

urologen.info

Ausgabe 5 • Oktober 2016 • 14. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Andrologie

De-novo-Androgensynthese in Hoden, Nebennieren und Prostata

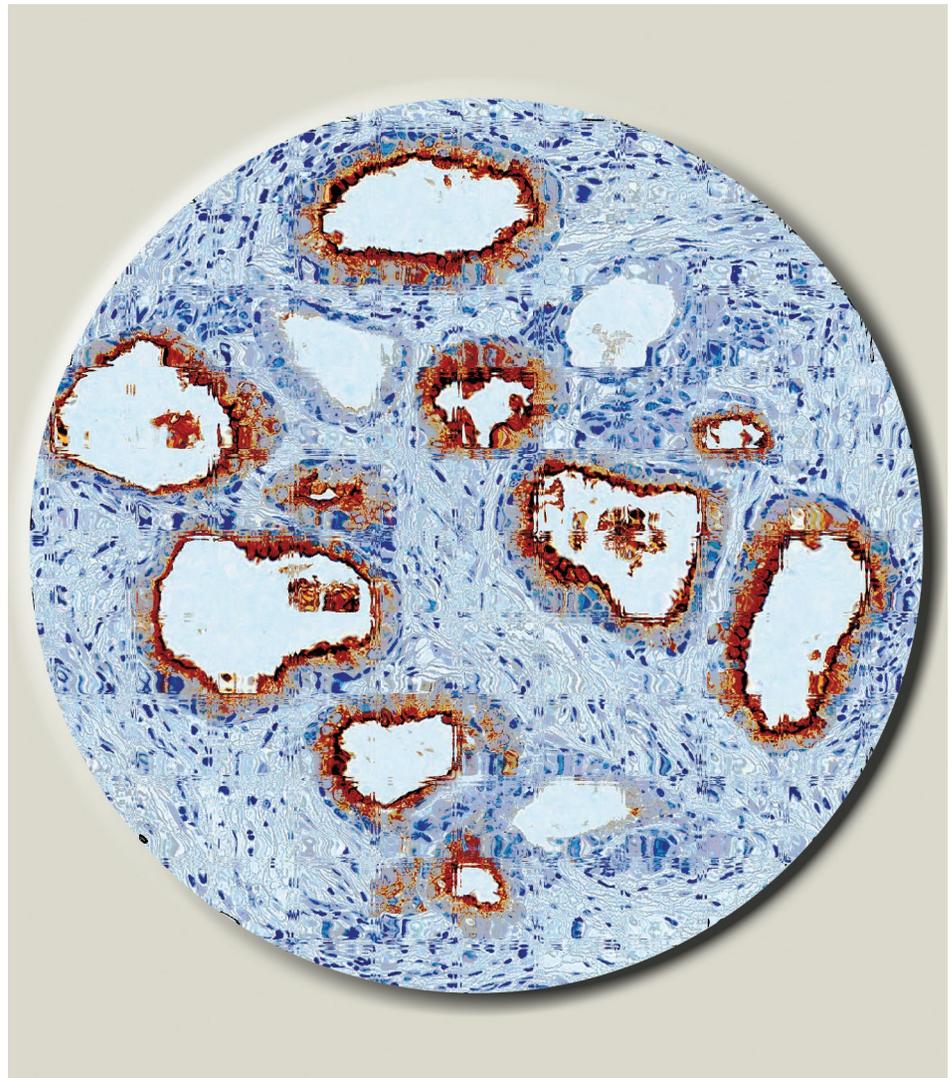
Hormoneller Parameter für „gesundes Altern“ bei Männern

Uro-Onkologie

Wilms-Tumor – Nierenkrebs bei Kindern

CRPC: Cabozantinib vs. Prednison bei mehrfach vorbehandelten Patienten

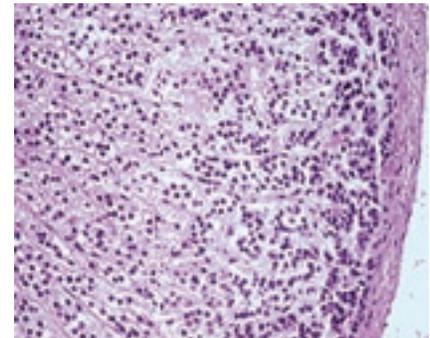
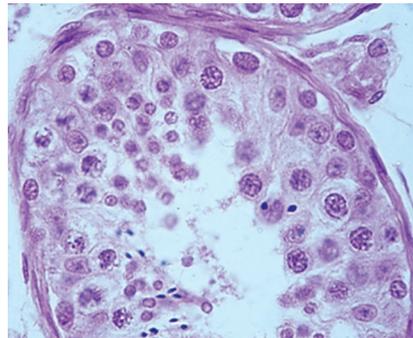
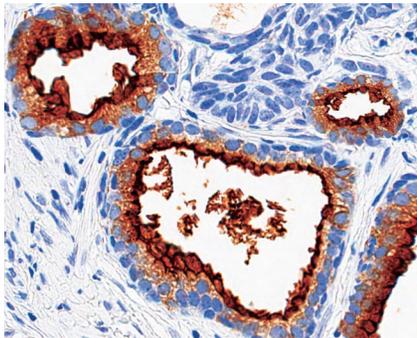
Nierenzellkarzinom: Onkologische Ergebnisse bei zufällig entdeckten T3a-Tumoren



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

NEBIDO® MACHT
DEN UNTERSCHIED

Anzeige



URO-ONKOLOGIE

156-163 Prostatakarzinom (PCa)

Langfristige krankheitsspezifische Mortalität bei lokalisiertem Niedrigrisiko-Tumor

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

Cabozantinib versus Prednison bei mehrfach vorbehandelten Patienten: COMET-1

Intermediär- und Hochrisiko-Prostatakrebs

Wie nützlich sind Risiko-Scores für die Entscheidungsfindung nach radikaler Prostatektomie?

Radikale Prostatektomie

Verbessern ultrasensitive PSA-Bestimmungen die langfristige Prädiktion biochemischer Rezidive?

Radikale Prostatektomie

Gleason Score an positiven Schnitträndern für biochemisches Rezidivrisiko bedeutsam?

Nierenzellkarzinom

Onkologische Ergebnisse bei zufällig entdeckten T3a-Tumoren nach partieller Nephrektomie

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Von-Hippel-Lindau-Mutationsstatus und programmierter Zelltod-Ligand 1-Expression

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Klinische Aktivität von Sunitinib bei Rechallenge-Verabreichung

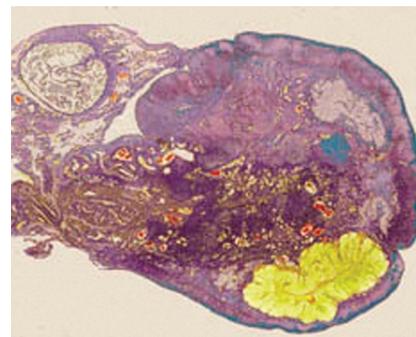
Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Erstlinien-Therapie mit Sunitinib vs. Pazopanib

Wilms-Tumor – Nierenkrebs bei Kindern

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Zeitspanne mit Active Surveillance vor Einleitung der systemischen Therapie



ANDROLOGIE

- 150-155** Integrierter hormoneller Parameter für „gesundes Altern“ bei Männern
De-novo-Androgensynthese in Hoden, Nebennieren und Prostata

MEDIZINRECHT

- 164-165** Arztbewertungsportale Update 2016

UROLOGIE

- 166-167** Strukturierte operative Ausbildung in der roboterassistierten Urologie
DGU-Kongress:
Leitlinienprogramm Onkologie veröffentlicht S3-Leitlinie zum Harnblasenkrebs
Alexander-von-Lichtenberg-Preis 2016

Mit Recht an Ihrer Seite

- 168-169** Die gemeinsame Wohnung einer nichtehelichen Lebensgemeinschaft

Pharmaforum / Meldungen

- 170-171** mCRPC: Mit Enzalutamid deutlicher PSA-Abfall
Forschungspreis Prostatakarzinom 2016 verliehen
Atezolizumab beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom
Innovativer Schnelltest findet HPV-bedingte Karzinome

Impressum

171

Anzeige

Integrierter hormoneller Parameter für „gesundes Altern“ bei Männern

Bei der Erforschung des gesunden Alterns lag der Schwerpunkt in den vergangenen 25 Jahren insbesondere auf altersassoziierten hormonalen Veränderungen. Insbesondere der Abfall des Spiegels an freiem Testosteron im Blut war bei Männern mit altersabhängigen klinischen Beschwerden wie Gebrechlichkeit, erektiler Dysfunktion oder Depressionen in Verbindung gebracht worden. Die Prävalenz des Late-onset-Hypogonadismus (LOH) wurde in der European Male Aging Study für den weiten Altersbereich von 40 bis 79 Jahren mit 2,1 % ermittelt. Andererseits wurde in letzter Zeit auch die Bedeutung erniedrigter Spiegel an Dehydroepiandrosteron (DHEA), Estradiol und Progesteron für das psychologische, sexuelle und physische Leistungsvermögen erkannt. Aktuell ist Testosteron bei LOH aber das einzige Zielhormon für therapeutische Intervention bei Hormondefizienz. In einer aktuellen Studie sollte ein sensitiver vereinheitlichter hormoneller Indikator für gesundes Altern bei Männern identifiziert werden, um damit sich anbahnende gesundheitliche Beeinträchtigungen noch vor der symptomatischen Manifestation erkennen zu können.

An der Studie waren 272 Männer zwischen 45 und 75 Jahren beteiligt, die sich selbst als gesund einschätzten. Mit ihnen wurden psychometrische Daten erhoben, und sie gaben Speichelproben für Hormonanalysen ab. Die depressive Symptomatik wurde anhand der Allgemeinen Depressionsskala-Langform 2 (ADS-L2). Chronische Belastung wurde mit dem Trier Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (Version 2, Kurzform) erfasst. Ihren gefühlten Gesundheitszustand vermittelten die Patienten mit dem General Health Questionnaire,

der Kurzform-36 (SF-36) und der Aging Males' Symptoms (AMS)-Skala.

Zunächst wurde eine Hauptkomponentenanalyse mit zehn Speichelanalyten durchgeführt (Testosteron, DHEA, Estradiol, Progesteron, Melatonin, Kortison, Alpha-Amylase, C-reaktives Protein, Interleukin-6 und Immunglobulin A). Um die vier Sexualsteroid Testosteron, DHEA, Estradiol und Progesteron durch eine einzelne Messgröße mit der höchsten Varianz angeben zu können, wurde eine Hauptkomponentenanalyse mit einem Faktor unter Verwendung nur der vier Se-

Die jährliche Absenkung des DSH, d.h. die durchschnittliche Änderungsrate der degressiven Steroidhormonspiegel, bietet sich als zukunfts-trächtiger Parameter für die aktive Überwachung eines gesunden Alterns bei Männern an. Bei derartiger laborchemischer Begleitung des Alterungsprozesses bestehen günstige Aussichten die endokrine Balance durch eventuelle psychologische Interventionen, Lebensstilpassungen und Hormonsubstitution aufrechterhalten zu können.

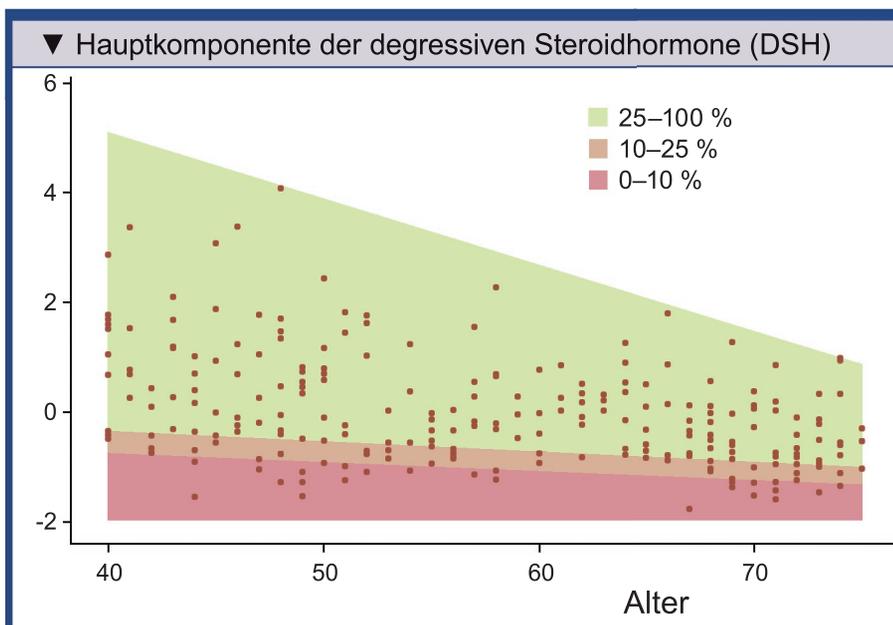
xualsteroiden durchgeführt. Daraus resultierte die Hauptkomponente der degressiven Steroidhormone (DSH).

Die Korrelationen nullter Ordnung zwischen Alter und Sexualsteroiden im Speichel hatten durchweg ein negatives Vorzeichen. Für Testosteron, DHEA, Estradiol und Progesteron wurde eine mittlere jährliche Abnahme von 1,18 %, 3,52 %, 1,18 % bzw. 1,68 % errechnet. Die DSH reduzierte sich im Jahr um ungefähr 0,042 Einheiten (**Abb.**). Darin spiegelt sich die mittlere Änderungsrate der degressiven Steroidhormonspiegel wider.

Moderierende Effekte auf die Beziehung zwischen Alter und DSH wurden mittels zwei Regressionstechniken analysiert. Anhand der Kleinste-Quadrate-Regression wurde eine signifikante Assoziation zwischen Alter und DSH für depressive Symptome, chronische Belastung und die gefühlte allgemeine Gesundheit ermittelt. Bei robuster Regression ergaben sich im Wesentlichen die gleichen signifikanten Assoziationen.

Die mittlere Änderungsrate der DSH von 0,042 Einheiten stieg bei der Erhöhung um eine Standardabweichung auf der ADS-L2 auf 0,053 Einheiten an. Analog war es für chronische Belastung ein Anstieg auf 0,056 Einheiten und bei der Allgemeingesundheit eine Erniedrigung auf 0,028 Einheiten. *Red.* ◀

Walther A, Philipp M, Niclò Lozza N, Ehler U, 2016. The rate of change in declining steroid hormones: a new parameter of healthy aging in men? *Oncotarget* Aug 31. doi: 10.18632/oncotarget.11752. [Epub ahead of print].



Anzeige

De-novo-Androgensynthese in Hoden, Nebennieren und Prostata

Testosteron sowie die Nebennierenrindenhormone Dehydroepiandrosteron (DHEA) bzw. dessen Sulfat (DHEA-S) und Androstendion sind beim Mann die hauptsächlichen im Blutkreislauf befindlichen Androgene. Zur De-novo-Synthese dieser C19-Steroide verfügen die Leydig-Zellen der Hoden und die Zona-reticularis-Zellen jeweils über die notwendige Ausstattung mit steroidogenen Enzymen. Darüber hinaus exprimiert auch die Prostata (normal, hyperplastisch und maligne) vielfach die für eine De-novo-Synthese von Androgenen erforderlichen Enzyme. Aus dem Nachweis des enzymatischen Instrumentariums lässt sich jedoch nicht ableiten, unter welchen Voraussetzungen eine klinisch relevante Testosteronsynthese in der Prostata stattfindet.

