

urologen.info

Ausgabe 4 • September 2016 • 14. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

CRPC: Mikromilieu der Leber und Prostatakrebs-Metastasen

CRPC: Cabazitaxel eine zuverlässige Therapieoption bei AR-V7-positiven Tumorzellen

RCC: Cabozantinib vs. Everolimus nach vorhergegangener Therapie mit TKI

Andrologie

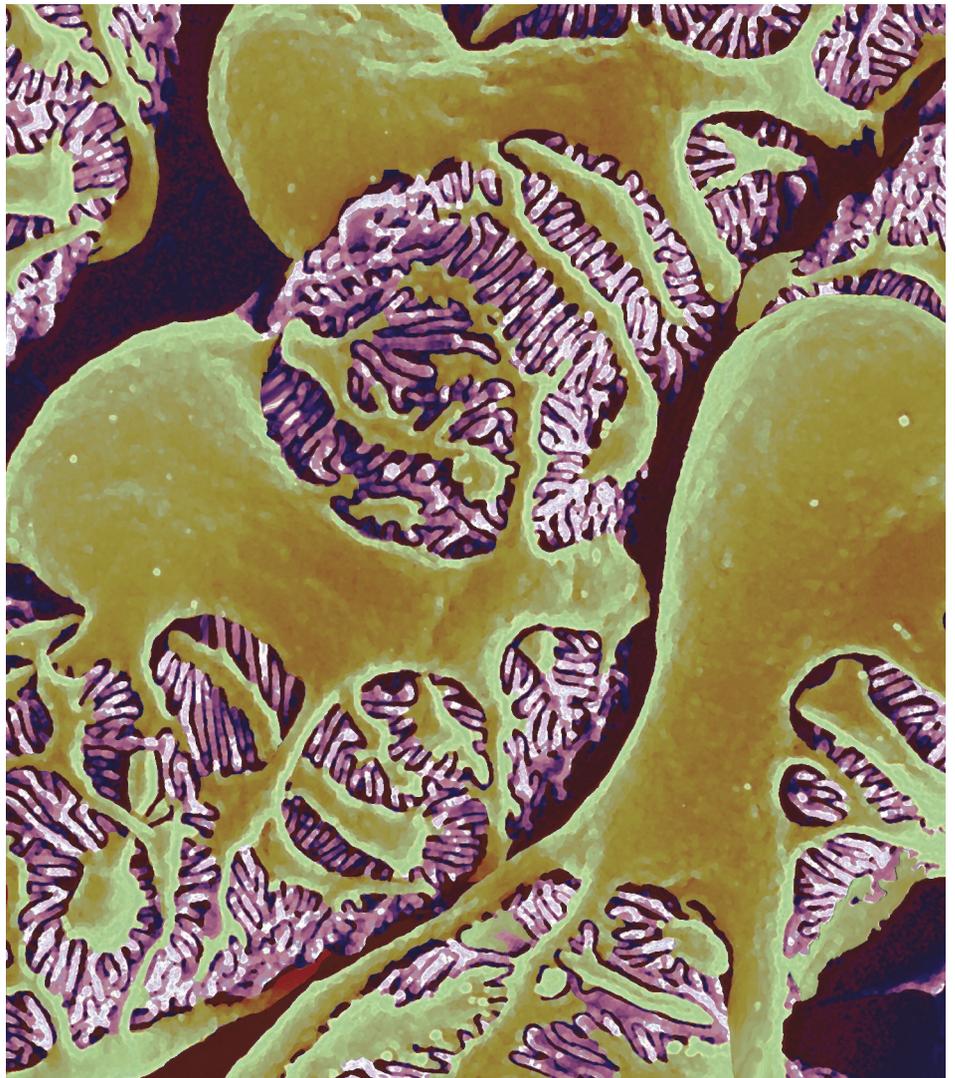
Hormonstatus und Schlaganfälle bei Frauen und Männern

Urologie

Auslaufmodel Chefarzt?

Acthar-Gel in der Behandlung des nephrotischen Syndroms

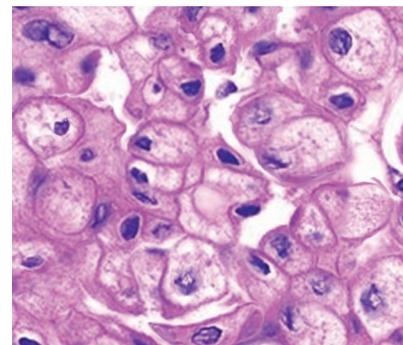
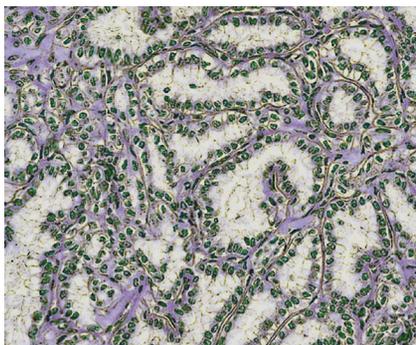
Roboterassistierte Da-Vinci-Sakrokolpopexie



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

NEBIDO® –
MACHT DEN
MANN

Anzeige



URO-ONKOLOGIE

114-127 Neues Tumor-Grading-System für Prostatakrebs
Zeitgemäße Neugruppierung des erheblich modifizierten Original-Gleason-Scores

Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Neuer Antikörper gegen das kryptische Exon der Splice-Variante 7 des Androgenrezeptors

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Effektivität von Cabazitaxel in Gegenwart AR-V7-positiver zirkulierender Tumorzellen

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

AR-V7-positive CTC schließen Ansprechen auf Abirateron und Enzalutamid nicht aus

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Metaanalyse zum Einfluss der Lokalisation von Metastasen auf die Gesamtüberlebenszeit

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Mikromilieu der Leber schützt Prostatakrebs-Metastasen vor induziertem Zelltod

Metastasierter Prostatakrebs

Sicherheit der radikalen Prostatektomie bei Männern mit Fernmetastasen bei Diagnose

Fokale Therapie bei Prostatakrebs

Kombinierte Analyse der Effekte auf die Sexualfunktion aus drei prospektiven Studien

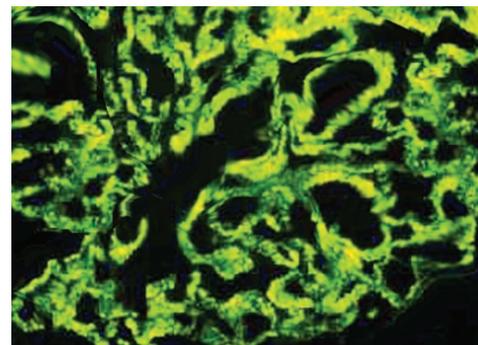
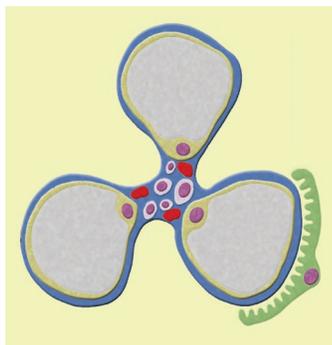
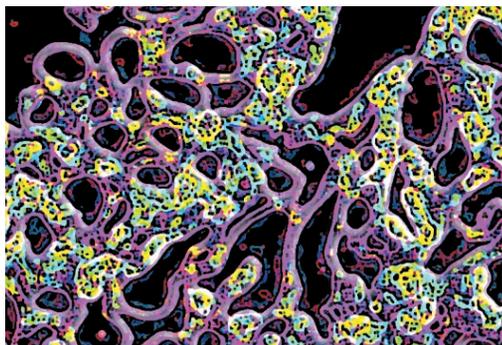
Nodal positiver Blasenkrebs

Vergleichende Effektivitätsanalyse der unterschiedlichen Behandlungsstrategien

Intravesikale Therapie mit Bacillus Calmette-Guérin versus Epirubicin plus Interferon- α 2a

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Cabozantinib vs. Everolimus nach vorhergegangener Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren



UROLOGIE

128-133 Auslaufmodel Chefarzt?

