studienbeginn Weichteilmetastasen aufwiesen (n=70), ein objektives Ansprechen, im Gegensatz zu nur 7 % der mit Bicalutamid behandelten Patienten (n=71; $p < 0,0001$). Enzalutamid war Bicalutamid zudem in allen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostata, FACT-P-Score) überlegen.

Red. ◀

Shore ND, et al. 2016. *Lancet Oncol* 17:153-163.

Bewegung und Sport bei Nierenkrebs: Neue Broschüre von Novartis

Studien zeigen, dass Sport und körperliche Aktivität die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität von Krebspatienten verbessern. Krebskranke profitieren von einem individuell angepassten Trainingsprogramm. Mit der Broschüre „Bewegung & Sport bei Nierenkrebs“ unterstützt Novartis Oncology Nierenkrebs-Patienten während und nach der medizinischen Therapie, mehr Bewegung in den Alltag zu integrieren. Die 84-seitige Broschüre enthält nützliche Bewegungsempfehlungen sowie Tipps für Kraft- und Ausdauertraining. Berücksichtigt werden dabei individuelle Problemstellungen einer Nierenkrebserkrankung wie verschiedene Therapiestadien, etwaige Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie oder die Bildung von Metastasen. Die Broschüre wurde auf der Basis neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse in Zusammenarbeit mit den Experten PD Dr. Freerk Baumann und Anika Giesen vom Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin

der Deutschen Sporthochschule Köln, sowie Berit Eberhardt von der Patientenorganisation Lebenshaus e.V., entwickelt.

Übergeordnetes Ziel der Broschüre ist die Hilfe zur Selbsthilfe, um die Lebensqualität von Nierenkrebspatienten zu verbessern und zu stabilisieren. Körperliche Aktivität und Sport können mit unterschiedlicher Zielsetzung praktiziert werden. Gängige Formen sind Ausdauer-, Kraft-, Koordinations- oder Sensomotoriktraining. Die Bewegungsempfehlungen richten sich stets nach den einzelnen Therapiestadien, da die Belastungsfähigkeit nach der Operation, während der medikamentösen Therapie oder in der Rehabilitation sehr unterschiedlich ausfällt. *Red. ◀*

Kostenloser Download oder Bestellung unter www.leben-mit-nierenkrebs.de

Quelle: Novartis Pharma GmbH



Liebe Leser!
**Wir wünschen Ihnen fröhliche
Weihnachtstage und für das
neue Jahr Gesundheit, viele
glückliche Momente und
Erfolg!**

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
Dr. med. Ulrike Hohenfellner
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 Zugor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten 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

Anzeige