Zentral gesteuerte Testosteron-Synthese in den Hoden

Das in den Leydig-Zellen der Hoden synthetisierte Testosteron ist in zahlreichen Organen/Geweben der physiologische hochaffine Ligand des Androgenrezeptors. Etwa 90 % des im Blut befindlichen Sexualsteroids ist testikulären Ursprungs. Als Ausgangssubstanz für die Biosynthese aller Steroidhormone wird das Cholesterin herangezogen. In einem ersten Schritt erfolgt generell die oxidative Spaltung der Cholesterin-Seitenkette. Diese Reaktion wird durch eine Cholesterin-Monooxygenase dem „cholesterol side chain cleavage enzyme“ (CYP11A1) katalysiert. Das dabei entstandene Pregnenolon ist ein Progestagen (C21-Steroid) und Ausgangssubstanz für Mineralokortikoide (C21), Glukokortikoide (C21) und Androgene (C19). Von letzteren sind wiederum Androstendion und Testosteron die Ausgangsprodukte für Estron bzw. Estradiol.

Die Bildung von Testosteron aus Pregnenolon erfolgt über vier Reaktionsschritte, an denen drei Enzyme beteiligt sind (Abb. 1). Unter der katalytischen Wirkung von CYP17A1 wird Dehydroepiandrosteron (DHEA) gebildet. Zuerst wird das Pregnenolon am Kohlenstoffatom 17 hydroxyliert und nachfolgend eine Acetatgruppe abgespalten. Das äußerst schwache Androgen DHEA wird in den Leydig-Zellen,

die reichlich zwei 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen (HSD3B1/2) exprimieren, rasch in Androstendion umgewandelt. Dabei wird die 3 β -Hydroxygruppe zum Keton oxidiert und die Doppelbindung im Steroidgerüst umgelagert ($\Delta^5 \rightarrow \Delta^4$ -Isomerisierung).

Sowohl beim Mann als auch bei der Frau wird die Konzentration der wirksamen Sexualsteroiden durch 17 β -HSD-Isomere kontrolliert. In den Hoden ist es insbesondere die 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 3 (HSD17B3), durch die die Umwandlung von Androstendion in Testosteron katalysiert wird.

Die Reduktion des Testosterons mittels einer 5 α -Reduktase zu 5 α -Dihydrotestosteron (5 α -DHT) ist in den Hoden nur sehr schwach ausgeprägt, so dass auch nur eine sehr geringe Menge an 5 α -DHT in die Zirkulation ausgeschleust wird.

Die Steuerung der testikulären Androgenproduktion erfolgt vom Hypothalamus aus. In diesem Teil des Mittelhirns liegen verstreute Kerngebiete, in denen das Dekapeptid Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) produziert wird. Sie bilden als integriertes Steuerzentrum den GnRH-Pulsgenerator, aus dem das Releasing-Hormon in diskreten Sekretionsschüben freigesetzt wird. Über hypophysäre gonadotrope Hormone erfolgt dann auf der gonadotropen Achse (Hypothalamus-Hypophyse-Hoden) die Stimulierung der Testosteronsynthese. An der Rückkop-

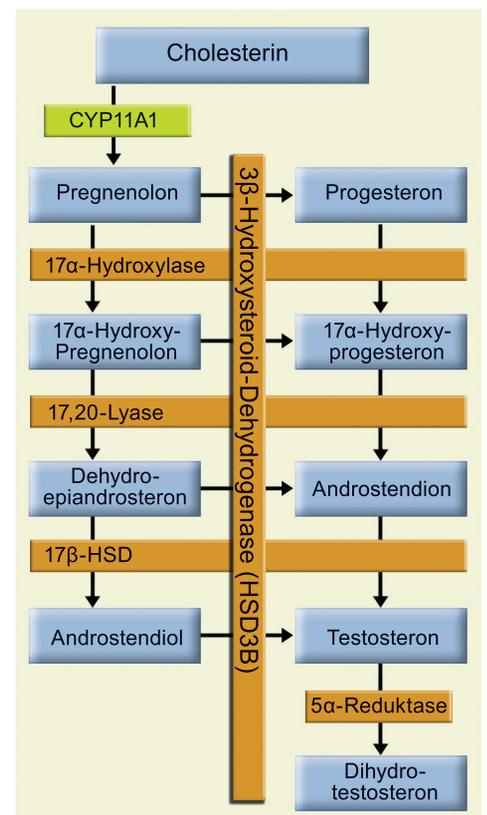


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Testosteronsynthese unter Berücksichtigung aller Reaktionsschritte einer De-novo-Androgensynthese. Ausgangsmaterial ist Cholesterin, dessen Seitenkette in einem ersten Schritt mittels CYP11A1 gespalten wird. 17 α -Hydroxylase- und 17,20-Lyase-Funktionen sind im CYP17A1 vereint. Es katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon in DHEA. Mittels HSD3B wird DHEA in Androstendion umgewandelt. Vom Androstendion aus führt der Syntheseweg mittels einer 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17 β -HSD) zum Testosteron.

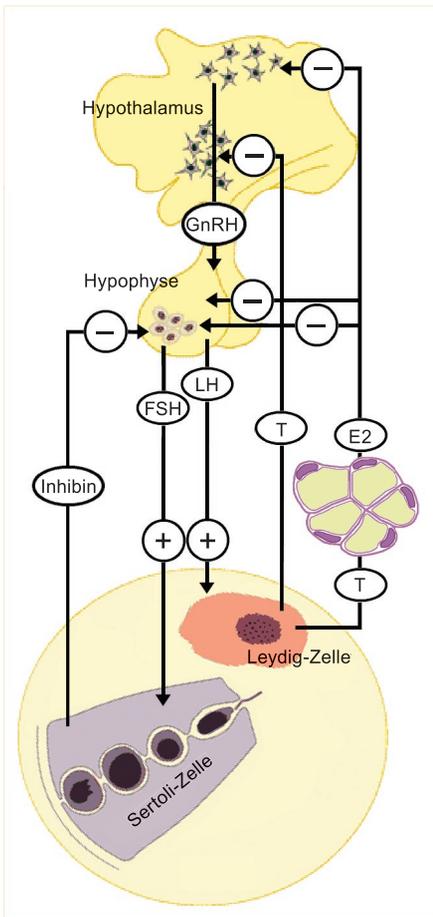


Abb. 2: Parallele Feedback-Wege auf der hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse: Testosteron reguliert sowohl auf der hypophysären als auch auf der hypothalamischen Ebene die LH-Freisetzung herunter. Auch Estradiol, das jedoch zum größten Teil nicht den Hoden, sondern dem Fettgewebe entstammt, wirkt inhibierend auf die LH-Freisetzung auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene.

pelung über Feedback-Mechanismen ist neben Testosteron auch das hauptsächlich im Fettgewebe aus Testosteron gebildete Estradiol beteiligt. Beide Feedback-Signale wirken im Hypothalamus und in der Hypophyse supprimierend auf die Gonadotropinfreisetzung (**Abb. 2**).

Im Blutkreislauf wird die C19-Ebene von adrenalen Androgenen dominiert

Adrenale Androgene entstammen der Zona reticularis, die als innere Nebennierenrinden-Sphäre dem Nebennierenmark aufliegt. Zur Steroidsynthese aus Cholesterin verfügt die Nebennierenrinde über das Steroidogenic Acute Regulatory (StAR)-

Protein, mit dessen Hilfe der Transport des Cholesterins von der äußeren zur inneren Mitochondrienmembran bewerkstelligt wird. Dort erfolgt mit Hilfe von CYP11A1 die Spaltung der Cholesterin-Seitenkette, bei der Pregnenolon entsteht. Die sich anschließende Androgen-Reaktionskaskade kann prinzipiell den direkten Δ^5 -Weg zu DHEA oder über Progesteron den Δ^4 -Weg zu Androstendion einschlagen (**Abb. 1**). Für die 17α -Hydroxylierung hat CYP17A1 vergleichbare Affinität zu Pregnenolon und Progesteron. Aber die sich anschließende 17,20-Lyase-Reaktion entwickelt eine ca. 50-fach höhere Aktivität auf dem Δ^5 -Weg zu DHEA [**1**]. Das meiste DHEA wird in der Zona reticularis mit Hilfe der reichlich exprimierten Sulfotransferase SULT2A1 in die Sulfatform (DHEA-S) überführt.

Die Zona reticularis ähnelt der fetalen Nebenniere und produziert wie diese eine beträchtliche Menge an DHEA-S. Dieses dient in der Plazenta als Vorläufer für die hohe Syntheserate an Estriol während der Schwangerschaft. Beim Mann erreicht die DHEA/DHEA-S-Produktion ihren Höchststand in der dritten Lebensdekade, um dann unter anderem aufgrund der Zona-reticularis-Involution allmählich abzunehmen. Für das massi-

ve Auftreten von DHEA/DHEA-S in der Zirkulation während des Erwachsenenlebens gibt es allerdings keine stichhaltige Erkenntnis, auch wenn in einem Übersichtsartikel aus einer Vielzahl klinischer und vorklinischer Studien eine Reihe pleiotroper Effekte des Hormons herausgestellt wurde [**2**].

Dehydroepiandrosteron wie auch seine sulfatierte Form (DHEA-S) sind nominell Androgene, ohne jedoch nennenswerte androgene Eigenschaften zu besitzen. Vielfach werden sie als Prohormone bezeichnet, aber nur ein verschwindend kleiner Anteil wird in aktive Sexualsteroiden umgewandelt – beim Mann vorwiegend in Estrogene, bei der Frau in Androgene.

In der Nebennierenrinde werden auch Androstendion und geringe Mengen weiterer C19-Steroide direkt produziert und ins Blut abgegeben. Die Nebennieren tragen ungefähr die Hälfte des im Blut befindlichen Androstendions bei und liefern ca. 10 % des Serum-Testosterons. Beim erwachsenen Mann wird das Androstendion primär in den Hoden gebildet. Dort wird es aber direkt weiter zu Testosteron metabolisiert. Das ist in den Nebennieren nur in sehr eingeschränktem Umfang möglich. Die in den Leydig-Zellen aktive 17β -Hydroxysteroid-Dehydroge-

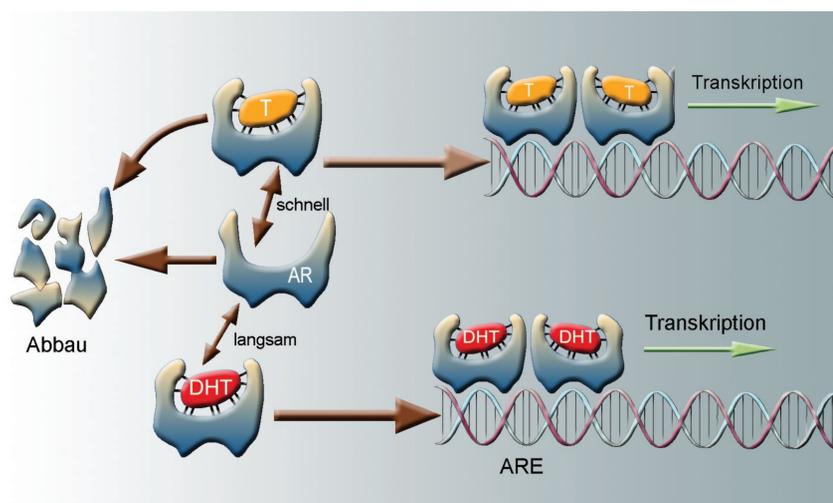


Abb. 3: Der Androgenrezeptor (AR) wird durch verschiedene Liganden in unterschiedlichem Umfang stabilisiert. Testosteron (T) und Dihydrotestosteron (DHT) haben etwa gleich große Affinitäten zum AR. Doch die Geschwindigkeit der Assoziation und Dissoziation sind beim T ca. dreimal höher als beim DHT. Durch die größere Wechselrate kann T den AR nicht optimal stabilisieren. Hierdurch ist der AR zudem anfälliger gegenüber Proteasen und wird rascher abgebaut. ARE = Androgen-Responseelement.

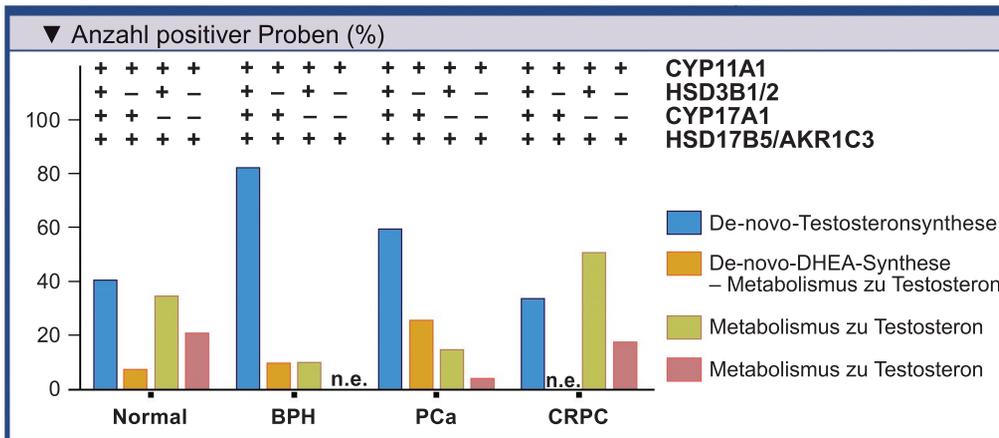


Abb. 4: Qualitative Erfassung koexprimierter steroidogener Schlüsselenzyme (CYP11A1, HSD3B1/2, CYP17A1 und HSD17B5 syn. AKR1C3). Eine De-novo-Testosteronsynthese in normaler Prostata, in BPH, in Prostatakrebs und CRPC in 40 %, 82 %, 59 % bzw. 34 % der Gewebeproben möglich. Proben mit fehlender HSD3B1/2 sind zwar zur De-novo-DHEA-Synthese in der Lage, können dieses aber nicht weiter zu Testosteron metabolisieren. Insbesondere normale Prostata und CRPC weisen vermehrt eine Enzymausstattung auf, die für den Metabolismus adrenaler Androgene zu Testosteron erforderlich ist. n.e. = nicht entdeckt, nach Sakai M, et al. (2016).

nase Typ 3 (HSD17B3) fehlt in den Nebennieren. Stattdessen exprimieren diese 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 5, die auch als Aldoketoreduktase AKR1C3 bezeichnet wird. Die katalytische Potenz des AKR1C3 bei der Umwandlung von Androstendion in Testosteron ist gering. Das spiegelt sich in der geringen Menge an direkt in den Nebennieren produzierten Testosterons wider.

Androgenmetabolismus in normaler Prostata, BPH, PCa und CRPC

Im Mittelpunkt des Androgenmetabolismus in der normalen und hyperplastischen Prostata wie auch bei (noch) nicht mit Androgen deprivation behandeltem Prostatakrebs (PCa) steht die Verstoffwechslung des über das Blut angelieferten Testosterons. Unter dem katalytischen Einfluss einer 5α-Reduktase (SRD5A) entsteht 5α-Dihydrotestosteron (5α-DHT). In der normalen (nicht malignen) Prostata ist hierbei in erster Linie die 5α-Reduktase vom Typ 2 (SRD5A2) aktiv. Als das gegenüber Testosteron wesentlich stärkere Androgen aktiviert vorwiegend 5α-DHT den Androgenrezeptor (AR) in der Prostata zur Transkription androgenabhängiger Gene. Es ist für die Entwicklung, die Funktion und die Pathologie der Prostata essenziell.

Warum ist 5α-DHT ein so viel potenteres Androgen als Testosteron? Zumeist wird das mit unterschiedlicher Affinität zum AR begründet. Dem ist aber nicht so, denn die Affinität zum AR ist etwa gleich groß. Entscheidend ist, dass das 5α-DHT deutlich länger als das Testosteron an der Ligandenbindungsdomäne des AR verweilt. Die Geschwindigkeitskonstanten von Bildung und Zerfall des Ligand-Rezeptorkomplexes unterscheiden sich erheblich, so dass Testosteron deutlich früher wieder abdissoziiert als 5α-DHT. Die jeweiligen Quotienten der Geschwindigkeitskonstanten, die Affinitätskonstanten, sind hingegen ziemlich ähnlich. Ein Testosteronmolekül kann daher in der Zeit, in der ein 5α-DHT-Molekül kontinuierlich an einen AR gekoppelt ist, mehrmals seinen Bindungspartner wechseln.