Multizentrische Ergebnisse mit Acthar-Gel in der Behandlung bei nephrotischem Syndrom

Postinfektiöse Glomerulonephritis bei pädiatrischen Patienten

Protonenpumpen-Inhibitoren in Verbindung mit chronischer Nierenkrankheit und Tod

Goldstandard oder Illusion: Roboterassistierte Da-Vinci-Sakrokolpopexie

Niedrig dosiertes Rituximab bei Patienten mit primärer membranöser Glomerulonephritis

ANDROLOGIE

134-137 Selektive Testosteron-Tests anstatt Testosteron-Screening bei Männern mit ED-Diagnose

Training und Testosteronsubstitution zur Verhinderung von Muskelschwund bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Überleben und kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit Testosteronsubstitution

Stehen Schlaganfälle bei Frauen und Männern mit dem Sexualhormonstatus in Verbindung?

Mit Recht an Ihrer Seite

138-139 Steuerliche Fallstricke und Wissenswertes beim Aufbau von Immobilienvermögen

Pharmaforum / Meldungen

140-143 Hypogonadismus – ein häufiger Begleiter von Typ-2-Diabetes und Adipositas

Konstanztherapie bei erektiler Dysfunktion

68. DGU-Kongress in Leipzig: Ankündigungen

Impressum

143

Anzeige

Neues Tumor-Grading-System für Prostatakrebs Zeitgemäße Neugruppierung des erheblich modifizierten Original-Gleason-Scores

Der Gleason-Score ist seit gut 40 Jahren einer der leistungsfähigsten prognostischen Indikatoren beim Prostatakarzinom. Andererseits unterscheidet sich die gegenwärtige Anwendung beträchtlich von der ursprünglichen Klassifizierung. Verschiedentlich werden Scores unter der Prämisse zusammengefasst, dass mit ihnen die gleiche Prognose verbunden ist. Hierzu gehören die häufig bevorzugte Risikostratifizierung in drei Gruppen (≥ 6 vs. 7 vs. 8-10) sowie die in vier Gruppen mit Aufspaltung von Grad 7 (≥ 6 vs. 3 + 4 vs. 4 + 3 vs. 8-10) oder der Abtrennung von Grad 8 (≥ 6 vs. 7 vs. 8 vs. 9-10). Zur Eliminierung der dem Gleason-System anhaftenden Ungereimtheiten, wurde anhand von Daten des John Hopkins Hospitals (Baltimore, MD, USA) ein neues Gruppensystem mit fünf Graden auf der Basis eines überarbeiteten Gleason-Scores vorgeschlagen [1]: Grad-Gruppe 1 (Gleason-Score ≤ 6), Grad-Gruppe 2 (Gleason-Score 3 + 4 = 7), Grad-Gruppe 3 (Gleason-Score 4 + 3 = 7), Grad-Gruppe 4 (Gleason-Score 8) und Grad-Gruppe 5 (Gleason-Score 9-10). Auf der Konsens-Konferenz der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie zum Gleason-Grading des Prostatakarzinoms 2014 bestand eine breite Übereinkunft hinsichtlich der Übernahme des neuen Grading-Systems [2]. Ferner wurde das Grading-System anhand multiinstitutioneller und multimodaler Therapiedaten dahingehend überprüft, ob mit ihm die höchstsignifikanten prognostischen Unterschiede mit einer kleineren Anzahl Grade genau beschrieben werden [3].

Die Überprüfungskohorte bestand aus 20 845 aufeinander folgenden Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakrebs, die sich zwischen 2005 und 2014 an akademischen Zentren in den USA und Schweden einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Hinzu kamen 5 501 Patienten, die an zwei der amerikanischen Zentren mit Strahlentherapie (3 361 mit Brachytherapie und 2 140 mit externer Strahlentherapie) behandelt worden sind.

Bei den Vergleichen Gleason 3 + 4 versus Gleason 4 + 3 und Gleason 8 versus

Gleason ≥ 9 zeigten sich erhebliche Unterschiede. In der Kohorte mit radikaler Prostatektomie wurden für Gleason 4 + 3 durchweg dreifach höhere Hazard Ratios (HR) ermittelt als für Gleason 3 + 4. Die HR für Gleason 9-10 waren durchschnittlich um den Faktor 2 höher als für Gleason 8.

Im Kollektiv der radikal prostatektomierten Männer wurde in den Biopsie- und Prostatektomie-Proben mit dem fünfgradigen Gruppensystem eine ausgezeichnete prognostische Unterscheidung erreicht. Die 5-Jahresraten der biochemisches Rezidiv (BCR)-Freiheit für die Gleason-Scores ≤ 6 , 3 + 4, 4 + 3, 8 und 9-10 betragen in den Prostatektomie-Proben 96 %, 88 %, 63 %, 48 % bzw. 26 % (Abb.). Die Unterschiede zwischen Gleason 3 + 4 und Gleason 4 + 3 waren in der Strahlentherapie-Kohorte allerdings geringer ausgeprägt. Das wird auf vermehrte adjuvante oder neoadjuvante Hormontherapien bei Hochrisiko-Patienten zurückgeführt. Diese Abschwächung wur-

Dem neuen Tumor-Grading-System für Prostatakrebs werden offensichtliche Vorzüge beigegeben:

(1) Die Stratifizierung nach dem Tumorgrad liefert exakter differenzierte Risikobewertungen als das aktuelle Gleason-System.

(2) Die Fülle der originären Gleason-Scores, die sich aus den Kombinationen verschiedener Gleason-Muster ergibt, wird durch das fünfgradige Gruppensystem vereinfacht.

(3) Anstelle des in der Praxis niedrigsten Gleason-Scores 6 tritt der Grad 1. Darin wird die Beseitigung eines psychologischen Hindernisses gesehen, die potenziell zur Verringerung der Überbehandlung indolenter Prostatakarzinome beitragen kann.

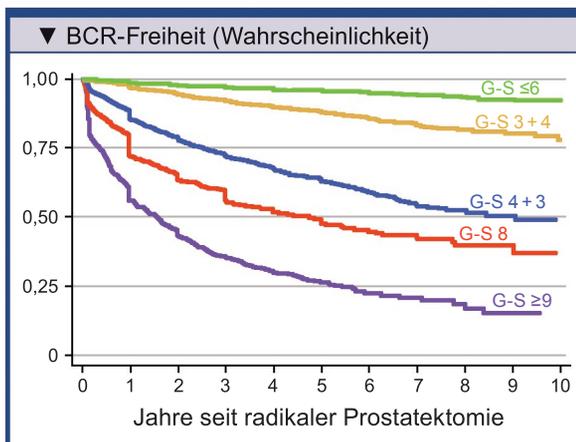
de in der Subgruppe mit Männern, die nur die Strahlentherapie erhalten hatten, nicht festgestellt. Beim Gleason-Score 8 bestand die weit überwiegende Mehrzahl aus den Gleason-Mustern 4 + 4, so dass eine Aufspaltung in 3 + 5 oder 5 + 3 nicht sinnvoll erschien.

Eine der bedeutsamsten Revisionen, die die Experten auf der Konsensus-Konferenz 2014 vorgenommen haben, betrifft die restriktivere Definition von Gleason-Score 6 [2]. Danach soll kribriformen Drüsen ungeachtet ihrer Morphologie das Gleason-Muster 4 zugewiesen werden. Als wesentliche Folge dieser Verschiebung resultiert eine günstigere Prognose für Patienten mit einem Gleason 6-Tumor. In der aktuellen Studie hatten Patienten mit Gleason-Score 6-Tumoren eine 5-Jahres-Heilungsrate von 96 % – auch in Fällen mit extraprostatischer Ausdehnung und positiven Schnittträndern. Red. ◀

[1] Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI, 2013. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 111:753-760.

[2] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. 2016. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 40:244-252.

[3] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. 2016. A Contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 69:428-435.