Dass hieraus ein großer Wirkunterschied resultiert, ist auf den Wirkmechanismus zurückzuführen. Die durch das Androgen aktivierten Androgenrezeptoren sind Transkriptionsfaktoren, die im Rahmen eines komplexen Transkriptionsapparates die Expression Androgen-abhängiger Gene beeinflussen. Der Aufbau eines solchen Transkriptionsapparates und der Vorgang der Transkription selbst können bei einer höheren Stabilität des Androgen-Androgenrezeptorkomplexes effektiver bewerkstelligt werden.

Zudem ist der Androgenrezeptor in einem stabilen Komplex besser vor der Proteolyse geschützt (Abb. 3).

In einer umfassenden Untersuchung wurde von Sakai et al. (2016) in humanen Gewebeproben aus normaler und hyperplastischer Prostata sowie unbehandeltem PCa und CRPC die Genexpression der Schlüsselenzyme bei der De-novo-Steroidbiosynthese und dem Androgenmetabolismus analysiert [3]. In allen Gewebeproben wurden das Translokatorprotein (TSPO) und das Steroidogenic Acute Regulatory (StAR) exprimiert, die aufgrund ihrer Funktion, Cholesterin zur inneren Membran von Mitochondrien zu transportieren, auf das Potenzial zur De-novo-Synthese von Steroidhormonen hindeuten. Ferner wird durchweg Cholesterin-Monooxygenase (CYP11A1) exprimiert, mit deren Hilfe aus Cholesterin durch Spaltung der Seitenkette das Pregnenolon entsteht. Die jeweilige Rate an Proben in denen die Schlüsselenzyme der Androgensynthese (CYP11A1, HSD3B1/2, CYP17A1 und HSD17B5/AKR1C3) exprimiert waren, geht aus der **Abbildung 4** hervor: Danach hatte jeweils eine Mehrheit der Gewebeproben aus BPH und PCa das notwendige Enzymrepertoire zur De-novo-Synthese von Testosteron. Daraus lässt sich allerdings nicht entnehmen, inwieweit eine De-novo-Synthese von Androgenen in den verschiedenen Gewebetypen der Prostata bei intakter Hodenfunktion klinisch relevant sein kann. In Proben mit fehlender HSD3B-Expression ist zwar die De-novo-Synthese von DHEA möglich, das dann aber nicht in Androstendion und weiter in Testosteron überführt werden kann. Auch ohne HSD3B und/oder CYP17A1 können adrenale Androgene in der Prostata in Testosteron umgewandelt werden.

Parallel zu Prostatagewebe untersuchten Sakai et al. (2016) auch die Genexpression der steroidogenen Enzyme in kultivierten Prostatazellen. Hierzu dienten etablierte Zelllinien aus normalem Prostataepithel, Stroma, BPH sowie androgenabhängigem und androgenunabhängigem Prostatakrebs. Das zur Bildung von An-

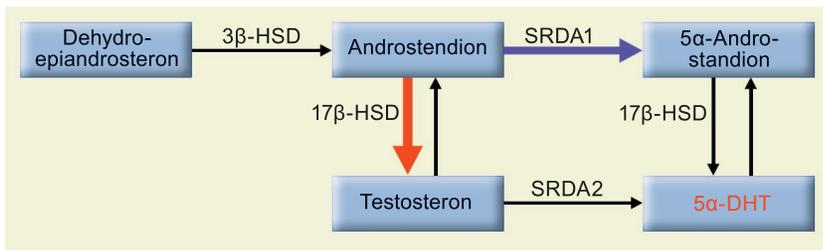


Abb. 5: Alternativer Reaktionsweg („Hintertürchen“) vom adrenalen DHEA zu 5 α -DHT in kastrationsresistentem Prostatakrebs: DHEA wird durch 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 β HSD) in Androstendion umgewandelt (roter Pfeil) und konventionell durch 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17 β HSD) weiter in Testosteron überführt, dass dann durch die 5 α -Reduktase vom Typ 2 (SRDA2) zu 5 α -DHT reduziert wird. Bei dem alternativen Reaktionsweg dient Androstendion als Substrat für die 5 α -Reduktase vom Typ 1 (SRDA1) und wird in 5 α -Androstandion (blauer Pfeil) umgewandelt, Aus dieser Steroidverbindung wird durch katalytische Einwirkung von 17 β HSD unter Umgehung von Testosteron direkt 5 α -DHT.

drogenen aus Pregnenolon erforderliche CYP17A1 wurde in keiner der untersuchten Zelllinien nachgewiesen. Ohne dessen 17-Hydroxylase- und 17,20-Lyase-Eigenschaften kann Pregnenolon nicht in DHEA überführt werden. Zudem fehlte in sämtlichen Zelllinien auch das Enzym 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (HSD3B) das aus den Nebennieren angeliefertes DHEA in Androstendion umwandeln könnte [3].

Auch wenn im Prostatagewebe die erforderlichen Enzyme für eine De-novo-Synthese von Testosteron oder für die Umwandlung adrenaler Androgene in Testosteron exprimiert werden können, hat eine prostatistische Androgensynthese bei intakter Hodenfunktion und normalem Serum-Testosteronspiegel keine klinische Relevanz. Erst bei Behandlung eines PCa mit Androgendeprivationstherapie und im kastrationsresistenten PCa spielen intraprostatistisch synthetisierte androgene Liganden bei der Reaktivierung des Androgenrezeptors eine wichtige Rolle.

In einer grundlegenden Untersuchung identifizierten Stanbrough et al. (2006) zahlreiche Gene, die im CRPC in erhöhtem Maße exprimiert werden [4]. Als Untersuchungsmaterial dienten dabei 33 Knochenbiopsien mit weitgehender Verdrängung des Knochenmarks durch Tumorgewebe. Neben einer Reihe von Genen, die mit einer aggressiven Tumorbologie im Zusammenhang stehen, waren insbesondere auch Gene von Enzymen, die den Androgenmetabolismus regulieren, erhöht exprimiert. Die 1,8, 5,3 bzw. 2,1-fache Ex-

pression von 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (HSD3B2), 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 5 (HSD17B5, synonym. AKR1C3) und 5 α -Reduktase vom Typ 2 (SRD5A1) deutet darauf hin, dass in den Prostatakrebszellen adrenales DHEA zunächst in Androstendion und dieses dann in Testosteron und weiter in 5 α -DHT umgewandelt wird. In Verbindung mit einer 5,8-fachen Expression des Androgenrezeptors wird die im CRPC wiederbelebte androgengesteuerte transkriptionelle Aktivität deutlich.

Die Progression von CRPC wird auch über einen alternativen Reaktionsweg zur Bildung von 5 α -DHT aus adrenalen Androgenen vorangetrieben [5]. Der Befund entstammt Untersuchungen an sechs etablierten humanen Prostatakrebs-Zelllinien und Gewebeproben aus dem metastasierten Tumor von zwei Patienten mit CRPC: Bei der Entwicklung von Kastrationsresistenz verlagert sich die 5 α -Reduktase-Aktivität in der Prostata vom Isozym 2 (SRDA2) zum Isozym 1 (SRDA1) [6]. Da Androstendion dem Testosteron strukturell sehr nahe steht, kann dieses der 5 α -Reduktase ebenfalls als Substrat dienen und in ein „Dihydroprodukt“ das 5 α -Androstandion überführt werden. Unter dem katalytischen Einfluss von 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase wird letzteres unter Umgehung von Testosteron direkt in 5 α -DHT umgewandelt (Abb. 5). Dieser Prozess führt bei CRPC allerdings zu einem Verhältnis 3:1 von Testosteron zu 5 α -DHT, während sich in der normalen und unbehandelten benignen hyperplastischen Prostata ein ent-

sprechendes Verhältnis von 1:10 einstellt (Referenzen in [7]).

Kastrationsresistenter Prostatakrebs exprimiert in erster Linie die Enzymausstattung um schwache adrenale Androgene in Testosteron bzw. 5 α -DHT umzuwandeln [3]. Wahrscheinlich beruhen darauf die relativ hohen Androgenspiegel in der Prostata nach einer Androgendeprivationstherapie. Deren Effektivität am AR wird durch verschiedene Mechanismen verstärkt, die den AR für niedrige Androgenspiegel sensibilisieren [8]. Der Anteil Gewebeproben, bei denen alle Enzyme exprimiert werden, die für die De-novo-Synthese von Testosteron notwendig sind, war in CRPC geringer als in nicht mit Androgendeprivation behandeltem Prostatakrebs (Abb. 4). Insbesondere das zur C19-Ebene führende CYP17A1 fehlte in gut der Hälfte der CRPC-Proben. Eine De-novo-Synthese von Androgenen ausgehend vom Cholesterin wird von Autoren, die die intratumorale Biosynthese im CRPC ausgiebig untersucht haben, mal als Fakt [9] und mal nur als Möglichkeit eingestuft [10].

jfs. ◀

- [1] Turcu A, Smith JM, Auchus R, Rainey WE, 2014. Adrenal androgens and androgen precursors: definition, synthesis, regulation and physiologic actions. *Compr Physiol* 4:1369-1381.
- [2] Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT, 2011. Dehydroepiandrosterone (DHEA)—a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 8:2960-2982.
- [3] Sakai M, Martinez-Arguelles DB, Aprikian AG, et al. 2016. De novo steroid biosynthesis in human prostate cell lines and biopsies. *Prostate* 76:575-587.
- [4] Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. 2006. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 66:2815-2825.
- [5] Chang K-H, Li R, Papari-Zareei M, et al. 2011. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:13728-13733.
- [6] Titus MA, Gregory CW, Ford HO III, et al. 2005. Steroid 5 α -reductase isozymes I and II in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 11:4365-4371.
- [7] Sharifi N, 2013. Minireview: Androgen metabolism in castration-resistant prostate cancer. *Mol Endocrinol* 27:708-714.
- [8] Yuan X, Balk SP, 2009. Mechanisms mediating androgen receptor reactivation after castration. *Urologic Oncology* 27:36-41.
- [9] Cai C, Chen S, Ng P, et al. 2011. Intratumoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is upregulated by treatment with CYP17A1 inhibitors. *Cancer Res* 71:6503-6513.
- [10] Cai C, Balk SP, 2011. Intratumoral androgen biosynthesis in prostate cancer pathogenesis and response to therapy. *Endocr Relat Cancer* 18:R175-R182.

Prostatakarzinom (PCa)

Langfristige krankheitsspezifische Mortalität bei lokalisiertem Niedrigrisiko-Tumor

Eine schwedische Registerstudie mit 10-Jahresdaten für PCa-spezifisches Überleben hatte gezeigt, dass Patienten mit Niedrigrisiko-PCa (klinisch organbegrenzt und Gleason-Score ≤ 6) mit dem Risiko einer aggressiven okkulten, potenziell letalen Krankheit behaftet sind. Aktuell sollten prognostische Faktoren sowie langfristige und jährlichen krankheitsspezifische Mortalitätsraten bei Patienten mit Niedrigrisiko-PCa aus der frühen PSA-Ära ermittelt werden.

In einem schwedischen PCa-Register wurden 1 300 Patienten mit klinisch lokalisierten Niedrigrisiko-Tumoren, T1-2, PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 2-6

oder WHO Grad 1 identifiziert, deren Krebs in den Jahren 1992 bis 2003 diagnostiziert worden war.

Das mediane Alter bei der Diagnose betrug 70 Jahre. Bei 779 Männern (60 %) war der Tumor als T1 klassifiziert worden. Behandlungsstrategie war in 58 % der Fälle Watchful Waiting. Kurativ wurden 411 Patienten (31 %) und palliativ 140 (11 %) behandelt. Bei den Watchful-Waiting-Patienten war ein Alter ≥ 70 Jahre und ein PSA-Spiegel ≥ 4 ng/ml mit erhöhter PCa-spezifischer Mortalität assoziiert.

Insgesamt 93 Männer der Kohorte (7 %) starben an PCa. Das PCa-spezifische Über-

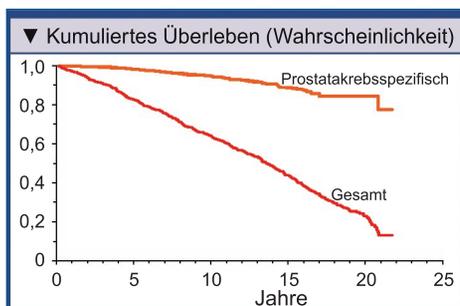
Die langfristige krebsspezifische Mortalität bei lokalisiertem Niedrigrisiko-PCa ist zwar gering, doch die jährliche PCa-bedingte Mortalitätsrate steigt allmählich an. Insbesondere bei Männern ≥ 70 Jahre mit einem PSA-Spiegel ≥ 4 ng/ml entwickeln sich manche der Tumoren zu letalem Prostatakrebs.

leben nach 5, 10, 15 und 20 Jahren betrug 0,98, 0,95, 0,89 bzw. 0,84 (Abb.). Die Mortalitätsrate pro 1000 Personenjahre stieg während der vier Follow-up-Perioden von 3,67 über 7,13 und 11,91 auf 14,60.

Von den Männern mit T1-Tumor starben 48 (6 %) an PCa. Die diesbezüglichen Überlebensraten nach 5, 10, 15 und 20 Jahren betragen 98 %, 95 %, 91 % bzw. 85 %.

Red. ◀

Klaiff R, Rosell J, Varenhorst E, Sandblom G, 2016. The long-term disease-specific mortality of low-risk localized prostate cancer: a prospective population-based register study over two decades. Urology 91:77-82.



Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

Cabozantinib versus Prednison bei mehrfach vorbehandelten Patienten: COMET-1

Cabozantinib ist ein oral bioverfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor, der unter anderem die Aktivitäten von MET und dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGF-R) hemmt. Der Wirkstoff hat bereits bei Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) Effektivität gezeigt. Dies sollte in einer Phase-III-Studie mit dem Vergleich Cabozantinib versus Prednison bei Patienten mit mCRPC und Krankheitsprogression nach Docetaxel sowie Abirateronacetat und/oder Enzalutamid verifiziert werden.

Patienten mit progressivem mCRPC nach Docetaxel sowie Abirateron und/oder Enzalutamid wurden randomisiert der Behandlung mit Cabozantinib oder mit Prednison zugewiesen.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 11 Monate für Cabozantinib und 9,8 Monate für Prednison (Hazard Ratio, 0,90; 95% CI 0,76–1,06); $p=0,213$).

Das durch ein unabhängiges Review-Komitee zur radiologischen Befundung auf Knochenszintigraphien ermittelte Therapieansprechen erreichte 42 % mit Cabozantinib gegenüber 3 % mit Predni-

son. Die Dauer des Ansprechens erreichte 5,8 bzw. 1,8 Monate.

Das mediane radiographische progressionsfreie Überleben war 5,6 Monate mit Cabozantinib und 2,8 Monate mit Prednison. Nach der Progression erhielten die Patienten im Cabozantinib-Arm häufiger als im Prednison-Arm eine Folgetherapie.

Vor ihrem Eintritt in die Studie waren in der Cabozantinib-Gruppe bereits 52 % und in der Prednison-Gruppe 54 % der Patienten von einem oder mehreren skelettalen Ereignissen (SSE) betroffen. Mit Cabozantinib verzögerte sich die Zeit bis

Mit Cabozantinib wurde gegenüber Prednison keine signifikant längere Gesamtüberlebensdauer bei Patienten mit progredientem mCRPC nach Vorbehandlung mit Docetaxel und Abirateron und/oder Enzalutamid erreicht. Andererseits belegten die Knochenszintigraphie, die Dauer der Progressionsfreiheit, die Häufigkeit von skelettalen Komplikationen und die Belastung mit CTC eine deutlich überlegene Aktivität von Cabozantinib. Die PSA-Ergebnisse wurden nicht beeinflusst.

zum ersten SSE und es traten im Studienverlauf weniger SSE auf.

Im Cabozantinib-Arm verringerten sich die zirkulierenden Tumorzellen (CTC) häufiger auf <5 CTC/7,5 ml Blut als im Prednison-Arm (33 vs. 6 %).

Red. ◀

Smith M, De Bono J, Sternberg C, et al. 2016. Phase III study of cabozantinib in previously treated metastatic castration-resistant prostate cancer: COMET-1. J Clin Oncol 34:3005-3013.

Anzeige

Intermediär- und Hochrisiko-Prostatakrebs

Wie nützlich sind Risiko-Scores für die Entscheidungsfindung nach radikaler Prostatektomie?

Für Prostatakrebs-Patienten mit ungünstigen Risiko-Indikatoren bei der radikalen Prostatektomie sehen aktuelle Richtlinien eine adjuvante Strahlentherapie vor. In randomisierten Studien waren mit dieser Strategie verminderte Raten an biochemischen Rezidiven einheitlich festgestellt worden, während die Ergebnisse hinsichtlich Metastasierung uneinheitlich waren. Somit ist davon auszugehen, dass eine lokale Therapie unmittelbar nach der Operation auch für einen Großteil der Männer mit ungünstigen pathologischen Faktoren eine Überbehandlung darstellt. Daher wird vielfach zunächst abgewartet und erst nach einem biochemischem Rezidiv mit der Salvage-Strahlentherapie interveniert. Welche Patienten dafür ohne Beeinträchtigung der onkologischen Ergebnisse idealerweise in Frage kommen, muss noch geklärt werden. Anhand von Daten der John Hopkins Medical Institutions wurde überprüft, inwieweit klinisch-pathologische Risiko-Scores für die Therapieentscheidungen nach radikaler Prostatektomie hilfreich sein können.

Die Auswahl der Studienkohorte wurde unter dem Gesichtspunkt der Abbildung zeitgemäßer Praxismuster ohne die Störfaktoren adjuvante oder Salvage-Therapie getroffen. Das Kollektiv bestand aus 3 089 Männern mit lokalisiertem Prostatakrebs, dessen Risiko nach der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Klassifikation als intermediär oder hoch eingestuft worden war. Sie hatten sich zwischen 1992 und 2009 der radikalen Prostatektomie unterzogen und waren bis zur Metastasierung nicht weiter behandelt worden. Ungünstige pathologische Faktoren waren als pT3-Stadium oder positive Schnittränder definiert. Geprüft wurde, inwieweit der Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA)-Score und die Eggener 15-Jahres-Prostatakrebs-Mortalitätsrate zur Vermeidung von Überbehandlung beitragen können.

Bei 43 % der Männer waren ungünstige pathologische Merkmale festgestellt worden. Aktuell wird die Ansicht bestätigt, dass in dieser Patientengruppe die überwältigende Anzahl an biochemischen Rezidiven und Metastasierungen vorkommt. Lagen ungünstige pathologische Merkmale vor, betrug die kumulative Inzidenz an Metastasen 10 Jahre nach der radikalen Prostatektomie 7,5 %. Bei den Männern mit biochemischem Rezidiv kam es danach in 38 % der Fälle binnen fünf Jahren zur Metastasierung.

Im Gesamtkollektiv betrug die Rate an Metastasierungen nach 10 Jahren bei Männern mit einem pT2-Tumor und negativen Schnitträndern lediglich 1,2 %. Auch bei denjenigen mit einem Gleason 9-10-Tumor waren es nicht mehr als 3,1 %. Die Metastasierungsrate stieg bei Männern mit ungünstigen pathologischen Merk-

Die Ergebnisse an der Studienkohorte mit natürlichem Krankheitsverlauf zwischen radikaler Prostatektomie und Metastasierung bestärkt die Annahme, dass die Verabreichung einer adjuvanten Therapie bei allen Männern mit ungünstigen pathologischen Merkmalen zur Überbehandlung führt. Diese lässt sich bei Anwendung klinisch-pathologischer Risikomodelle einschränken, so dass deren Besprechung mit dem Patienten bei Inbetrachtziehung einer adjuvanten Therapie geboten erscheint.

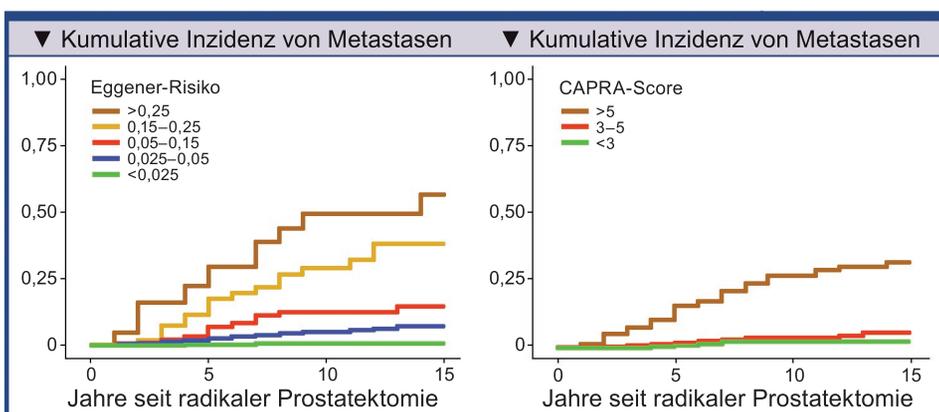
malen mit ansteigendem Gleason-Score deutlich an.

Anhand der Area under Receiver Operating Characteristic Curves wurde die diskriminatorische Fähigkeit der getesteten Risikomodelle bestimmt. Sowohl der CAPRA-Score als auch das Eggener-Risiko waren gut geeignete Prädiktoren für metastasierte Krankheit. In der Subgruppe mit ungünstigen pathologischen Befunden hatten 27 % der Männer mit CAPRA-S <3 und 46 % der Männer mit dem Eggener-Risiko <2,5 % günstige Risikobewertungen. Daher waren die Raten an Metastasierung binnen 10 Jahren mit 2 % bzw. 1 % sehr niedrig (Abb.). Die sich daraus ergebenden klinischen Implikationen sind teilweise beachtenswert. Denn wäre eine adjuvante Strahlentherapie nur bei Männern mit dem Eggener-Risiko $\geq 2,5$ % vorgesehen, ließe sich die Behandlung bei 606 von 721 Männern vermeiden. Potenziell wären damit innerhalb von 10 Jahren nach der Operation nur zwei Fälle mit Metastasierung in Betracht zu ziehen.

In der Subgruppe mit biochemischem Rezidiv kam es bei einem beträchtlichen Anteil der Männer trotz niedriger Risikobewertung zur Metastasierung: 40 % CAPRA-S <3 und 24 % Eggener-Risiko <2,5 %.

Red. ◀

Ross AE, Yousefi K, Davicioni E, et al. 2016. Utility of risk models in decision making after radical prostatectomy: lessons from a natural history cohort of intermediate- and high-risk men. Eur Urol 69: 496-504.



Radikale Prostatektomie

Verbessern ultrasensitive PSA-Bestimmungen die langfristige Prädiktion biochemischer Rezidive?

Der PSA-Wert ist insbesondere zur Entdeckung von Rezidiven bei Prostatakrebs-Patienten nach definitiver Behandlung wie radikaler Prostatektomie (RP) wertvoll. Heute gebräuchliche ultrasensitive PSA-Tests haben eine Nachweisgrenze von 0,01 ng/ml oder darunter. Erste Studien haben erkennen lassen, dass ultrasensitive PSA-Tests zu früherer Entdeckung eines biochemischen Rezidivs (BCR) führen können. Deren Fähigkeit zur Prädiktion langfristiger BCR-Freiheit wurde an einem großen Kollektiv neu untersucht.

Die Studie wurde mit 754 Männern durchgeführt, die nach RP einen nicht ermittelbaren PSA-Wert unterhalb 0,1 ng/ml hatten. Mittels eines ul-

trasensitiven Assays wurde das PSA in konservierten Blutproben unter Anwendung eines Cutoffs von 0,01 ng/ml bestimmt.

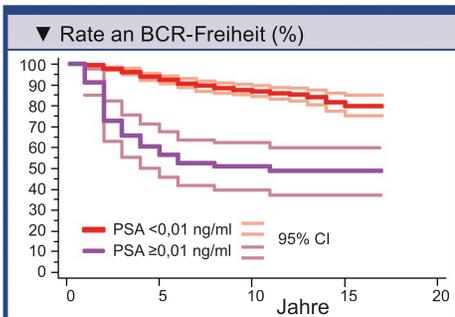
Für die BCR-freie Überlebenszeit ergaben Kaplan-Meier-Berechnungen für Patienten mit einem PSA nach RP von <0,01 ng/ml und denen mit einem PSA nach RP von $\geq 0,01$ ng/ml signifikante Unterschiede (15,2 Jahre versus 10,0 Jahre, $p < 0,0001$), (Abb.). Die Rate an BCR-freien Patienten nach elf Jahren betrug 86 % bei einem PSA-Wert <0,01 ng/ml und 49 % bei einem PSA-Wert $\geq 0,01$ ng/ml.

Das postoperative PSA im Blut wurde auch bei 44 Männern nach einer Zysto-

Bei Patienten mit einem postoperativen PSA-Spiegel <0,1 ng/ml war eine 10-fach niedrigere Nachweisgrenze ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv.

prostatektomie bestimmt. Bei allen Patienten lag der PSA-Wert unter 0,03 ng/ml. Im Studienkollektiv ergab ein PSA-Cutoff von 0,03 ng/ml für Patienten mit PSA <0,03 ng/ml eine mittlere BCR-freie Zeit von 15,0 Jahren. Die Männer mit einem PSA $\geq 0,03$ ng/ml ($n=7$) erreichten nur eine mittlere BCR-Freiheit von 5,5 Jahren. Verglichen mit dem Cutoff von 0,01 ng/ml sank die Sensitivität, während sich die Spezifität und der positive prädiktive Wert verbesserten. Red. ◀

Sokoll LJ, Zhang Z, Chan DW, et al. 2016. Do ultrasensitive prostate specific antigen measurements have a role in predicting long-term biochemical recurrence-free survival in men after radical prostatectomy? J Urol 195:330-336.



Radikale Prostatektomie

Gleason Score an positiven Schnitträndern für biochemisches Rezidivrisiko bedeutsam?

In der Ära des PSA-Screenings hat sich die Inzidenz positiver Schnittränder (PS) bei der radikalen Prostatektomie verringert. Sie zählen aber weiterhin zu den negativen pathologischen Merkmalen. In einer vorausgegangenen Untersuchung war eine Korrelation zwischen dem Gleason Score (GS) an PS und dem klinischen Ergebnis ermittelt worden. In der aktuellen Analyse der umfassenden pathologischen PS-Daten aus einem Follow-up von fünf Jahren sollte ermittelt werden, inwieweit der GS an PS und die PS-Länge mit negativen pathologischen Merkmalen übereinstimmen und das Risiko eines frühen biochemischen Rezidivs (BCR) beeinflussen.

An der John Hopkins Klinik, Baltimore, MD, USA, wurden Patienten identifiziert, die sich aufgrund eines lokalisierten Prostatakarzinoms der radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Für die Analyse standen 405 Patienten mit einem Gleason ≥ 7 -Tumor zur Verfügung, bei denen PS vorlagen und der GS an den Schnitträndern dokumentiert war.

Im Vergleich mit Patienten ohne positive Schnittränder kamen in der Studienkohorte deutlich häufiger biochemische Rezidive vor (22 % vs. 5,5 %). Das mittlere Follow-up betrug $21,6 \pm 12,1$ Monate.

Bei 56 % der Patienten war der Gleason Score an den PS niedriger als in der definitiven pathologischen Diagnose des Primärtumors. Am häufigsten traf das auf Patienten mit GS 3+4 zu. Ein kürzerer PS war unabhängig mit einem niedrigerem GS am PS assoziiert.

Kaplan-Meier-Kurven zeigten für Patienten mit einem im Vergleich zum dominanten Krebsherd niedrigeren GS am PS eine deutlich verlängerte BCR-Freiheit. Bei weiterer Unterteilung der Kaplan-Meier-Kurven des dominanten Krebsherdes war auch ein niedrigerer GS am PS bei Patienten mit

Positive Schnittränder mit niedrigerem Gleason Score als in der definitiven pathologischen Diagnose waren mit dem verringerten Risiko eines biochemischen Rezidivs verbunden. Es erscheint erstrebenswert den Gleason Score von positiven Schnitträndern zu dokumentieren.

(3+4)- und (4+3)-Tumoren mit verlängerter BCR-Freiheit verbunden. Vergleichbare Unterschiede des BCR-freien Überlebens wurden bei Patienten mit Gleason Score (8-10)-Tumoren nicht festgestellt.

In einem multivariaten Cox proportionalen Hazard Modell mit Korrekturen für den GS des dominanten Herdes, die PS-Länge, das pathologische Stadium und adjuvante Bestrahlung ergab sich bei einem niedrigeren Gleason Score am PS ein um 50 % erniedrigtes BCR-Risiko. Red. ◀

Kates M, Sopko NA, Han M, et al. 2016. Importance of reporting the Gleason score at the positive surgical margin site: analysis of 4,082 consecutive radical prostatectomy cases. J Urol 195:337-342.

Nierenzellkarzinom

Onkologische Ergebnisse bei zufällig entdeckten T3a-Tumoren nach partieller Nephrektomie

Bei Patienten mit der klinischen Diagnose eines kleinen Nierenzellkarzinoms (RCC, ≤ 4 cm), die sich der partiellen Nephrektomie unterziehen, stellt sich dann postoperativ gelegentlich das Vorliegen eines pT3a-Tumors heraus. Solche Fälle aus einer koreanischen Universitätsklinik wurden retrospektiv daraufhin analysiert, inwieweit sich die onkologischen Ergebnisse bei Patienten mit pT1a- und pT3a-Tumor unterscheiden.

Von insgesamt 1 367 für die Analyse identifizierten Patienten, die sich aufgrund eines klinischen T1a-Tumors einer partiellen Nephrektomie unterzogen hatten, lag postoperativ in 1 324 Fällen ein pT1a-Tumor und in 43 Fällen ein pT3a-Tumor vor. Das Follow-up der Patienten betrug median 54 Monate (Interquartilenbereich, 29–81 Monate).

Patienten mit einem pT3a-Tumor waren im Mittel älter als diejenigen mit pT1a-Tumor (58,1 versus 53,9 Jahre; $p=0,015$). Die pT3a-Tumoren waren erwartungsgemäß signifikant größer ($p<0,001$). Zudem handelte es sich häufiger um nicht-klar-

zellige, höhergradige und sarkomatoid differenzierte Tumoren.

Die 5-Jahresrate des rezidivfreien Überlebens (RFS) für Patienten mit pT1a- und pT3a-Tumoren betrug 98,0 % bzw. 95,2 % ($p=0,52$). Von den Patienten mit Rezidiv war bis dato keiner verstorben. Für das krebspezifische Überleben (CSS) ergaben sich für die pT1a- und pT3a-Tumoren 5-Jahresraten von 99,6 % bzw. 100 %. Die entsprechenden Anteile für das Gesamtüberleben (OS) beliefen sich auf 98 % bzw. 96,0 % ($p=0,25$).

In einem univariaten Cox Proportional-Hazard-Modell waren Alter, Anä-

Bei Patienten mit pT3a-Tumoren nach partieller Nephrektomie aufgrund eines cT1a-RCC (≤ 4 cm) wurden ähnliche onkologischer Ergebnisse wie bei denen mit pT1a-Tumoren registriert.

mie, Tumorgröße, Fuhrman-Grad, positive Schnittländer und sarkomatoide Differenzierung signifikante Prädiktoren für RFS. Bei multivariater Analyse für RFS blieben Tumorgröße und sarkomatoide Differenzierung signifikante Prädiktoren.