Anzeige

Kastrationsresistenter Prostatakrebs (CRPC)

Neuer Antikörper gegen das kryptische Exon der Splice-Variante 7 des Androgenrezeptors

Bei Prostatakrebs-Patienten werden vermehrt gebildete konstitutiv aktive Splice-Varianten des Androgenrezeptors (AR-Vs) mit der AR-gesteuerten Tumprogression zum CRPC in Zusammenhang gebracht. Infolge der Insertion kryptischer Exons in das AR-Gen treten vorgezogen Stopcodons auf, so dass Splice-Mutationen mit verkürztem AR ohne Ligandenbindungsdomäne – wie z.B. das am intensivsten untersuchte AR-V7 – gebildet werden. Das Vorliegen von AR-V7 wurde mit einer ungünstigen Prognose in Verbindung gebracht. Bei nachweisbaren Menge der Splice-Mutation in zirkulierenden Tumorzellen ist das Ansprechen der CRPC-Patienten auf Abirateronacetat (AA) oder Enzalutamid (EZ) deutlich eingeschränkt. In der aktuellen Studie sollte ein immunhistochemischer Assay für den Nachweis von AR-V7 im Tumorgewebe entwickelt und dessen klinische Bedeutung bei der Progression von hormonsensitivem Prostatakrebs (HSPC) zum CRPC anhand der Expressionsstärke von AR-V7 bestimmt werden.

Aus den Auswahlprozessen bei der Antikörpergenerierung ging der monoklonale Kaninchenantikörper EP343 mit Spezifität für AR-V7 nicht aber für intakte AR als vielversprechender Marker hervor. Mit ihm wurden immun-

histochemische Färbungen angefertigt. Das Patientenkollektiv wurde unter den Patienten mit CRPC identifiziert, die am Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, Großbritannien behandelt worden waren, und von denen ausreichend archiviertes Formalin-fixiertes, Paraffin-eingebettetes Gewebe wie auch CRPC-Biopsieproben von jeweils ein und demselben Mann zur Verfügung standen.

Archivierte Gewebeprobe bestanden aus Nadelbiopsien, transurethralen Prostataresektionen und Prostataektomien. Die CRPC-Gewebe entstammten biopsierten Metastasen in den Knochen, den Lymphknoten den Weichteilen oder den Viszera. von 37 Patienten mit CRPC-Biopsie hatten 35 eine Behandlung mit AA oder EZ erhalten. In 12 Fällen lagen Biopsien vor, die vor der Behandlung mit AA gemacht worden waren. Zusammengehörige HSPC- und CRPC-Gewebeprobe desselben Patienten standen in 33 Fällen zur Verfügung.

Die nukleäre Expressionsrate von AR-V7 stieg bei der Progression vom HSPC zum CRPC signifikant an ($p < 0,0001$). Auf den einzelnen Patienten bezogen traf die Zunahme der AR-V7-Expression in 26 Fällen zu, während bei sieben Patienten in der HSPC-Biopsie eine höhere AR-V7-Expression ermittelt wurde.

Der Effekt einer Behandlung mit AA oder EZ auf die nukleäre AR-V7-Expression wurde an 14 CRPC-Patienten mit Biopsien vor und 21 CRPC-Patienten mit Biopsien nach der AA- oder EZ-Behandlung bestimmt (Abb. 1). Im Vergleich mit den

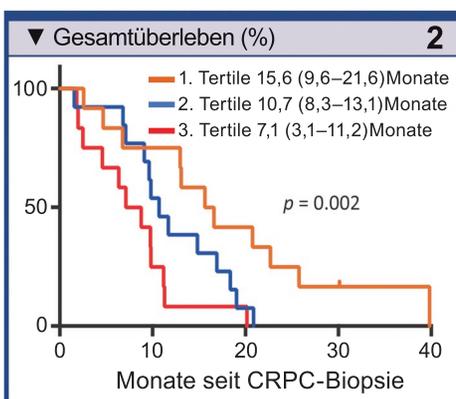
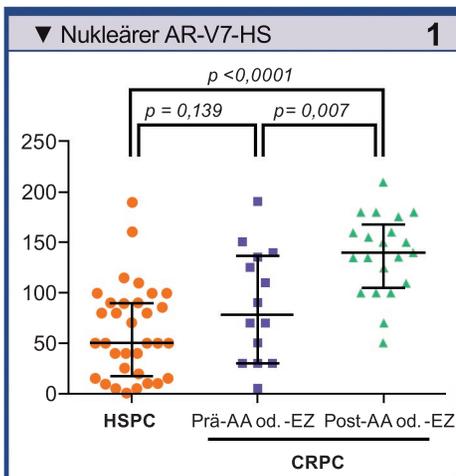
Die Expression nukleärer AR-V7 steigt bei Patienten mit sich entwickelnder Kastrationsresistenz an. Sie ist im Gegensatz zu vermehrtem Nachweis der AR-N-terminalen Domäne ein prognostischer Faktor für OS. Bei 21 % der Patienten wurde ein Absinken der AR-V7-Expression mit dem Aufkommen der Kastrationsresistenz ermittelt. Das deutet darauf hin, dass die AR-V7-Expression nicht als alleiniger Faktor der Therapieresistenz beim CRPC zugrunde liegt.

immunhistochemischen H-Scores (HS) der HSPC-Biopsien waren die HS in den Prä-AA- oder Prä-EZ-Biopsien nur insignifikant höher. Zwischen den HSPC-HS wie auch zwischen den HS vor der AA- oder EZ-Behandlung und den Post-AA- oder Post-EZ-Biopsien war der Unterschied hochsignifikant (Abb. 1).

Von insgesamt 37 Patienten lagen CRPC-Biopsien vor. Mit ihnen wurde der Zusammenhang zwischen der nukleären Expression von AR-V7 und der Gesamtüberlebenszeit (OS) ab der CRPC-Biopsie bestimmt. Die Aufteilung des Patientenkollektivs nach Tertilen des HS der AR-V7-Expression ergab mit ansteigender Tertile eine Abnahme des medianen OS von 15,6 über 10,7 auf 7,1 Monate (Abb. 2).

Alle 33 Patienten, von denen HSPC-Biopsien vorlagen, entwickelten nach median 22,3 Monaten Kastrationsresistenz – gleich ob ihre Behandlung systemisch (15 Patienten: Gonadotropin-Releasing-Hormon [GnRH]-Agonist) oder radikal (18 Patienten: Prostatektomie und/oder Bestrahlung) erfolgt war. Die Zeit war bei denen mit radikaler Therapie signifikant länger als bei denen, die nur mit Androgendeprivation behandelt worden waren (34,2 versus 15,3 Monate; $p = 0,014$). Red. ◀

Welti J, DN Rodrigues, Sharp A, et al. 2016. Analytical validation and clinical qualification of a new immunohistochemical assay for androgen receptor splice variant-7 protein expression in metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.049>



Anzeige

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC)

Effektivität von Cabazitaxel in Gegenwart AR-V7-positiver zirkulierender Tumorzellen

Bei Patienten mit CRPC stehen Androgenrezeptor-Splicevariante 7 (AR-V7)-positive zirkulierende Tumorzellen (CTC) mit Resistenz auf Abirateron und Enzalutamid nicht aber auf primäre Taxan-Chemotherapie im Zusammenhang. Inwieweit die Behandlung mit Cabazitaxel bei Patienten mit Progress nach Docetaxel durch den AR-V7-Status der CTC beeinflusst wird, wurde untersucht.

Die CRPC-Patienten mit progredienter Krankheit nach Docetaxel-Behandlung wurden aus einer laufenden Phase-II-Studie zu Budesonid-Effekten

auf die Toxizität von Cabazitaxel rekrutiert. Bei 29 von ihnen lagen vor Behandlungsbeginn ≥ 10 CTC/7,5 ml Blut vor. Sie wurden für die Untersuchung ausgewählt.

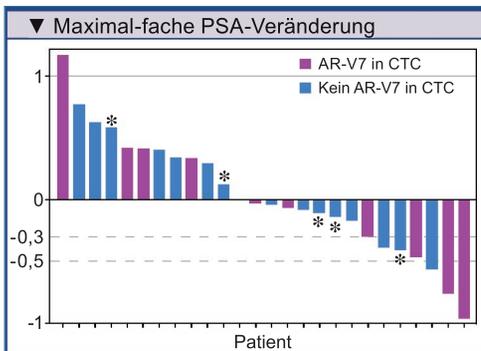
Der primäre Endpunkt der Studie, die Abnahme der CTC nach zwei Zyklen Cabazitaxel auf $< 5/7,5$ ml Blut, wurde bei fünf von 25 mit einer zweiten Blutprobe zur Verfügung stehenden Teilnehmern erreicht. Bei den AR-V7-positiven und -negativen Patienten (n=12 bzw. 8) waren es jeweils 20 %. Bei Behandlungsende hatten sieben Patienten ein bestes PSA-Ansprechen ≥ 30 % – drei davon > 50 % (Abb.).