Bei Anwendung eines Cox Proportional-Hazard-Modell für CSS erwies sich die Tumorgröße als signifikanter Prädiktor. In einem multivariaten Modell für OS waren Alter, Anämie und sarkomatoide Differenzierung signifikante Prädiktoren. *Red.* ◀

Lee C, You D, Yoo S, et al. 2016. Oncological outcomes of patients with incidental pathological T3a stage small renal cell carcinoma after partial nephrectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 142:1651–1657.

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Von-Hippel-Lindau-Mutationsstatus und programmierter Zelltod-Ligand 1 (PD-L1)-Expression

Funktionsverlust-Mutationen des von-Hippel-Lindau (*VHL*)-Gens treten in klarzelligem Nierenzellkarzinomen (ccRCC) häufig auf. Das führt zur Stabilisierung der Hypoxie-induzierten Faktoren (HIF) – wie insbesondere des HIF-2 α – und trägt zu Krebsprogression und Metastasierung bei. Diesbezüglich besteht ein Einfluss von Hypoxie auf Immun-Checkpoint-Rezeptoren und ihre jeweiligen Liganden wie dem PD-L1. Die mutmaßliche Verbindung zwischen dem *VHL*-Mutationsstatus und der PD-L1-Expression sollte aufgeklärt werden.

Anhand der Gewebeproben von 32 Patienten mit ccRCC (21 sporadische RCC) wurde nach Sequenzierung der Exons und der Exon-Intron-Übergänge des *VHL*-Gens die Höhe der PD-L1-Expression bestimmt. Zur Untersuchung der an der PD-L1-Regulierung beteiligten Mechanismen dienten ccRCC-Zelllinien (insbesondere 786-0- und A498-Zellen) mit *VHL*-Mutationen.

Im Tumorgewebe von ccRCC-Patienten mit biallelischer Inaktivierung des *VHL*-Gens wurde PD-L1 signifikant höher exprimiert als in Tumoren mit einer Wildtyp-Al-

lele. Die statistisch signifikante Assoziation traf auf Tumoren mit Verlust der Heterogenität, biallelischer Genveränderung gegenüber keinem oder einem veränderten Allel und *VHL*-Funktionsverlust zu.

Nach Einschleusen verschiedener *VHL*-Konstrukte mit schwereren oder leichteren Veränderungen der p*VHL*-Funktion in die humane *VHL*-defekte ccRCC-Zelllinie 786-0 wird durch abgestuften Funktionsverlust des *VHL*-Produkts eine graduelle Dysregulierung des HIF-2 α bewirkt. Dieser Expressionsgradient des HIF-2 α -Niveaus korrelierte positiv mit der Ex-

Der Funktionsverlust des *VHL*-Gens steht bei ccRCC-Tumoren mit einer signifikanten Erhöhung der PD-L1-Expression im Zusammenhang. Es wird spekuliert, dass der *VHL*-Mutationsstatus als prädiktiver Marker bei der Anti-PD-L1/PD-1-Immuntherapie des RCC dienen könnte.

pression des PD-L1 auf mRNA- und Proteinebene.

Zum Nachweis, dass die Verbindung zwischen *VHL*-Mutationsstatus und PD-L1-Expression den HIF-2 α einbezieht, wurde in den *VHL*-defekten ccRCC-Zelllinien 786-0 und A498 die Funktion des HIF-2 α mittels small interfering RNA (siRNA) inhibiert. Das führte zu signifikant verringerter Expression von PD-L1-mRNA und des PD-L1-Proteins. *Red.* ◀

Messai Y, Gad S, Noman MZ, et al. 2016. Renal cell carcinoma programmed death-ligand 1, a new direct target of hypoxia-inducible factor-2 alpha, is regulated by von Hippel-Lindau gene mutation status. *Eur Urol* 70:623–632.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Klinische Aktivität von Sunitinib bei Rechallenge-Verabreichung

Das mehrere Rezeptortyrosinkinase inhibierende Sunitinib dient der Erstlinienbehandlung beim mRCC. Retrospektive Analysen wiesen auf klinischen Benefit bei einer erneuten Verabreichung von Sunitinib (Rechallenge) nach Progress mit anderen targeted Therapien hin. Aktuell wurden die abschließenden Ergebnisse der REchallenge with SUnitinib in METastatic RCC (RESUME)-Studie berichtet.

Die Analyse wurde anhand der Ergebnisse von 52 Patienten mit mRCC (98 % klarzelliges RCC) aus 16 französischen Zentren durchgeführt. Nach der Erstlinienbehandlung

mit Sunitinib und nachfolgend einer oder mehreren unterschiedlichen zielgerichteten Therapien erhielten die Patienten nochmals Sunitinib.

Bei 10, 33, 6 und 2 Patienten war die Wiederverabreichung von Sunitinib die dritte, vierte, fünfte bzw. sechste Therapielinie. Die Rechallenge erfolgte median 14,6 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie mit Sunitinib.

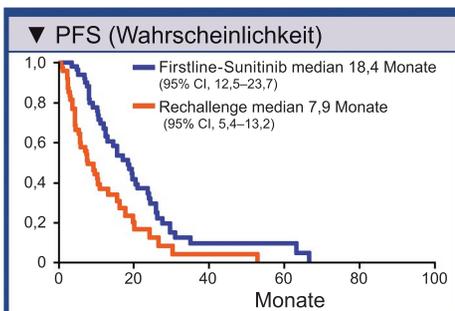
Bei 28 Patienten wurde mit Firstline-Sunitinib ein komplettes (n=1) oder partielles Ansprechen registriert. Acht Fälle von partiellem Ansprechen wurden bei der Wiederverabreichung erreicht. Von diesen Patienten hatten zwei zuvor nicht auf

Die wiederholte Anwendung von Sunitinib nach Versagen einer anderen Therapie ist eine mit potenziellem klinischen Benefit verbundene praktikable Behandlungsoption bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom.

Sunitinib angesprochen und waren mit stabiler Krankheit befundet worden. Das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Firstline- und Rechallenge-Sunitinib betrug 18,4 bzw. 7,9 Monate (Abb.). Das Gesamtüberleben erreichte median 55,9 Monate.

Das Nebenwirkungsprofil bei Sunitinib-Rechallenge entsprach den Erwartungen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nahmen bei Sunitinib-Rechallenge gegenüber der Erstlinienbehandlung mit Sunitinib zu. *Red. ◀*

Oudard S, Geoffrois L, Guillot A, et al. 2016. Clinical activity of sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma - Results of the REchallenge with SUnitinib in METastatic RCC (RESUME) Study. Eur J Cancer 62:28-35.



Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Erstlinien-Therapie mit Sunitinib vs. Pazopanib

Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib und Pazopanib sind zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) zugelassen. Die in der COMPARZ-Nichtinferioritätsstudie festgestellte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit beiden Substanzen sollte unter normalen Anwendungsbedingungen anhand des International mRCC Database Consortium (IMDC) überprüft werden.

Anhand des IMDC wurden das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Ansprechrate von 7 438 Patienten mit mRCC ausgewertet. Im Studienkollektiv war in 6 519 Fällen Sunitinib und in 919

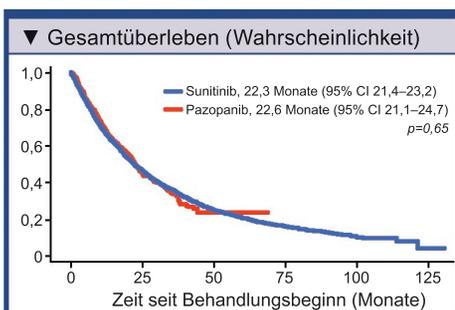
Fällen Pazopanib als Erstlinientherapie eingesetzt worden.

Das mediane OS bei Behandlung mit Sunitinib und Pazopanib betrug 22,3 bzw. 22,6 Monate (Abb.). Auf die Substanzen hatten 30 % bzw. 28 % der jeweilig Behandelten angesprochen. Das PFS belief sich auf 8,4 Monate bei Sunitinib-Behandlung und auf 8,3 Monate bei Pazopanib-Behandlung. Analysen des OS in Subgruppen mit klarzelligem, nicht-klarzelligem RCC, +/- Gehirnmastasen, +/- Lebermetastasen, 1/>1 Metastasenorte, +/- vorausgegangene Nephrektomie, Karnofsky Performance Status >80 %/<80 % und IMDC-Prognosekriterien günstig/intermediär/schlecht ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Die Wirksamkeit von Sunitinib und Pazopanib in der Erstlinien-Behandlung beim mRCC wurde unter normalen Anwendungsbedingungen als vergleichbar gut bestätigt. Eine nachfolgende Zweitlinientherapie war jeweils nicht beeinträchtigt worden.

Bei Firstline-Sunitinib erhielten die Patienten öfter eine Zweitliniensubstanz als bei Firstline-Pazopanib (49 % vs. 38 %). Allerdings waren zum Zeitpunkt der Analyse mehr Patienten mit Pazopanib als mit Sunitinib noch unter der Erstlinienbehandlung (39 % vs. 21 %). Für Patienten mit einer Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Pazopanib wurde ein OS(2) von 13,1 gegenüber 11,0 Monaten und ein PFS(2) von 3,7 gegenüber 5,0 Monaten ermittelt. *Red. ◀*

Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, et al. 2016. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur J Cancer 65:102-108.



Wilms-Tumor – Nierenkrebs bei Kindern

Das Nephroblastom (Wilms-Tumor; Birch-Hirschfeld-Tumor) ist eine von der Niere ausgehende maligne embryonale Mischgeschwulst, die etwa 6 % aller pädiatrischen Malignome ausmacht. Wilms-Tumoren treten einmal pro 10 000 Geburten auf – 50 % werden bis zum 3. und etwa 80 % bis zum 5. Lebensjahr klinisch manifest. Die Krankheitsausbreitung des Nephroblastoms erfolgt lokal per continuitatem in die unmittelbare Umgebung, lymphogen in die hilären und paraaortalen Lymphknoten und hämatogen vor allem in die Lungen, selten in Knochen oder Gehirn. Wegen der häufig voluminösen Ausdehnung können spontan, nach Traumata oder im Rahmen operativer Eingriffe Rupturen auftreten. Hierbei erfolgt, abhängig von der Lokalisation, eine Tumorzell dissemination in den intraperitonealen oder retroperitonealen Raum (**Abb.1**).

Therapie des Nephroblastoms

Die überwiegende Zahl der Kinder kann heute geheilt werden ohne Inkaufnahme schwerwiegender therapieassoziiierter Nebenwirkungen. Die Prognose ist im Wesentlichen abhängig vom Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Behandlung und vom histologischen Befund. Die Therapie dieses Tumors sollte immer in kinder-onkologischen Zentren mit entsprechender Fachkompetenz erfolgen.

Die Behandlung des Wilms-Tumors ist eine Kombination aus Chemotherapie, Operation und – in manchen Fällen – Bestrahlung. Sie richtet sich nach der Art des Tumors, seiner Ausbreitung und dem Alter des Kindes.

Um den Tumor zu verkleinern wird zunächst vor der Operation eine Chemotherapie durchgeführt (**Abb. 2 + 3**). Anschließend erfolgt eine operative Entfernung des

Tumors. Nur selten wird nach der Operation eine Strahlentherapie durchgeführt.

Die neoadjuvante Chemotherapie reduziert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer chirurgischen Komplikation. Zu beachten sind: Frühzeitige Unterbindung der Nierengefäße, Vermeidung einer Tumorraktur, operatives abdominelles Staging mit Biopsie der regionären Lymphknoten. Die operative Technik des Wilms-Tumors umfasst die radikale Nephrektomie mit systematischer Lymphdissektion nach Erlanger Methode. Weitere chirurgische Therapieoptionen sind die Resektion von Fernmetastasen und Tumorthromben bei metastasierter oder lokal fortgeschrittener Erkrankung und Zweitoperationen bei lokalen Rezidiven.

Bei einseitigem Nephroblastom erfolgt eine Tumornephrektomie ohne vorherige Tumorbiopsie. Ziele der Operation sind komplette Tumorentfernung (R0 Resektion), keine Tumorraktur, intraoperatives Staging, Belastung und Risiko möglichst kleinhalten, keine kontralateralen Schäden und Down Staging. Unser bevorzugter und von vielen Autoren empfohlener Zugang ist der transabdominelle Schnitt im Sinne einer queren Oberbauchlaparotomie. Ein Flankenschnitt, wie in Erwachsenen neurologie bei Nierenzellkarzinomen ist nicht empfehlenswert, da hierbei eine exakte Exploration der intraperitonealen Organe und der kontralateralen Niere nicht möglich ist. Weitere wichtige Gründe, um den transabdominellen Zugang zu wählen, ist eine kanzerologisch korrekte Durchführung der Operation des Nephroblastoms. Diese beinhaltet eine primäre Ligatur der Arteria renalis vor der Vena renalis und eine systematisch erweiterte Lymphknotendissektion nach Erlanger Methode durchzuführen. Die systematische Lymphknotendissektion erlaubt als einzige Methode ein exaktes Staging, in dem sich die Frage nach regionären und systemischen Metastasierung klar beantworten lässt. Sie hat daher in der Behandlung des Wilms-Tumors eine diagnostische und therapeutische Bedeutung.

Die Prognose des Nephroblastoms ist mit einer Therapie, wie Sie im Rahmen

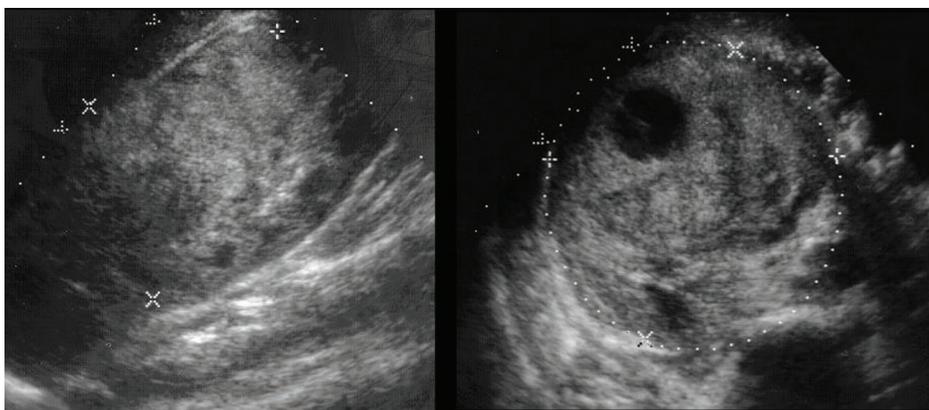


Abb.1: Sonographische Tumolvolumenmessung (Quelle: Zugor V, Uniklinik Köln).



Abb. 2 + 3: Wilms-Tumor vor und nach der Chemotherapie (nach Chemotherapie zunehmend zystische Anteile) (Quelle: Zugor V, Uniklinik Köln).



Abb. 4: MRT: Wilmstumor der linken Niere (Quelle: Zugor V, Uniklinik Köln).

prospektiver Studien durchgeführt wird, gut. Sie ist abhängig vom Erkrankungsstadium, histologischem Bild, Fernmetastasierung und Rezidiven. Ohne Berücksichtigung der Prognosefaktoren werden ca. 90 % der Patienten langfristig geheilt. Verlaufsdagnostik und klinische Nachsorge dienen der Erkennung von Rezidiven und Spätfolgen der Therapie.

Mit einer Häufigkeit von 4–8 % zählen die urogenitalen Fehlbildungen zu den häufigsten kongenitalen Anomalien bei Wilms-Tumorpatienten. Bei verschiedenen kongenitalen Anomalien findet man eine genetische Prädisposition und somit ein erhöhtes Risiko an einem Wilms-Tumor zu erkranken.