Zum Zeitpunkt der Analyse wurden vier Patienten immer noch mit Cabazita-

Die Ergebnisse der Cabazitaxel-Behandlung standen bei Patienten mit metastasiertem CRPC nicht mit dem AR-V7-Status der zirkulierenden Tumorzellen im Zusammenhang. Daher könnte sich Cabazitaxel als eine zuverlässige Therapieoption für Patienten mit AR-V7-positiven zirkulierenden Tumorzellen anbieten.

xel behandelt. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) bei allen 29 Männern betrug 5 (95% CI, 2–8) bzw. 10 (95% CI, 5–14) Monate. Die fünf Patienten mit CTC-Ansprechen erreichten ein signifikant längeres OS als die 20 Männer ohne CTC-Ansprechen (Hazard Ratio: 0,1; 95% CI, 0,01–0,9; $p=0,04$). Das PFS war hingegen vergleichbar ($p=0,5$). Red. ◀

Onstenk W, Siewerts AM, Kraan J, et al. 2015. Efficacy of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer is independent of the presence of AR-V7 in circulating tumor cells. Eur Urol 68:939-945.



Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC)

AR-V7-positive CTC schließen Ansprechen auf Abirateron und Enzalutamid nicht aus

Der Androgenrezeptor Splicevariante AR-V7 fehlt die Ligandenbindungsdomäne. Sie ist konstitutiv aktiv und durch die New-Generation-Androgendeprivationstherapie (NG-ADT; Abirateron bzw. Enzalutamid) potenziell nicht inhibierbar. Andererseits wurde von einzelnen Patienten berichtet, bei denen die Therapie mit NG-ADT einen deutlichen PSA-Abfall bewirkt hatte. Diesbezüglich wurden CRPC-Patienten mit AR-V7-positiven zirkulierenden Tumorzellen (CTC), die mit einem NG-ADT behandelt worden waren, retrospektiv analysiert.

Vor Beginn der Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid waren CTC erfasst worden. Sie wurden auf AR-V7 analysiert. Als klinisch signifikanter Benefit waren entweder stabile Krankheit

(PSA-Abfall < 50 % bis < 25 % PSA-Anstieg vom Nadir) oder Ansprechen (PSA-Abfall > 50 %) festgelegt worden.

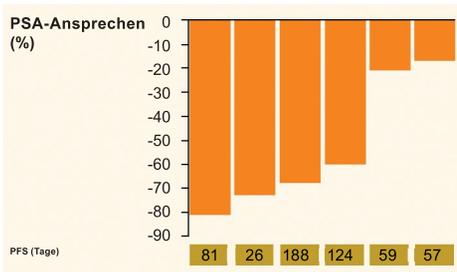
Bei sechs von 21 AR-V7-positiven Patienten wurde ein Benefit der Behandlung mit NG-ADT festgestellt. In vier Fällen betrug der PSA-Abfall > 50 % (Abb.). Daraus resultierte ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 3,4 Monaten gegenüber 2,9 Monaten bei den beiden Männern mit < 50 % PSA-Abfall. Da ein Patient mit einem PSA-Abfall von 73 % nach 26 Tagen nicht durch Prostatakrebs verursacht starb, könnte das reale PFS tatsächlich höher sein

CRPC-Patienten mit AR-V7-positiven CTC sind nicht von vornherein als Non-Responder auf Abirateron und Enzalutamid einzustufen, so dass ihnen die so genannte Next-Generation-ADT nicht grundsätzlich vorenthalten werden sollte.

Nur einer von sechs der profitierenden Patienten hatte vorab eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid erhalten. Aber keiner der Patienten mit > 50 % PSA-Abfall erhielt zuvor eine der neuen gegen den AR gerichteten Therapien.

Die Tumorcharakteristika und Patientenmerkmale der 6 AR-V7-positiven Patienten, die von der Therapie mit NG-ADT profitierten, und der 15 Patienten, bei denen eine PSA-Progression auftrat, unterschieden sich nicht signifikant. Red. ◀

Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedeke M, et al. 2016. Expression of AR-V7 in circulating tumour cells does not preclude response to next generation androgen deprivation therapy in patients with castration resistant prostate cancer. Eur Urol <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.021>.



Anzeige

Kastrationsresistenter Prostatakrebs Metaanalyse zum Einfluss der Lokalisation von Metastasen auf die Gesamtüberlebenszeit

Dass die Lokalisation der Metastasen bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) ein bedeutender Prädiktor für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ist, geht aus einer Reihe von Berichten hervor. Diesbezüglich wurde die Letalität bei viszeralen Metastasen – insbesondere bei Beteiligung der Leber – als besonders hoch eingestuft. Da Lebermetastasen bei Prostatakrebs relativ selten auftreten, waren auch die Fallzahlen der einzelnen Studien beschränkt. Um den Einfluss der Lokalisation von Metastasen bei CRPC-Patienten präziser zu bestimmen, wurde eine Metaanalyse aus neun Phase-III-Studien durchgeführt.

Der Einfluss der Lokalisation von Metastasen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit mCRPC, die eine Docetaxel-Chemotherapie erhalten hatten, wurde anhand einer Metaanalyse mit Daten von 8 820 Männern aus neun Phase-III-Studien bestimmt. Die Metastasen wurden in Gruppen mit der Lokalisation allein in Lymphknoten, in Knochen

+/- Lymphknoten, in der Lunge (+/- andere Orte aber nicht Leber) und in der Leber (+/- andere Orte) kategorisiert. Die Untersucher hatten zwei Hypothesen aufgestellt. Zum einen wurde postuliert, dass das mediane Gesamtüberleben bei Vorliegen von Lungenmetastasen kürzer ist als bei Knochenmetastasen, und zum anderen gingen sie davon aus, dass Patienten mit Lebermetastasen wiederum

eine kürzere Lebenserwartung haben als Männer mit Lungenmetastasen.

Die meisten Patienten gehörten der Gruppe mit Knochenmetastasen an (n=6 356). Viszerale Metastasen kamen in 1 815 Fällen vor. In der Gruppe mit Lungenmetastasen waren es 791 und in der Gruppe mit Lebermetastasen 752. Lymphknotenmeta-

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Männer mit mCRPC stand mit der jeweiligen Lokalisation der Metastasen im Zusammenhang. Sie war bei Vorliegen von Lebermetastasen signifikant kürzer als bei Lungenmetastasen. Letztere wiederum hatten gegenüber Knochenmetastasen mit und ohne Lymphknotenmetastasen eine deutlich kürzere Überlebenserwartung. Damit bestätigten sich beide von den Untersuchern aufgestellten hypothetischen Annahmen.

stasen alleine betrafen 565 Männer. Ein kleiner Anteil der Patienten (3 %) hatte Nebennieren-, Gehirn-, Nieren- oder andere nicht spezifizierte viszerale Metastasen. Sofern keine Lebermetastasen auftraten wurden diese Patienten in der Analyse nicht berücksichtigt.

Die deutlich längste Lebenserwartung mit 31,6 Monaten hatten die Patienten mit mCRPC, bei denen nur Lymphknotenmetastasen festgestellt worden waren. Deutlich kürzer überlebten Männer mit Knochenmetastasen mit und ohne Lymphknotenbefall (21,3 Monate). Die Überlebensdauer bei Lungenmetastasen (19,4 Monate) war wiederum kürzer als bei Knochenmetastasen. Die Verifizierung der ersten Hypothese erreichte statistische Signifikanz ($p=0,007$). Männer mit Lebermetastasen hatten mit 13,5 Monaten die signifikant kürzeste mediane Gesamtüberlebenszeit (Abb. 1). Der Unterschied zu Lungenmetastasen war signifikant ($p<0,0001$).