Nephroblastome bei Erwachsenen sind selten und noch weniger gut erforschte Tumoren (**Abb. 4**). Die Biologie und die Ätiologie des Wilms-Tumors bei Erwachsenen sind weiterhin unbekannt, obwohl man Reste von primitivem metanephrogenem Gewebe, die zu Malignität tendieren, vermutet. Die Therapie erfolgt, wie bei Kindern, nach SIOP-Protokoll, obwohl diese Patienten nach radikaler Tumorchirurgie eine aggressivere Chemotherapie benötigen. Die Prognose ist bei Erwachsenen insgesamt schlechter als im Kindesalter.

Zusammenfassung

Wilms-Tumoren sind hochmaligne Nierentumoren und gehören zu den häufigsten so-

liden Tumoren im Kindesalter. Das Risiko, bei Wilmstumoren Komplikationen zu erleiden, ist mit der lokalen Ausdehnung des Tumors assoziiert. Eine neoadjuvante Chemotherapie beeinflusst die Wahrscheinlichkeit chirurgischer Komplikationen. Transperitoneale Nephrektomie und systematische Lymphknotendisektion sind die operativen Methoden der Wahl. Eine Lymphknotendisektion ist auf jeden Fall zu empfehlen, sie beinhaltet nicht nur das Staging, sondern besitzt auch therapeutischen Charakter. ◀

Verfasser: Vahudin Zugor, Axel Heidenreich, Daniel Porres, Ilgar Akbarov, David Pfister und Leonidas Karapanos, Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle und roboterassistierte Chirurgie, Universitätsklinikum Köln.



PD Dr. med. Vahudin Zugor, Leiter der Sektion Urogynäkologie und Neurologie, Koordinator und Leiter des Kontinenz- und Beckenbodenzentrums. Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle und roboterassistierte Chirurgie, Universitätsklinikum Köln, Kerpenerstrasse 62, 50937 Köln. vahudin.zugor@uk-koeln.de

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC) Zeitspanne mit Active Surveillance vor Einleitung der systemischen Therapie

Bei einem Teil der Patienten mit mRCC wird ein langsames, schmerzloses Wachstum der Metastasen beobachtet. Verschiedene Anwendungsbeobachtungen deuteten darauf hin, dass ausgewählte Patienten vor Beginn der systemischen Therapie eine Zeit lang aktiv überwacht werden können. Machbarkeit und Sicherheit der Active-Surveillance (AS)-Strategie bei mRCC-Patienten sollten in der Ära moderner zielgerichteter Therapien weiter ausgelotet werden.

Für die prospektive Phase-II-Studie wurden aus fünf Kliniken in den USA, Spanien und dem UK therapienaive, asymptomatische Patienten mit mRCC ausgewählt. Die Per-Protokoll-Kohorte umfasste 48 Patienten.

Während eines Follow-up von median 38,1 Monaten betrug die Active-Surveillance-Periode median 14,9 Monate. Auf 43 Patienten trafen zu irgendeinem Zeitpunkt während der AS die RECIST-Kriterien für Krankheitsprogression zu. In 32 Fällen war es Wachstum der existierenden Metastasen, bei acht Patienten kamen neue Metastasenorte hinzu und

auf drei traf beides zu. Während der AS kam abgesehen von zwei Fällen mit neuen Metastasen im ZNS keine symptomatische Progression vor. Am mRCC starben 22 Patienten.

In einer exploratorischen Analyse der gesamten Kohorte betrug die Rate progressionsfreier Patienten nach 12 Monaten 41 %. Sie fiel nach 18 Monaten auf 22 %, nach 24 Monaten auf 17 % und nach 36 Monaten auf 11 %. Die mediane Gesamtüberlebenszeit seit Beginn der AS belief sich auf 44,5 Monate.

In der multivariaten Analyse waren die Anzahl betroffener Organe und eine

Active Surveillance könnte für einige ausgewählte Patienten mit mRCC die bestmögliche Vorgehensweise sein, um gewisse Toxizität der systemischen Therapie zu vermeiden, ohne deren späteren Nutzen offensichtlich zu beeinträchtigen.

höhere Anzahl der International Metastatic Database Consortium (IMDC)-Risikofaktoren mit einer verkürzten AS-Periode assoziiert. Darauf basierend wurde ein Klassifizierungsalgorithmus für zwei Prognosegruppen erstellt: Patienten mit ≤ 1 IMDC-Risikofaktor sowie ≤ 2 Organen mit Metastasen bilden die günstige Prognosegruppe und alle anderen die ungünstige. In der aktuellen Kohorte waren das 29 Patienten mit median 22,2 Monaten bzw. 19 Patienten mit median 8,4 Monaten unter AS. *Red.* ◀

Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. 2016. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30196-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30196-6)

Arztbewertungsportale Update 2016

Der BGH hatte sich am 1. März 2016 (VI ZR 34/15) mal wieder mit Arztbewertungsportalen zu befassen (vgl. bereits Krüger, urologen.info 2014, 194). Seine Leitsätze geben erste Antworten auf damit verbundene normative Fragen.

Leitsätze

Zunächst heißt es darin, dass der Betreiber eines Arztbewertungsportals „grundsätzlich nicht verpflichtet [ist], die von den Nutzern ins Netz gestellten Beiträge vor der Veröffentlichung auf eventuelle Rechtsverletzungen zu überprüfen. Er ist aber verantwortlich, sobald er Kenntnis von den Rechtsverletzungen erlangt.“ Wenn er, heißt es im nächsten Leitsatz, „mit der Behauptung eines Betroffenen konfrontiert [wird], ein von einem Nutzer eingestellter Beitrag verletze ihn in seinem Persönlichkeitsrecht, und ist die Beanstandung so konkret gefasst, dass der Rechtsverstoß auf der Grundlage der Behauptung des Betroffenen unschwer bejaht werden kann, so ist eine Ermittlung und Bewertung des gesamten Sachverhalts unter Berücksichtigung einer etwaigen Stellungnahme des für den beanstandeten Beitrag Verantwortlichen erforderlich.“ Der dabei erforderliche Prüfungsaufwand wird anschließend vom Einzelfall abhängig gemacht. Dabei „bedarf es einer umfassenden Interessenabwägung, bei der die betroffenen Grundrechte der Beteiligten zu berücksichtigen sind. Maßgebliche Bedeutung kommt dabei dem Gewicht der angezeigten Rechtsverletzung sowie den Erkenntnismöglichkeiten des Providers zu. Zu berücksichtigen sind aber auch Funktion und Aufgabenstellung des vom Provider betriebenen Dienstes sowie die Eigenverantwortung des für die persönlichkeitsbeeinträchtigende Aussage unmittelbar verantwortlichen [...] Nutzers. Der vom Betreiber eines Arztbewertungsportals verlangte Prüfungsaufwand darf den Betrieb des

Portals weder wirtschaftlich gefährden noch unverhältnismäßig erschweren, hat aber zu berücksichtigen, dass eine gewissenhafte Prüfung der Beanstandungen von betroffenen Ärzten durch den Portalbetreiber eine entscheidende Voraussetzung dafür ist, dass die Persönlichkeitsrechte der (anonym oder pseudonym) bewerteten Ärzte beim Portalbetrieb hinreichend geschützt sind.“

Diese Leitsätze geben eine erste Richtung der Rechtspflichten von Arztbewertungsportalen vor, lassen aber vieles offen oder machen es vom Einzelfall abhängig. Aus diesem Grund lohnt es sich, etwas intensiver in die Entscheidung zu schauen.

Sachverhalt

Der Kläger nimmt die Beklagte darauf in Anspruch, die Verbreitung einer in einem Arztbewertungsportal von einem Dritten abgegebenen Bewertung zu unterlassen. Der Kläger ist Zahnarzt und die Beklagte unterhält einen Internetdienst, in dem Interessierte bei Eingabe bestimmter Suchkategorien, wie etwa medizinischer Fachgebiete, Informationen über Ärzte aufrufen können. Registrierten Nutzern wird darüber hinaus die Möglichkeit geboten, die Tätigkeit von Ärzten zu bewerten. Bewertungen, die diese Nutzer im Bewertungsportal ohne Nennung ihres Klarnamens platzieren können, erfolgen durch die Vergabe von Schulnoten für vorformulierte Kategorien. Im Hinblick auf den Kläger stellte ein anonymer Nutzer eine Bewertung ein. Darin wurden dem Kläger durchweg schlechte Schulnoten bescheinigt.

Daraufhin wurde der Kläger bei der Beklagten vorstellig, widersprach dem Eintrag und kündigte rechtliche Schritte an. In einem anwaltlichen Schreiben wurde verlangt, den Beitrag zu löschen sowie Auskunft darüber zu erteilen, auf welche Weise der „angebliche Patient“ die Behandlung belegt habe und welche

Glaubhaftmachungen dazu vorgelegt worden seien. Die Beklagte führte daraufhin eine Qualitätsprüfung durch und schrieb zu diesem Zweck den Bewerter an. Weil dieser die Bewertung sehr ausführlich bestätigt und dabei die seiner Einschätzung zugrunde liegenden (Negativ-)Erlebnisse mit dem Kläger in dessen Eigenschaft als Arzt erklärt habe und weil seine Notenbewertung seiner freien Meinungsäußerung entspricht und durch das Gesetz geschützt sei, erteilte die Beklagte dem Wunsch des Klägers eine Absage. Seinem Begehren nach Mitteilung des Klarnamens des anonymen Nutzers hielt es den Datenschutz entgegen. Die Stellungnahme des Verfassers der angegriffenen Bewertung selbst hat die Beklagte dem Kläger ebenso wenig zur Verfügung gestellt. Damit gab sich der Kläger aber nicht zufrieden und zog vor Gericht. Am Ende des Instanzenzugs sah sich der BGH mit der Klage befasst.

Entscheidung des BGH

In seiner Entscheidung vom 1. März 2016 äußert sich der BGH dezidiert zu den Pflichten des Betreibers eines Arztbewertungsportals im Umgang mit (anonymen) Bewertungen. Danach ist er „grundsätzlich nicht verpflichtet, die von den Nutzern in das Netz gestellten Beiträge vor der Veröffentlichung auf eventuelle Rechtsverletzungen zu überprüfen. Er ist aber verantwortlich, sobald er Kenntnis von der Rechtsverletzung erlangt. [...]

Wird eine Verletzung von Persönlichkeitsrechten behauptet, wird sich eine Rechtsverletzung allerdings nicht stets ohne Weiteres feststellen lassen. Denn sie erfordert eine Abwägung zwischen dem Recht des Betroffenen auf [grundrechtlichen] Schutz seiner Persönlichkeit [...] und dem [ebenfalls verfassungs- bzw. menschenrechtlich] geschützten Recht [...] auf Meinungs- und Medienfreiheit. Ist der Provider [= Portalbetreiber] mit der Beanstandung eines Betroffenen konfrontiert,

die so konkret gefasst ist, dass der Rechtsverstoß auf der Grundlage der Behauptung des Betroffenen unschwer bejaht werden kann, ist eine Ermittlung und Bewertung des gesamten Sachverhalts unter Berücksichtigung einer etwaigen Stellungnahme des für den beanstandeten Beitrag Verantwortlichen erforderlich [...]“

Prüfungs- und Recherchepflicht

Damit war zu hinterfragen, welchen Aufwand man insofern betreiben muss. Dabei ist im Ausgangspunkt wiederum „festzuhalten, dass das von der Beklagten betriebene Ärztebewertungsportal eine von der Rechtsordnung gebilligte und gesellschaftlich erwünschte Funktion erfüllt [...] und der Portalbetrieb zudem vom Schutzbereich des Art. 5 Abs. 1 GG [= Meinungsfreiheit] und des Art. 12 Abs. 1 GG [= Berufsfreiheit] erfasst wird [...]. Der [...] Prüfungsaufwand darf den Betrieb eines Ärztebewertungsportals deshalb weder wirtschaftlich gefährden noch unverhältnismäßig erschweren [...]. Ein solches Gewicht haben rein reaktive Prüfungspflichten, um die es im Streitfall allein geht, in der Regel aber nicht. Auf der anderen Seite kann bei der Bestimmung des [...] zumutbaren Prüfungsaufwandes nicht außer Betracht bleiben, dass der Betrieb eines Ärztebewertungsportals im Vergleich zu anderen Portalen, insbesondere Nachrichtenportalen, schon von vornherein ein gesteigertes Risiko für Persönlichkeitsrechtsverletzungen mit sich bringt. Es birgt die Gefahr, dass es auch für nicht unerhebliche [...] persönlichkeitsrechtsverletzende Äußerungen missbraucht wird. Der Portalbetreiber muss deshalb von Anfang an mit entsprechenden Beanstandungen rechnen. Dabei werden die mit dem Portalbetrieb verbundenen Missbrauchsgefahren noch dadurch verstärkt, dass die Bewertungen [rechtlich zulässig] verdeckt abgegeben werden können [...]. Zudem erschwert die Möglichkeit, Bewertungen verdeckt abgeben zu können, es dem betroffenen Arzt regelmäßig erheblich, unmittelbar gegen den betreffenden Portalnutzer vorzu-

gehen. [...] Eine gewissenhafte Prüfung der Beanstandungen von betroffenen Ärzten durch den Portalbetreiber ist deshalb die entscheidende Voraussetzung dafür, dass die Persönlichkeitsrechte der (anonym oder pseudonym) bewerteten Ärzten beim Portalbetrieb hinreichend geschützt sind. [...]

Im Streitfall hätte die Beklagte die Beanstandung des betroffenen Arztes dem Bewertenden übersenden und diesen zur Stellungnahme anhalten müssen. Sie hätte ihn weiter auffordern müssen, ihr den angeblichen Behandlungskontakt möglichst genau zu beschreiben und ihr den Behandlungskontakt belegende Unterlagen, wie etwa vorhandene Rechnungen, Terminkarten und -zettel, Eintragungen in Bonushefte, Rezepte oder sonstige Indizien möglichst umfassend – soweit vom Bewertenden für nötig erachtet ggf. teilweise geschwärzt – zu übermitteln. Die bloße Bitte der Beklagten, »die Behandlung in mindestens zwei Sätzen [zu] umschreiben und den Behandlungszeitraum [zu] nennen«, reicht hierfür nicht. In jedem Falle hätte die Beklagte dem Kläger diejenigen Informationen und Unterlagen über den behaupteten Behandlungskontakt weiterleiten müssen, zu deren Weiterleitung sie ohne Verstoß gegen [den Datenschutz] in der Lage gewesen wäre. Auch dies hat sie nicht getan. So erschließt sich etwa nicht, warum die Beklagte dem Kläger den sich aus der Stellungnahme des Bewertenden ersichtlichen Behandlungszeitraum nicht mitgeteilt hat. Sollte dies deshalb nicht erfolgt sein, weil zu befürchten war, dass der Kläger den Bewertenden aufgrund des mitgeteilten Behandlungszeitraums identifizieren kann, hätte die Beklagte ein größeres Zeitfenster wählen können. Dass diese Information für den Kläger von vornherein in Bezug auf eine substantiierte »Replik« offensichtlich nicht hilfreich gewesen wäre, kann nicht angenommen werden. So kann etwa nicht von vornherein ausgeschlossen werden, dass der behauptete Behandlungszeitraum in die Zeit einer – beispielsweise – urlaubs- oder krankheitsbedingten Abwesenheit des Klägers fiel, der Klä-

ger mit dieser Information den behaupteten Behandlungskontakt also hätte widerlegen können.“

Fazit

Auf Basis dieser Überlegungen des BGH kann ein Fazit für künftige Streitfälle um Ärztebewertungsportale gewagt werden: Eine Verletzung des allgemeinen Persönlichkeitsrechts von Ärzten kommt in Betracht, wenn der in der angegriffenen Äußerung enthaltene tatsächliche Bestandteil unrichtig ist und dem Werturteil damit jegliche Tatsachengrundlage fehlt. Darlegungs- und beweisbelastet für das Fehlen eines Behandlungskontakts sind nach den allgemeinen Regeln insofern die Ärzte.

Allerdings trifft das Ärztebewertungsportal hinsichtlich des Behandlungskontakts eine sekundäre Darlegungslast, weil Ärzten insoweit eine nähere Darlegung unmöglich ist. Dabei muss es die für und gegen einen Behandlungskontakt sprechenden Angaben herausgeben, soweit es ohne Verstoß gegen den Datenschutz möglich und zumutbar ist. Darüber hinaus hat es eine entsprechende Recherchepflicht im geschilderten Sinne. Dazu spiegelbildlich haben sich betroffene Ärzte zu verhalten bzw. deren Anwälte. Bevor sie allzu voreilig Löschung der anonymen Bewertung verlangen, sollten sie – schon aus Kostengründen – zunächst den mit der Recherchepflicht des Portals korrespondierenden Auskunfts- bzw. Herausgabeanpruch des Arztes geltend machen (vgl. zum Auskunftsanspruch allgemein Krüger, urologen.info 2015, 120). Es bleibt abzuwarten, ob sich juristische Scharmützel um Ärztebewertungsportale insofern etwas verschieben. ◀

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



Strukturierte operative Ausbildung in der roboterassistierten Urologie

Die operative Ausbildung in chirurgischen Fächern blickt auf eine langjährige Tradition zurück, die auf dem tradierten Prinzip frei nach Halsstedt „see one - do one - teach one“ basiert. Auch wenn die hier genannten singulären Fallzahlen hoffentlich nicht mehr der Realität entsprechen dürften, sind doch die Grundprinzipien die gleichen. Eine strukturierte, modulare Ausbildung, gefolgt von einer externen Überprüfung, fehlt weitgehend.

Da seit nunmehr ca. zehn Jahren die roboterassistierte Urologie mehr und mehr flächendeckend in Europa Einzug gehalten hat, kam in der Sektion Robotische Urologie der EAU (ERUS) der Wunsch auf, ein strukturiertes Curriculum ins Leben zu rufen, das eine schrittweise, modulare und abgeprüfte Operationsausbildung ermöglicht. Unter der Federführung von Prof. Alexandre Mottrie (Belgien) sowie Dr. G. Novarra (Italien) und Dr. A. Volpe (Italien) wurde mit der „ERUS Working Group on Education and Training“ das „ERUS Fellowship Curriculum“ erarbeitet, welches nun nach der Durchführung von zwei Pilotstudien ein strukturierter Bestandteil der operativen Ausbildung geworden ist. Inzwischen haben europaweit ca. 50 Teilnehmer diese Ausbildung an

hierzu zugelassenen high-volume Zentren durchlaufen.

Strukturiertes Ausbildungskonzept

Was macht dies Curriculum so besonders? Zum ersten Mal findet eine europaweite kooperative und vergleichbare Ausbildung von Operateuren statt, die standardisiert schrittweise und mit Simulatorunterstützung (welche messbare Resultate ergibt), und mit einer videobasierten Überprüfung einer kompletten Operation durchgeführt wird.

Die Modelloperation ist dabei (aufgrund der Häufigkeit) die roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP). Um als „ERUS Hostcenter“ für die Teilnahme als Ausbildungszentrum am Curriculum zugelassen zu werden, wurden in der Arbeitsgruppe Mindestanforderungen festgelegt, um eine hinreichende Ausbildungsqualität durch ausreichende Exposition mit Operationen zu gewährleisten: In der Klinik müssen mindestens zwei Konsolenchirurgen mit je mindestens 250 Eingriffen Erfahrung tätig sein, darüber hinaus mindestens 100 RARPs in den letzten zwölf Monaten in der Klinik durchgeführt worden sein. Das Ausbildungskonzept ist dabei mehrstufig (**Abb.**). Die Ausbildung beginnt mit einer ersten Phase: E-learning, Simu-



Dr. med. Christian Wagner ist leitender Arzt für Robotische Urologie und medizinischer Leiter im Trainingszentrum Gronau.

latortraining mit festgelegtem Benchmarks; in der zweiten Phase: Wet-lab-Training am Tier, gefolgt von OP-Hospitationen; hieran schließt die eigentliche operative Ausbildung in der Ausbildungsklinik über einen Zeitraum von sechs Monaten an.

Diese modulare Ausbildung nimmt hier verständlicherweise den größten Abschnitt ein. Die Ausbildungsschritte basieren auf dem von Stolzenburg et al. ursprünglich für die laparoskopische Prostatektomie entwickelten Ausbildungskonzept. Hierbei wird die OP in standardisierte Einzelschritte unterteilt, der Auszubildende beginnt zunächst mit den einfacheren Operationsschritten und geht dann im Verlauf zu den schwierigeren Schritten über. Wenn eine Mindestanzahl an Modulen erfüllt wurde, sollte der Auszubildende in der Lage sein, eine komplette roboterassistierte radikale Prostatektomie durchführen zu können.

Daraufhin führt der Auszubildende mindestens eine komplette RARP in seiner Institution selbstständig durch (weiterhin unter Aufsicht), ein Video seiner „Prüfungs-OP“ wird aufgezeichnet und ungeschnitten an die ERUS geschickt. Die Videos werden anonymisiert und die einzelnen Operationsschritte von einem Expertengremium bewertet. Wird hierbei eine zu mindestens ausreichende Leistung attestiert, wird das Teilnahmezertifikat ausgehändigt,

Aus Deutschland sind bislang fünf Kliniken als certified host center beteiligt. Sechs

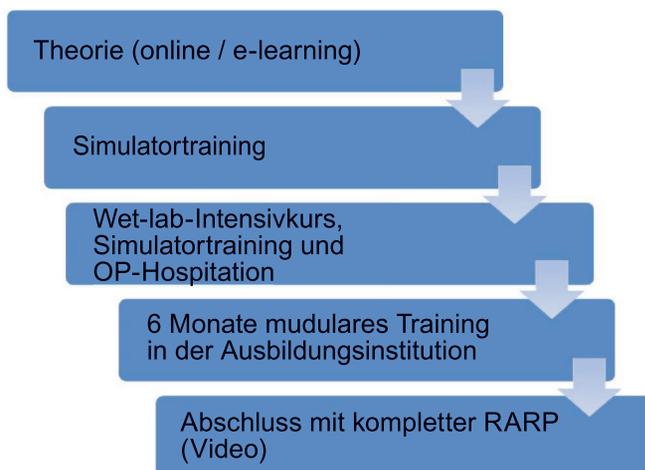


Abb.: Die einzelnen Stufen des Ausbildungskonzeptes.

deutsche Teilnehmer haben bislang erfolgreich die Ausbildung durchlaufen, drei davon kamen aus dem Prostatazentrum Nordwest am St.-Antonius Hospital Gronau.

Der Arbeitskreis Laparoskopie und roboterassistierte Chirurgie der DGU und die Deutsche Gesellschaft für roboterassistierte Urologie haben zwischenzeitlich ein analoges Konzept für deutschsprachigen Raum entwickelt. Der Beginn des ersten Curriculums in Deutschland unter Federführung der genannten Gesellschaften ist für nächstes Jahr vorgesehen.

Eine Ausweitung der strukturierten Ausbildung auf andere Eingriffe, beginnend mit der Nierenteilresektion, ist derzeit auf europäischer Ebene in Arbeit.

Fazit

Mit dem genannten Curriculum steht erstmals ein modular strukturiertes Ausbildungsprogramm für einen spezifischen Eingriff zur Verfügung. Dies ermöglicht sowohl dem Auszubildenden als auch dem Lehrer eine unabhängige Überprüfung

des Lernerfolges. Auch wenn es sich hierbei noch lange nicht um behördlich anerkannte Lizenz zur Durchführung von Operationen handelt, ist doch auf jeden Fall eine Qualitätsverbesserung und höhere Transparenz der Ausbildung zu erwarten. ◀

Verfasser: Dr. med. Christian Wagner, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Chefarzt Dr. med. Jörn H. Witt, Möllenweg 22, 48599 Gronau.

68. DGU-Kongress

S3-Leitlinie zum Harnblasenkrebs

Das Leitlinienprogramm Onkologie hat erstmals eine S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms vorgelegt. Die neue Leitlinie entstand unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Interdisziplinären Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC); sie gründet auf einer sorgfältigen systematischen Recherche, Auswahl und Bewertung der wissenschaftlichen Belege zu den relevanten klinischen Fragestellungen und füllt damit eine große Lücke.

Denn bislang gab es für diese Krebsart keine hochwertige nationale Leitlinie.

„Bei der Erstellung der S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom haben wir über 17 000 wissenschaftliche Arbeiten analysiert und über 320 Evidenztabelle zusammengestellt; auf Basis des aktuell verfügbaren Wissens entstand so die bestmögliche Entscheidungshilfe für das ärztliche Vorgehen“, sagt die S3-Leitlinien-Koordinatorin Prof. Dr. Margitta Retz vom Klinikum rechts der Isar in München. Ein spezifischer Schwerpunkt liegt auf

einer standardisierten Diagnostik und Therapie beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom sowie bei Tumorerkrankungen mit einer Fernmetastasierung. Es gibt keine Empfehlung für Anwendung kommerziell verfügbarer Blut- und Urintests zur Früherkennung des Harnblasenkarzinoms außerhalb von klinischen Studien. Auf der Grundlage der medizinischen S3-Leitlinie wird derzeit eine Patientenleitlinie erstellt, die den Betroffenen helfen soll, bei schwierigen Entscheidungen, eine informierte Entscheidung treffen zu können. ◀

Alexander-von-Lichtenberg-Preis 2016

Der Alexander-von-Lichtenberg-Preis ist ein mit 5 000 Euro dotierter originärer Qualitätspreis der ambulanten Urologie und wird traditionell an niedergelassene Urologen verliehen, die in ihrer Bewerbung überzeugend dokumentieren können, welche hohen Qualitätsansprüche sie an ihre tägliche Arbeit stellen. In diesem Jahr wurde der Alexander-von-Lichtenberg-Preis an Dr. Horst Brenneis und Dr. Michael Ehmann aus Pirmasens für die von ihnen gegründete BAG „Urologie im Zentrum Pirmasens“ verliehen.

Bereits im Jahr 2010 gründeten Dr. Horst Brenneis und Dr. Michael Ehmann eine überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft ÜBGA, die Urologie im Zentrum Pirmasens, mit der Absicht, mittelfristig zu einem urologischen Zentrum zu fusionieren. Dieses Ziel wurde 2015 mit der Gründung einer BAG und dem Umzug in ein großes, interdisziplinäres Ärztezentrum, dem „medicenter Pirmasens“, er-

reicht. Mit dem Aufbau und der Ausrichtung als ambulantes urologisches Zentrum für die Region Pirmasens, stellten sich die Preisträger einer der größten Herausforderungen der ambulanten Medizin, nämlich der fachärztlichen Versorgung von Patienten in ländlichen und strukturschwachen Regionen. Die Urologie im Zentrum Pirmasens erfüllt als Facharztpraxis alle räumlichen und technischen Voraussetzungen, um neben der urologischen Grundversorgung das komplette Spektrum der modernen Urologie anbieten zu können. Die EDV-Vernetzung ermöglicht ein elektronisches Patientenmanagement – von der Befunddokumentation, über die Verlinkung des Labors mit der Praxis-EDV bis hin zur elektronischen Bearbeitung und Weitervermittlung aller Patientendaten. Die Prämissen Vernetzung und Dezentralisierung dominieren alle Aktivitäten des Zentrums, z.B. Organisation von Außensprechstunden in den umliegenden ländli-

chen Regionen, interdisziplinäre Kooperationen im „medicenter Pirmasens“, Qualitätsmanagement nach DIN ISO 50900, Kooperationen mit dem Städtischen Krankenhaus Pirmasens sowie Patientenveranstaltungen und regionale/überregionale Fortbildungs- und Weiterbildungsaktivitäten.

Im Rahmen des Alexander-von-Lichtenberg-Preises wurde auch dieses Jahr ein Sonderpreis ohne Dotierung verliehen. Unter der Leitung von PD Dr. Dr. Johannes Huber (Dresden) hat die PatientenAkademie mit dem Projekt „Entscheidungshilfe Prostatakrebs“ eine interaktive Plattform geschaffen. Sie gibt Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakrebs die Möglichkeit, sich in dem vielfältigen Behandlungsspektrum dieser Erkrankung zurecht zu finden und anhand fundierter Informationen, gemeinsam mit ihren behandelnden Urologen, eine individuelle Therapieentscheidung zu treffen. ◀

Marlies Potempa

Die gemeinsame Wohnung einer nichtehelichen Lebensgemeinschaft

Ist die Aufnahme des Lebensgefährten ohne Eintritt in den Mietvertrag ein Problem für den Vermieter?

Arzte, die Eigentümer von vermieteten Immobilien sind, kennen diese Frage, weil sie immer wieder auftaucht. Ein Mieter, der schon länger Ihre Wohnung bewohnt, regelmäßig seine Miete zahlt und sich gut in die Mietergemeinschaft eingefügt hat, möchte nun, dass seine Freundin zu ihm zieht. Die Wohnung ist groß genug, die höheren Betriebskostenvorauszahlungen sind auch kein Thema. Doch der Vermieter hätte natürlich gerne, dass die Freundin auch in den Mietvertrag aufgenommen wird, um bei eventuell auftretenden Mietschulden einen weiteren Schuldner in Anspruch nehmen zu können. Die Rechtslage sieht jedoch anders aus.

Hat der Mieter einen Anspruch auf Aufnahme seiner Freundin in die Wohnung?

Die Überlassung einer Wohnung zum Gebrauch ist persönlicher Natur, das heißt: sie erfolgt an den Mieter persönlich. Dieser ist daher ohne Erlaubnis des Vermieters nicht berechtigt, die Wohnung oder Teile davon einem Dritten zu überlassen. Nicht um Dritte handelt es sich bei Angehörigen, die in den Haushalt des Mieters eingegliedert sind, also insbesondere Ehegatten, eingetragenen Lebenspartner, Kinder und das Hauspersonal. Verneint wird das überwiegend für weitere Familienangehörige und den Lebensgefährten.

Die Aufnahme eines Lebensgefährten in die Wohnung bedarf der Erlaubnis des Vermieters. Auf die Erlaubnis des Vermieters hat der Mieter einen Anspruch, wenn für ihn nach

Abschluss des Mietvertrages ein berechtigtes Interesse entstanden ist. Für die Bewertung des Interesses als „berechtigtes“ ist in besonderem Maße zu beachten, dass der Entschluss, in Gemeinschaft mit anderen zu leben, als Teil des allgemeinen Persönlichkeitsrechts den Schutz der Grundrechte genießt. Hierzu gehört grundsätzlich auch die Entscheidung des Mieters, sein Privatleben innerhalb der eigenen vier Wände nach seinen Vorstellungen zu gestalten, und zwar auch dann, wenn er mit Dritten eine auf Dauer angelegte Wohngemeinschaft bilden möchte. Dies gilt grundsätzlich unterschiedslos für gleich- und verschiedengeschlechtliche Partnerschaften.

Das Interesse des Vermieters wird dadurch gewahrt, dass er Gründe angeben kann, die ihm persönlich die Aufnahme des Lebensgefährten als unzumutbar erscheinen lassen. Bei schwerwiegender Unzumutbarkeit kann er die erbetene Einwilligung zu recht verweigern. Unzumutbarkeitsgründe können z.B. Überbelegung und wichtige Gründe in der Person des aufzunehmenden Lebensgefährten sein.

Zusätzliche Einschränkungen der Unzumutbarkeit für den Vermieter können sich auch aus dem Zweck der Vermietung ergeben. Wurden die Wohnräume an eine aus drei Personen bestehende Lebensgemeinschaft vermietet, so ist von vorneherein die Möglichkeit des Wechsels der Vertragspartner vereinbart. Für den Vermieter ist insbesondere bei einer Alterswohngemeinschaft bei Vertragsabschluss ohne weiteres ersichtlich, dass die einzelnen Mieter nur zeit-

lich begrenzt in der Wohnung bleiben werden. Allerdings ist auch insoweit die Zustimmung des Vermieters zum vertragsgemäßen Wechsel eines Mieters erforderlich.