Die für die einzelnen Lokalisationsgruppen ermittelten medianen Gesamtüberlebenszeiten stimmten in den Studien weitgehend überein (Abb. 2). Ausnahme sind VENICE und MAINSAIL, in denen das Sterberisiko für Patienten mit Knochenmetastasen größer war als für die Patienten mit Lungenmetastasen. Differierende Ergebnisse kommen sicher auch aufgrund studienspezifischer Heterogenität der Stärke einzelner Lokalisationsgruppen zustande.

Red. ◀

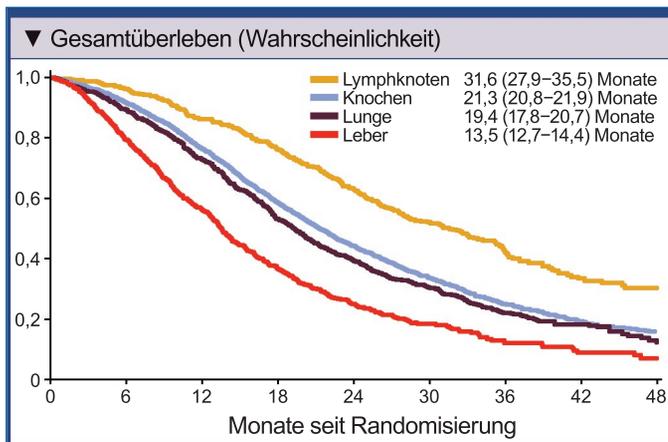


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens gesondert nach Lokalisation der Metastasen.

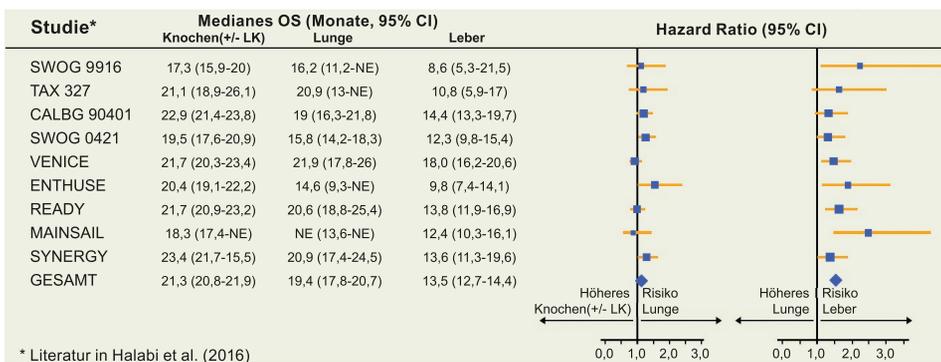


Abb. 2: Forest Plots zum Vergleich des medianen Gesamtüberlebens (OS) zwischen CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenbefall (LK) und Lungenmetastasen (linker Plot) sowie zwischen Lungenmetastasen und Lebermetastasen (rechter Plot).

Halabi S, Kelly WK, Ma H, et al. 2016. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 34:1652-1659.

Anzeige

Kastrationsresistenter Prostatakrebs Mikromilieu der Leber schützt Prostatakrebs- Metastasen vor induziertem Zelltod

Bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) ist die mediane Überlebensdauer bei Vorliegen von Lebermetastasen vergleichsweise am kürzesten [1]. Bei der Absiedelung in die Leber machen die Krebszellen eine Rückwandlung vom mesenchymalen in den epithelialen Phänotyp durch (MERT, mesenchymal-epithelial reverse Transition). In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass dieser Prozess insbesondere durch Leberzellen aktiviert und forciert wird [2]. Das erleichtert den Tumorzellen die Kolonisation und verleiht ihnen Chemoresistenz [3]. Allerdings warten die molekularen Signale, durch die Metastasen vor induziertem Zelltod geschützt sind, noch auf ihre Identifizierung. Zum Verständnis der Mechanismen, durch die Lebermetastasen beim CRPC erhöhte Chemoresistenz erlangen, wurden Experimente in-vitro und an einem Xenograft-Mausmodell durchgeführt [4].

Die aktuellen Untersuchungen wurden mit zwei Stämmen der humanen Prostatakrebs-Zelllinie DU145 durchgeführt. Herkömmliche DU145-Zellen exprimieren nur geringe Mengen an E-Cadherin, das kaum – wenn überhaupt – auf der Plasmamembran vorkommt (aktuell als DU-L [L=low] bezeichnet). Ferner wurde eine von selbst entstandene DU-145-Subzelllinie mit hoher basaler E-Cadherin-Expression auch auf der Oberfläche eingesetzt (als DU-H [H=high] bezeichnet). Zum routinemäßigen Nachweis von Chemoresistenz diente die kombinierte Inkubation mit Camptothecin (CPT) und TRAIL (Tumornekrosefaktor-verwandter Apoptose-induzierender Ligand). In-vitro-Experimente wurden mit Prostatakrebs-

zellen in Kokultur mit humanen primären Hepatozyten durchgeführt. Der In-vivo-Überprüfung diente ein Xenograft-Mausmodell für Lebermetastasen.

Chemoresistenz durch Reexpression von E-Cadherin

Bei Kokultur mit Hepatozyten reexprimiert ein signifikant erhöhter Prozentsatz an DU-L den Epithelzellmarker E-Cadherin auf der Plasmamembran (Abb. 1A). Zellen mit E-Cadherin auf der Oberfläche sind gegen CPT-TRAIL vermehrt resistent (Abb. 1B). Dagegen werden DU-L, die E-Cadherin nicht oder nur im Zytoplasma exprimierten, wirkungsvoll abgetötet.

Bei DU-H ist die relative Chemoresistenz nach Behandlung mit CPT-TRAIL im Vergleich zu DU-L deutlich stärker ausgeprägt. Durch Supprimierung der E-Cadherin-Expression in DU-H mit E-Cadherin small hairpin RNA (shRNA) wird die relative Chemosensitivität wiederhergestellt.

Die zelltötende Wirkung der Chemotherapeutika ist in der Regel auf proliferierende Zellen beschränkt. Da die Expression von E-Cadherin auf der Zelloberfläche mit der bei Tumor Dormancy bekannten Zelleruhe im Zusammenhang steht, wurde geprüft, ob die beobachtete relative Chemoresistenz auf einen durch E-Cadherin

Menschliche Prostatakrebszellen reexprimieren in Kokultur mit Hepatozyten das epitheliale Kohäsionsmolekül E-Cadherin. Zellen mit E-Cadherin auf der Plasmamembran, entwickeln relative Resistenz gegenüber Apoptose-Signalen. Diese hängt nicht von proliferativer Aktivität der Tumorzellen ab und ist nicht wirkstoffspezifisch.

Auch in vivo macht eine erhöhte E-Cadherin-Expression Primärtumor-/Metastasenknötchen gegenüber Chemotherapien resistent. In einem Xenograft-Mausmodell für lieno-hepatische Tumordissemination bewirkt das Mikromilieu der Leber die Rückwandlung der Prostatakrebs-Mikrometastasen in einen eher epithelialen Phänotyp. Die nachfolgend E-Cadherin-vermittelte Aussendung kanonischer Überlebenssignale schützt Lebermetastasen vor induziertem Zelltod. Diese Überlebenssignale lassen sich durch Chemotherapie plus adjuvante Behandlung mit einem PI3K-Inhibitor unterdrücken.

verursachten Zellzyklusarrest zurückzuführen ist. Dabei ergaben Bestimmungen der Zellzyklusaktivität bei DU-L in Kokultur mit Hepatozyten eine erniedrigte Proliferationsrate. Die mit E-Cadherin verbundene Apoptose-Resistenz ist daher von der Zellproliferation unabhängig. Andererseits befanden sich aber noch mehr als ein Drittel der auf der Oberfläche E-Cadherin exprimierenden Zellen in Teilung.

Dass die E-Cadherin-vermittelte Apoptoseresistenz der in den epithelialen Phänotyp zurückversetzten Prostatakrebszellen nicht wirkstoffspezifisch sondern allgemeiner Natur ist, wurde anhand zweier zytotoxischer Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien – Cisplatin und Doxorubicin – nachgewiesen.

Unterdrückung der MERT senkt Metastasierung in die Leber

Zur In-vivo-Bestätigung der In-vitro-Befunde diente ein verbundenes primäres (li-

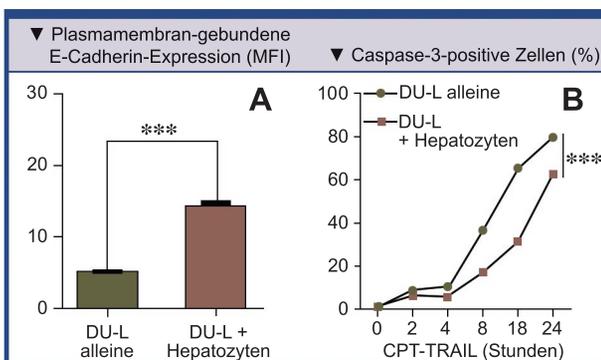


Abb. 1: (A) Mit Durchflusszytometrie bestimmte mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) der E-Cadherin-Expression auf der Plasmamembran von mit rot fluoreszierendem Protein (RFP) markierten DU-L alleine und in Kokultur mit Hepatozyten. (B) Nachweis erhöhter Chemoresistenz der DU-L nach 24-stündiger CPT-TRAIL-Behandlung mit dem Apoptosemarker Caspase-3. In Kokultur mit Hepatozyten ist der Anteil Caspase-3-positiver DU-L signifikant höher als bei Kultur von DU-L alleine. *** $p < 0.0001$ [4].

neales) und metastatisches (hepatisches) Tumorherd-Mausmodell. Nach intrasplenischer Tumorzellinjektion wurden in der dritten Woche primäre Tumorherde in der Milz nachgewiesen. Zwei Wochen später waren Mikro- und Makrometastasenherde in der Leber auffindbar. In den hepatischen Metastasenknötchen von DU-L war eine erhöhte E-Cadherin-Expression und -Lokalisation in der Plasmamembran nachweisbar – aber nicht in den Tumorknötchen der Milz des gleichen Tieres.

Da die Kolonisierung fremder Gewebe und die Etablierung der Tumormetastasen durch die Reexpression von E-Cadherin gefördert wird [5], sollten sich bei Unterdrückung der E-Cadherin-Reexpression deutlich weniger Metastasenherde bilden. Um das zu testen, wurden Mäusen DU-L wie auch DU-H mit und ohne E-Cadherin small hairpin RNA (shRNA) in die Milz injiziert. Nach ektopischer Injektion von DU-L bildeten sich in 13 von 15 Mäusen Metastasenherde in der Leber. Mit DU-H waren es 4 von 10 Mäusen. Wurde zugleich die E-Cadherin-Expression mit shRNA supprimiert, war das mit DU-L bei 3 von 3 und mit DU-H bei 5 von 6 Tieren der Fall (Abb. 2A).

Bei den Mäusen mit supprimierter E-Cadherin-Reexpression waren die Anzahl der Lebermetastasen und die Tumormass deutlich reduziert (Abb. 2B). Es lässt sich folgern, dass ein niedriger Spiegel an E-Cadherin oder effektive epithelial-mesenchymale Transition die erfolgreiche Tumorausbreitung von den Primärorten begünstigen.

Andererseits sind hohe Spiegel an E-Cadherin oder MERT für das Überleben der Metastasen und auf mikrometastatischer Stufe erforderlich.

E-Cadherin-Expression macht Metastasenherde chemoresistent

Zur Überprüfung, ob die Expression von E-Cadherin auch die primären Tumoren in der Milz und die in die Leber abgesiedelte Metastasen vor induziertem Zelltod schützt, wurden die Mäuse mit dem Taxan Paclitaxel (Nutzung verfügbarer Dosierungserfahrungen) behandelt. Bei sich von DU-L ableitenden Tumorherden in der Milz wurde anhand vermehrt gespaltenen Caspase-3 eine verstärkte Tumorzell-Apoptose nachgewiesen. In der Leber reexprimieren die DU-L-basierten Metastasen E-Cadherin, so dass deren relative Chemoresistenz zunimmt. Das wird anhand geringerer Mengen an gespaltenen Caspase-3 deutlich. Schwesterschnitte zeigten an Metastasenknötchen mit hochreguliertem E-Cadherin geringere Apoptose-Aktivität als an Tumoren mit herunterreguliertem E-Cadherin.

Auf DU-H zurückzuführende Tumoren in der Milz werden durch Taxanbehandlung in deutlich geringerem Umfang abgetötet als die von DU-L abstammenden. Wurde den Mäusen aber E-Cadherin shRNA exprimierendes DU-H injiziert, führte das zu Milztumoren mit vermindertem E-Cadherin-Spiegel und erhöhter Chemosensitivität.

Inhibitoren der Überlebenskinasen unterdrücken Überlebenssignale

Nach dem Übergang in den epithelialen Phänotyp sind in Krebszellen verschiedene überlebensfördernde Kinasen aktiviert [6]. Dass solche Kinasen in die Aussendung von Überlebenssignalen involviert sind, wurde in vitro mit Kinase-Inhibitoren nachgewiesen. Dabei wurden E-Cadherin exprimierende Zellen gegenüber CPT/TRAIL sensitiviert. Unspezifische Inhibitoren mehrerer Kinasen waren bei der Wiederherstellung von relativer Chemosensitivität effektiver als die Behandlung mit einem spezifischen AKT-Inhibitor allein.

Auch im Mausmodell wurde untersucht, ob Chemoresistenz durch E-Cadherin-aktivierte Signalübertragungswege kanonischer Überlebensfaktoren bewirkt wird. Der diesbezügliche Nachweis wurde durch Ausschalten des Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-AKT-Signalwegs mit dem PI3K-Inhibitor LY294002 geführt. Dabei wurde dessen Dosierung so gewählt, dass Wachstum und Überleben durch den Inhibitor nicht beeinflusst werden. Mit dieser adjuvanten Behandlung ließ sich die Effektivität der Taxan-Chemotherapie deutlich steigern. Dieser synergistische Effekt zeigte sich auch bei den Tumorknötchen in der Milz nach DU-H-Inokulation, die auf die Taxan-Chemotherapie alleine nicht ansprechen. *jfs* ◀

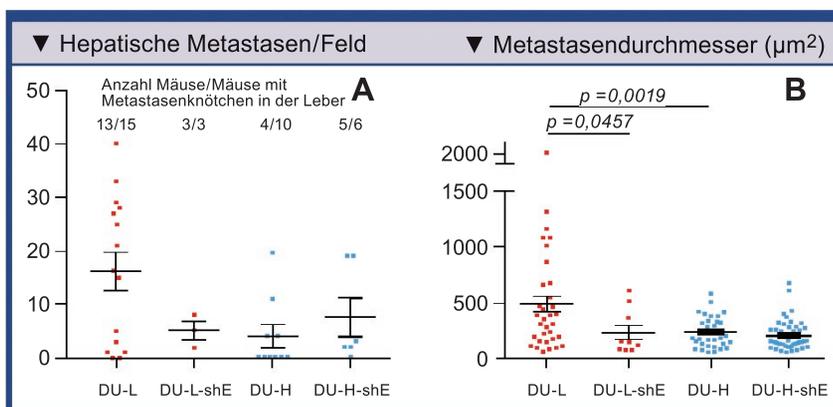


Abb. 2: (A) Auszählung der hepatischen Metastasenknötchen pro Mikroskopierfeld nach intrasplenischer Injektion von DU-L und DU-H jeweils ohne und mit E-Cadherin shRNA (DU-L-shE bzw. DU-H-shE). (B) Quantifizierung der hepatischen Knötchendurchmesser [4].

[1] Halabi S, Kelly WK, Ma H, et al. 2016. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 34:1652-1659.

[2] Yates CC, Shepard CR, Stolz DB, Wells A, 2007. Co-culturing human prostate carcinoma cells with hepatocytes leads to increased expression of E-cadherin. *Br J Cancer* 96:1246-1252.

[3] Chao Y, Wu Q, Shepard C, Wells A, 2012. Hepatocyte induced re-expression of E-cadherin in breast and prostate cancer cells increases chemoresistance. *Clin Exp Metastasis* 29:39-50.