Anders als bei einer Vermietung an Wohngemeinschaften, die aus mindestens drei Personen bestehen, muss der Vermieter bei einer Vermietung an ein nichteheliches bzw. nicht eingetragenes Paar nicht mit einem Ausscheiden eines Mieters rechnen. Insofern ist das „Auswechseln“ des Lebensgefährten als Mieter nur im Wege der Vertragsänderung, der sämtliche beteiligten Personen zustimmen müssen, möglich.

Fazit: Es besteht keine freie Entscheidungsbefugnis des Vermieters im Rahmen der Erlaubnispflicht hinsichtlich der Aufnahme eines gleich- oder verschiedengeschlechtlichen Lebensgefährten.

Wie sieht es mit der Aufnahme des Partners in den Mietvertrag aus?

Allein durch die Aufnahme in die von dem anderen Partner gemietete Wohnung wird der hinzukommende Partner nicht Partei des Mietvertrages. Es entsteht auch kein Untermietverhältnis. Ein Anspruch des Vermieters gegenüber dem bisherigen Mieter und dem aufgenommenen Partner, dass letzterer ebenfalls Mietpartei wird, besteht nicht. Den Beteiligten steht es allerdings frei, einvernehmlich durch dreiseitigen Vertrag eine Anpassung des Mietverhältnisses an die neue Situation vorzunehmen.

Miet- und Nebenkosten- erhöhung – wie ist am besten vorzugehen?

Ist dem Vermieter die Überlassung eines Teils der Wohnung an einen Dritten nur bei einer angemessenen Erhöhung der Miete zuzumuten, so kann er die Erlaubnis davon abhängig machen, dass der Mieter sich mit einer solchen Erhöhung einverstanden erklärt. Ein Anspruch des Vermieters auf Erhöhung der Miete infolge der Aufnahme eines Lebensgefährten ist aber zu verneinen.

Jedoch kann der Vermieter die verbrauchsabhängigen Nebenkosten (Heizung, Wasser, Strom, Abwasser) erhöhen, wenn diese nicht ohnehin nach dem tatsächlichen Verbrauch abgerechnet werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine sogenannte Bruttomiete, die die verbrauchsabhängigen Nebenkosten beinhaltet, vereinbart wurde.

Die Lebenspartner trennen sich – wie geht es weiter?

Haben die Partner einer faktischen Lebensgemeinschaft eine Mietwohnung gemeinsam angemietet, hat jeder Beteiligte auch nach einer Trennung einen eigenen Anspruch auf Verbleiben in der Wohnung. Dieser Anspruch richtet sich auch gegen den Mitmieter. Eine Regelung hinsichtlich der Auseinandersetzung der gemeinsamen Wohnung ist nur über eine Einigung möglich.

Ist nur ein Partner Mieter, kann er nach einer Trennung vom anderen die Räumung der Wohnung und die Einräumung des Alleinbesitzes verlangen. Dies kann allerdings nicht durch einen „Hinauswurf“ erfolgen. Ein gegen den Partner erwirktes Räumungsurteil bedarf der gesetzlichen Räumungsvollstreckung.

Den Lebensgefährten bleibt es unbenommen, in einem Partnerschaftsvertrag für den Fall einer Trennung

die Übernahme der Wohnung durch einen Partner zu vereinbaren. Sofern dies nicht derjenige ist, der ohnehin die Wohnung allein gemietet hat, ist hierzu wiederum die Zustimmung des Vermieters erforderlich.

Auch für die Dauer eines eventuellen Getrenntlebens vor einem endgültigen Ende oder einer Wiederaufnahme der Beziehung kann vertraglich die Nutzung der Wohnung räumlich oder personell geregelt werden. Da es sich nur um einen vorübergehenden Zustand handeln wird, kann sich – anders als für die Zeit nach Beendigung der Lebensgemeinschaft – die Vereinbarung auf das Innenverhältnis der Partner beschränken. Eine Änderung des Vertrages mit dem Vermieter ist nicht angezeigt.

Tod eines Partners – und jetzt?

Ein Mietverhältnis über Wohnraum, das beide Lebensgefährten abgeschlossen haben, wird beim Tode eines von ihnen mit dem überlebenden fortgesetzt. Stirbt jedoch der Lebensgefährte, der allein eine Wohnung gemietet hat, kann der Lebensgefährte in das Mietverhältnis eintreten. Voraussetzung ist zunächst, dass er mit dem verstorbenen Mieter einen auf Dauer angelegten gemeinsamen Haushalt geführt hat. Dies kann auch der Fall sein, wenn bei Aufnahme des Lebensgefährten der Tod des Mieters wegen einer schweren Erkrankung schon absehbar ist. Entscheidend ist der Mittelpunkt der gemeinsamen Lebens- und Wirtschaftsführung.

Ferner darf keine vorrangig eintrittsberechtigte Person wie ein Ehegatte oder Lebenspartner, der mit dem Verstorbenen ebenfalls einen gemeinsamen Haushalt geführt hat, vorhanden sein. Dies ist bereits bei einem Getrenntleben nicht mehr der Fall. Deshalb kann eine diesbezügliche Kollision nur bei einer praktizierten „Dreierpartnerschaft“ eintreten. Gleichrangig mit dem Lebensgefähr-



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

ten treten Kinder und andere Familienangehörige, die im gemeinsamen Haushalt leben, in das Mietverhältnis ein. Eine abweichende Vereinbarung im Mietvertrag ist unwirksam. Nur ein gemeinsamer Mietvertrag kann dies regeln. Die Problemfelder zu diesem Thema sind recht umfassend, sodass die individuelle Konstellation rechtlich geprüft werden muss, um die Handlungsmöglichkeiten für den Vermieter zu eruieren. ◀

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

Buchempfehlung

Die Anzahl der nichtehelichen Lebensgemeinschaften steigt. Prof. Dr. Dr. Herbert Grziwotz, Notar in Regen, ist Autor des jetzt in 5. vollständig überarbeiteter Auflage 2014 vorliegenden Buches „Nichteheliche Lebensgemeinschaft“. Das Buch beschäftigt sich umfassend mit allen Aspekten der nichtehelichen Lebensgemeinschaft, unter anderem auch mit der Wohnungsmiete. Zwar ist es ein juristisches Buch, kann jedoch allen, die selbst eine nichteheliche Lebensgemeinschaft führen oder mit ihr zu tun haben, sehr empfohlen werden.

Herbert Grziwotz
**Nichteheliche
Lebensgemeinschaft**

5. Auflage
München 2014, C.H. Beck,
436 Seiten, 59,- €,
ISBN 978-3-406-62486-5.



mCRPC: Mit Enzalutamid deutlicher PSA-Abfall

Die TERRAIN-Studie verglich Enzalutamid und Bicalutamid bei 375 Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). Neben einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um im Median fast zehn Monate (15,7 Monate vs. 5,8 Monate, $p < 0,0001$) konnte unter Enzalutamid ein deutlich größerer PSA-Abfall erzielt werden: Eine PSA-Abnahme von $\geq 50\%$ erreichten 82 % der Enzalutamid-, aber nur 21 % der Bicalutamid-Patienten, einen Rückgang des PSA-Wertes von $\geq 90\%$ erreichten 56 % der Enzalutamid-, aber nur 5 % der Bicalutamid-Patienten [1]. Für Bicalutamid und andere „Vintage-Drugs“ liegen insgesamt nur wenige valide Daten zur Effektivität vor. Entsprechend kritisch werden sie u.a. in den aktuellen EAU-Guidelines bewertet [2]. ◀

[1] Shore ND, et al. 2016. Lancet Oncol 17:153-163
[2] Mottet N, et al. 2016. Guidelines on Prostate Cancer; European Association of Urology 2016.

Quelle: Astellas Pharma GmbH

Forschungspreis Prostatakarzinom 2016 verliehen

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) zeichnet Prof. Dr. med. Igor Tsaur vom Uniklinikum Mainz mit dem „Forschungspreis Prostatakarzinom“ aus. Die vom Astellas Pharma gestiftete und mit 10 000 Euro dotierte Auszeichnung wurde in diesem Jahr bereits zum sechsten Mal vergeben. Die Verleihung fand am 29. September 2016 im Rahmen der 68. DGU-Jahrestagung in Leipzig statt.



Prof. Dr. med. Igor Tsaur (Mainz).
Quelle: privat

Gemeinsam mit der DGU unterstützt Astellas Pharma engagierte junge Wissenschaftler im Bereich Urologie bei herausragenden Forschungsvorhaben. Insbesondere Untersuchungen zur Entstehung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms stehen dabei im Fokus. In diesem Jahr zeichnete die Jury die Arbeit von Prof. Dr. med. Igor Tsaur vom Uniklinikum Mainz aus. Für seine Ausarbeitung zum Thema „Bedeutung von sE-cadherin als potenzielles therapeutisches Target zur Behandlung des taxanresistenten Prostatakarzinoms“ erhielt der Wissenschaftler von DGU-Kongresspräsident Prof. Dr. Kurt Miller den Forschungspreis. ◀

Atezolizumab beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom

Der medizinische Bedarf in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) ist groß: Seit fast 30 Jahren wurde für diese Patienten kein wesentlicher therapeutischer Fortschritt mehr erzielt. Die Krebsimmuntherapie könnte dies ändern – dafür sprechen die Ergebnisse zu dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab aus der Phase-II-Studie IMvigor 210. Prof. Dr. Axel Merseburger (Lübeck) und PD Dr. Günter Niegisch (Düsseldorf) erläuterten die aktuellen Studiendaten.

Die Prognose für Patienten mit mUC sind äußerst schlecht: Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei lediglich 5 % [1]. „Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass wir für Patienten im fortgeschrittenen Stadium kaum Therapieoptionen haben“, so Merseburger. „Die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab könnte uns eine wichtige therapeutische Erweiterung in Aussicht stellen.“

Die nächste Generation der Krebsimmuntherapie

Der humanisierte, monoklonale Antikörper Atezolizumab bindet gezielt an das Protein PD-L1 und verhindert so die Übertragung suppressiver Signale auf aktivierte T-Zellen. Als erster Vertreter der nächsten Generation von Checkpoint-Inhibitoren blockiert Atezolizumab sowohl die Interaktion von PD-L1 mit PD-1 als auch B7.1 – damit unterscheidet sich Atezolizumab grundlegend von Substanzen, die nur einen der beiden Signalwege hemmen. Die duale Blockade mit Atezolizumab wird aktuell in zahlreichen Studien bei verschiedenen Tumorentitäten als Monotherapie sowie in Kombination mit Chemotherapien, zielgerichteten Therapien und anderen Immuntherapeutika untersucht.

IMvigor 210: Krebsimmuntherapie in der First-Line

Eine aktuelle Analyse der Studienkohorte 1 der offenen Phase-II-Studie IMvigor 210 zeigt: Bei Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet waren, erzielte der First-Line-Einsatz von Atezolizumab eine objektive Ansprechrate von 24 %. Diese Wirksamkeit erwies sich als unabhängig vom

Ausmaß der PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen. Die mediane Ansprechdauer war zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht (medianes Follow-up: 14,4 Monate) [2]. „In der klinischen Praxis ist etwa die Hälfte unserer Patienten nicht fit genug, um eine Platin-basierte Chemotherapie zu erhalten“, betonte Niegisch. „Hier besteht somit hoher Bedarf an weiteren Therapien und diese Studiendaten sind viel versprechend.“

Ansprechdauer bei vorbehandelten Patienten

Auch für die 2. Kohorte der IMvigor-210-Studie liegen aktuelle Daten vor. In diese waren Patienten eingeschlossen, die gegen die fortgeschrittene Erkrankung bereits eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten hatten. In den USA ist Atezolizumab für diese Therapiesituation seit Mai 2016 zugelassen. Grundlage dafür war eine Auswertung, die gezeigt hatte, dass 15 % der zum Teil massiv vorbehandelten Patienten unter Atezolizumab ein objektives Ansprechen erreichten. Das Ergebnis war auch in dieser Therapiesituation unabhängig von der Höhe der PD-L1-Expression [3]. Eine aktualisierte Analyse zeigte nun, dass 71 % der Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, zeigten auch nach einem medianen Follow-up von 17,5 Monaten ein Ansprechen auf Atezolizumab. Auch in dieser Studienkohorte war die mediane Ansprechdauer noch nicht erreicht [4]. „Die Daten weisen darauf hin, dass Patienten langfristig auf die Therapie ansprechen“, so das Fazit von Niegisch. Die aktuellen Studiendaten bestätigen das bisherige Sicherheitsprofil von Atezolizumab: Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 traten bei 16 % der Patienten auf [3]. ◀

Quelle: Symposium „Krebsimmuntherapie: Neue Optionen bei urogenitalen Tumoren“ im Rahmen des 68. DGU-Kongresses am 30.09.2016 in Leipzig. Veranstalter: Roche Pharma AG.

- [1] www.seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html
[2] Balar AV, et al. 2016. JCO 34 (Suppl.): Abstract LBA4500 (Oral Presentation, ASCO 2016)
[3] Rosenberg JE, et al. 2016. Lancet 387 (10031): 1909-1920
[4] Dreicer R, et al. 2016. JCO 34 (Suppl.): Abstract 4515 (Oral Presentation, ASCO 2016).

Neu für die urologische Praxis Innovativer Schnelltest findet HPV-bedingte Karzinome

HPV-bedingte Karzinome treten nicht nur im Urogenitaltrakt auf. Vor allem bei Männern ist sehr viel häufiger der Mund-Rachen-Raum betroffen. Seit kurzem steht mit Prevo-Check® erstmals ein innovativer Schnelltest zur Früherkennung von HPV-bedingten Karzinomen zur Verfügung. Der in Deutschland entwickelte Schnelltest zeichnet sich durch eine sehr hohe Spezifität aus und lässt sich einfach und schnell direkt in der urologischen Praxis einsetzen.

Etwa 10 000 Männer und 4 200 Frauen werden nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts in diesem Jahr in Deutschland an einem Karzinom der Mundhöhle oder des Rachens erkranken, tatsächlich sind es vermutlich noch mehr. Davon werden ca. 40 % der Fälle durch eine Infektion mit HPV16 ausgelöst [1]. Die Inzidenz des HPV-bedingten

Mund-Rachen-Karzinoms nimmt seit Jahren stetig zu.

Hohe Spezifität und Sensitivität bei Präkanzerosen und in Frühstadien

Der neue Schnelltest Prevo-Check® (Hersteller: Abviris Deutschland GmbH, Vertrieb: concile GmbH) weist hochspezifisch Antikörper gegen HPV16 nach, die in direktem Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Krebsvorstufe oder eines Tumors stehen. Der Test hat eine Spezifität von >99 % und zeigt somit praktisch keine falsch positiven Ergebnisse. Die Sensitivität ist vor allem hoch bei Präkanzerosen und in Frühstadien. Positiv getestete Patienten sollten daher intensiv auf HPV-bedingte Karzinome des Anogenitaltrakts untersucht und zum Ausschluss ein-

er Präkanzerose oder eines Karzinoms des Mund-Rachen-Bereichs zum HNO-Facharzt überwiesen werden.

Karzinome in Mund und Rachen gehören zu den Erkrankungen, die meistens in späten Stadien entdeckt werden und lassen sich dann kaum mehr erfolgreich behandeln. In Frühstadien dagegen sind die Heilungschancen gut. Somit gilt für das Mund-Rachen-Karzinom wie für viele andere Krebsformen: Früherkennung kann den Betroffenen das Leben retten. Sie ermöglicht schonendere Therapieformen und führt zu einer deutlich besseren Prognose. ◀

[1] Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Ges. der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Berlin 2015.

Quelle: concile GmbH

urologen.info

14. Jahrgang 2016

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)
S. Brandis (sb)
Malgorzata Klafke (mk)
Dr. (PhD) Nadja Klafke (nk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
PD Dr. med. Tobias Jäger
Dr. Renate Leinmüller (le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Maria Weber

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