[4] Ma B, Wheeler SE, Clark AM, et al. 2016. Liver protects metastatic prostate cancer from induced death by activating E-cadherin. *Hepatology* doi: 10.1002/hep.28755

[5] Wells A, 2008. E-cadherin as an indicator of mesenchymal to epithelial reverting transitions during the metastatic seeding of disseminated carcinomas. *Clin Exp Metastasis* 25:621-628.

[6] Pece S, Chiariello M, Murga C, Gutkind JS, 1999. Activation of the protein kinase Akt/PKB by the formation of E-cadherin-mediated cell-cell junctions. Evidence for the association of phosphatidylinositol 3-kinase with the E-cadherin adhesion complex. *J Biol Chem* 274:19347-19351.

Metastasierter Prostatakrebs

Sicherheit der radikalen Prostatektomie bei Männern mit Fernmetastasen bei Diagnose

Gegenwärtig laufen Untersuchungen, in denen die Effektivität der radikalen Prostatektomie in der Behandlung von metastasiertem Prostatakrebs geprüft wird. Angesichts des Mangels an Daten zur Sicherheit radikaler Eingriffe an der Prostata in diesem Patientenkreis wurden die perioperativen Ergebnisse sowie die nach radikaler Prostatektomie bei lokal resezierbarem, fernmetastasiertem Prostatakrebs frühzeitig auftretenden Komplikationen untersucht.

Die retrospektive Fallserie umfasste 106 Patienten aus sechs Zentren in den USA, Deutschland, Italien und Schweden mit im Zeitraum von 2007 bis 2014 neu diagnostiziertem metastasiertem (M1) Prostatakrebs. Die Behandlung war mit radikaler Prostatektomie und ausgedehnter pelviner Lymphadenektomie erfolgt.

In der Studienkohorte betrug der mediane PSA-Spiegel 22,5 ng/ml (Interquartilenbereich 8,1–55,1). Ein Prostatakarzinom (T3/4) lag bei 39 der 106 Männer (36,8 %) vor und 45 von 106 (42,5 %) hatten vor der Operation positive Lymphknoten. Skelettmetastasen lagen in 70 Fällen vor. Von den

106 Männern waren 97 offen und neun mit dem Roboter operiert worden.

Aus allen sechs Zentren wurden Komplikationen bis 90 Tage nach der Operation gemeldet. Allerdings hatten die meisten Patienten (79,2 % keine Komplikationen. Bei 54,3 % der Patienten wurden positive Schnittträger registriert. Eine Reoperation war in zwei Fällen erforderlich (ein pelvines Hämatom, eine infizierte Lymphozele in ungünstiger Lokalisation für perkutane Drainage). Zwei Männer wurden nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erneut zur perkutanen Drainage infizierter Lymphozelen eingewiesen, zwei weitere zur intravenösen Rehydrierung, davon einer auch

Bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit lokal resezierbarem, fernmetastasiertem Prostatakrebs erwies sich die radikale Prostatektomie in der Hand eines erfahrenen Chirurgen als sicher. Das Spektrum und die Rate der mit der Operation verbundenen Komplikationen waren nicht höher als bei radikalen Prostatektomien nach Standardindikation.

aufgrund der Exazerbation einer Divertikulitis. Bluttransfusionen wurden in 15 Fällen benötigt. Bei 22 Männern traten Komplikationen auf: 9 Lymphozelen, 7 Anastomoseninsuffizienz, 5 Wundinfektionen.

Während eines medianen Follow-up von 22,8 Monaten verstarben 12 Männer am Prostatakrebs, davon nur einer innerhalb eines Jahres nach der radikalen Prostatektomie. *Red. ◀*

Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, et al. 2016. A multi-institutional analysis of perioperative outcomes in 106 men who underwent radical prostatectomy for distant metastatic prostate cancer at presentation. *Eur Urol* 69:788-794.

Fokale Therapie bei Prostatakrebs

Kombinierte Analyse der Effekte auf die Sexualfunktion aus drei prospektiven Studien

Patienten mit klinisch signifikantem Prostatakrebs könnte die gezielte Zerstörung des Tumorgewebes unter Organ- und Funktionserhalt eine verbesserte Chance auf günstige urogenitale Behandlungsergebnisse bieten. Zur Überprüfung dieser Option wurde eine gepoolte Analyse der sexuellen Domäne aus drei relevanten, prospektiven Studien durchgeführt.

Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs (PSA ≤15 ng/ml, Gleason-Score 4+3, Stadium ≤T3aN0M0) wurden mittels hochintensivem fokussiertem Ul-

traschall (HIFU) nach verschiedenen Strategien der fokalen Therapie gewebeerhaltend behandelt.

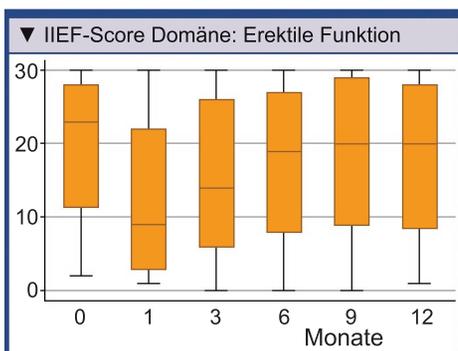
Der mediane International Index of Erectile Function (IIEF)-Score für die erektile Domäne betrug 23 (Interquartilenbereich [IQR] 11–28). Nach einem Monat wurde ein signifikanter Score-Abfall auf 9 (IQR 3–22) registriert. Es folgte die Verbesserung des Scores auf 15 nach drei Monaten, auf 19 nach sechs Monaten und auf 20 nach neun Monaten bis zu einem Jahr (**Abb.**). Die Veränderungen anderer IIEF-Domänen und des Gesamt-IIEF unterschieden sich nur einen und drei Monate nach der Operation signifikant vom

Bei Prostatakrebs-Patienten dreier Studien, die sich einer Reihe gewebeerhaltender Therapien unterzogen hatten, erniedrigten sich die Scores für den Gesamt-IIEF und die Domäne für erektile Funktion postoperativ nur während der ersten drei Monate signifikant. Bestimmender Faktor für erektile Dysfunktion nach gewebeerhaltender Therapie war allein der präoperative Status.

Basiswert. Die unterschiedlichen Vorgehensweisen in den drei Studien hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Zu Baseline waren von 10 % aller Patienten Phosphodiesterase-5-Inhibitoren angewandt worden. Ein Monat postoperativ waren es 13 %, nach 6 Monaten 51 % und nach 12 Monaten 44 %. *Red. ◀*

Yap T, Ahmed HU, Hindley RG, et al. 2016. The effects of focal therapy for prostate cancer on sexual function: a combined analysis of three prospective trials. *Eur Urol* 69:844-851.



Anzeige

Nodal positiver Blasenkrebs

Vergleichende Effektivitätsanalyse der unterschiedlichen Behandlungsstrategien

Blasenkrebs-Patienten mit klinischen Lymphknotenmetastasen haben ein hohes Risiko für Fernmetastasen. Sie sind jedoch potenziell heilbar. Entscheidend hierfür ist die Verbesserung der Therapiestrategien. Die diesbezügliche Beweislage weist indes eklatante Lücken auf. Um diese auszufüllen, wurde eine vergleichende Effektivitätsanalyse unterschiedlicher Behandlungsstrategien unternommen.

Die Daten für die Analyse entstammten der National Cancer Datenbank. Identifiziert wurden Patienten (cTbeliebigN1-3M0), die

mit Chemotherapie und/oder Zystektomie behandelt worden waren.

Von insgesamt 1 739 Patienten (cN1: 48 %, cN2: 45 %, cN3: 7 %) hatten sich 1 104 einer Zystektomie unterzogen und 635 waren nur mit einer Chemotherapie behandelt worden. Von den zystektomierten Patienten hatten 363 präoperativ und 328 adjuvant eine Chemotherapie erhalten.

Innerhalb von fünf Jahren waren 70,3 % der Patienten gestorben. Die 5-Jahresraten des Gesamtüberlebens betragen für Chemotherapie allein 14 %, für Zystektomie allein 19 %, für Zystektomie mit präoperativer Chemotherapie 31 % und für Zystektomie und adjuvanter Chemotherapie

Ein Teil der Patienten mit nodal positivem Blasenkrebs erreichte ein längerfristiges Überleben. Bei der kombinierten Behandlung mit Chemotherapie und Zystektomie wurden die besten Ergebnisse erzielt.

26 % (Abb.). Im multivariablen Modell erwies sich Zystektomie mit präoperativer Chemotherapie der Zystektomie alleine als signifikant überlegen (Hazard Ratio 0,80; 95% CI, 0,66–0,97). Auch mit adjuvanter Chemotherapie verbesserte sich das Gesamtüberleben zystektomierter Patienten. Die Überlebensdauer für Patienten mit alleiniger Chemotherapie war – sofern 12 Monate überlebt waren – geringfügig kürzer als bei Patienten, die alleinig zystektomiert worden waren. *Red. ◀*

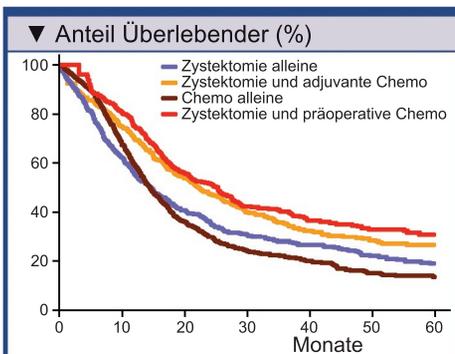
Galsky MD, Stensland K, Sfakianos JP, et al. 2016. Comparative effectiveness of treatment strategies for bladder cancer with clinical evidence of regional lymph node involvement. *J Clin Oncol* 34:2627-2635.

Die monatliche Erhaltungstherapie mit BCG war außerordentlich wirksam und erwies sich dem EPI/INF-Regime hinsichtlich der Rezidivprävention als signifikant überlegen.

Die Progressionsraten waren niedrig und unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Bezüglich der krankheitsspezifischen Mortalität bestand bei der Behandlung mit dem BCG-Regime ein deutlicher Vorteil gegenüber der mit dem EPI/INF-Regime (HR: 0,20, 95% CI, 0,05–0,9; $p=0,04$).

Für einen Vergleich zwischen 1- und 2-Jahres-Erhaltungstherapie war die Anzahl Patienten zu gering. Bei Verabreichung von vier zusätzlichen Instillationen wurde keine Tendenz zu verbesserter Effektivität festgestellt. *Red. ◀*

Marttila T, Järvinen R, Liukkonen T, et al. 2016. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus combination of epirubicin and interferon- α 2a in reducing recurrence of non-muscle-invasive bladder carcinoma: FinnBladder-6 study. *Eur Urol* 70:341-347.



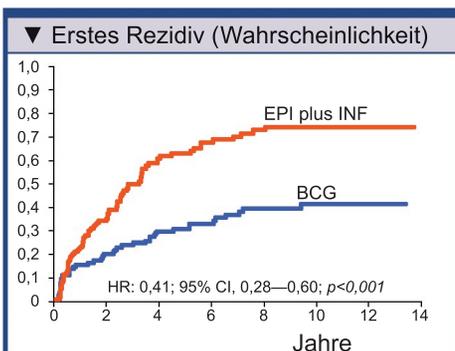
Intravesikale Therapie mit Bacillus Calmette-Guérin versus Epirubicin plus Interferon- α 2a

Bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs der intermediären Risikogruppe sollten Rezidive und Krankheitsprogression durch intravesikale Instillationstherapie vermieden werden. Die Ergebnisse bei monatlicher Instillation mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) oder mit Epirubicin plus Interferon- α 2a (EPI/INF) wurden verglichen.

In die prospektive, randomisierte Prüfung wurden 229 für die Intention-to-treat-Analyse geeignete Patienten mit häufig rezidivierendem nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (TaT1) aufgenommen.

Die Patienten der vierarmigen Studie erhielten alle zunächst eine einzige postoperative Instillation mit EPI gefolgt von fünf wöchentlichen Instillationen mit BCG oder EPI/INF. Im 1-Jahr-Erhaltungsschema kamen danach elf monatliche Instillationen mit BCG oder EPI/INF hinzu. Danach wurden im 2-Jahres-Erhaltungsschema vier weitere vierteljährliche Instillationen verabreicht.

In der BCG- und der EPI/INF-Gruppe betrug das mediane Follow-up 7,5 bzw. 7,4 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit eines ersten Rezidivs war in der BCG-Gruppe signifikant niedriger als in der EPI/INF-Gruppe (nach 7,4 Jahren 29 % versus 72 %, Abb.).



Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Cabozantinib vs. Everolimus nach vorhergegangener Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Cabozantinib ist ein gegen Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität gerichteter oraler Tyrosinkinaseinhibitor (TKI). Zu den Zielkinasen von Cabozantinib gehören der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR), MET und AXL, die alle mit der Pathophysiologie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) oder der Entwicklung von Resistenz gegen antiangiogenetische Substanzen in Verbindung gebracht werden. Mit den gegenwärtig zugelassenen Erst- und Zweitlinientherapien bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurden zwar Überlebensverlängerungen nachgewiesen, doch in keinem Fall wurden Verbesserungen bei allen drei Endpunkten für Effektivität – progressionsfreies Überleben, objektives Ansprechen und Gesamtüberleben – erreicht. In der Open-label-Phase-III-Studie METEOR wurde die Effektivität von Cabozantinib mit der des mTOR-Inhibitors Everolimus bei Patienten mit mRCC verglichen, deren Krankheit nach zielgerichteter VEGFR-Therapie progredient geworden war.

In der randomisierten Open-label-Phase-III-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem RCC oder mRCC im Verhältnis 1:1 mit Cabozantinib (60 mg/d) oder Everolimus (10 mg/d) behandelt. Zu den Einschlusskriterien der Studie gehörten ein histologisch oder zytologisch gesichertes Nierenzellkarzinom mit klarzelligem Anteil, mindestens eine vorhergegangene Therapie mit einem TKI (z.B. Sorafenib, Sunitinib, Axitininib, Pazopanib oder Tivozanib) und die letzte Medikationseinnahme der TKI musste mindestens sechs Monate zurückliegen.

Bei Behandlung mit Cabozantinib wurde eine signifikant längere mediane Ge-

samtüberlebensdauer erreicht als bei Behandlung mit Everolimus (21,4 versus 16,5 Monate, Hazard Ratio [HR]: 0,66 [95% CI, 0,53–0,83], $p=0,00026$). Analysen des Gesamtüberlebens in verschiedenen Subgruppen (Alter [$<65/\geq 65$ Jahre], MSKCC-Risikogruppe [günstig/intermediär/schlecht], vorherige Nephrektomie [ja/nein], ECOG Performance-Status [0/1], Tumor-MET-Status [hoch/niedrig/unbekannt], Anzahl Organe mit Metastasen [$1/2/\geq 3$], Knochenmetastasen [nein/ja], viszerale Metastasen [nein/ja], Anzahl vorausgegangener TKI-Behandlungen [$1/\geq 2$]) ergaben gute Übereinstimmungen mit der Analyse in der Gesamtgruppe.

Die von einem unabhängigen Radiologie-Review-Komitee durchgeführte Analyse der progressionsfreien Überlebensdauer (PFS) war als primärer Endpunkt festgelegt worden. Sie war in der Cabozantinib-Gruppe mit 7,4 Monaten gegenüber 3,9 Monaten in der Everolimus-Gruppe signifikant länger (HR: 0,51 [95% CI 0,41–0,62]; $p<0,0001$; **Abb.**). Dieses Ergebnis deckt sich im Wesentlichen mit dem, das bereits mit den ersten 375 randomisierten Patienten ermittelt und berichtet worden war. Die PFS-Ergebnisse in Subgruppenanalysen stimmten ebenfalls mit dem der Gesamtkohorte über-

Bei Behandlung mit Cabozantinib wurden gegenüber der Behandlung mit Everolimus signifikante Vorteile hinsichtlich der Gesamtüberlebensdauer, des progressionsfreien Überlebens und der objektiven Ansprechrates festgestellt. Die klinische Aktivität von Cabozantinib kam Patienten aller Risikokategorien ungeachtet der Vorbehandlungen und dem Ausmaß der Tumorstadien zugute. Die Untersucher befürworteten die optionale Einbeziehung von Cabozantinib in das Therapiespektrum bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom.

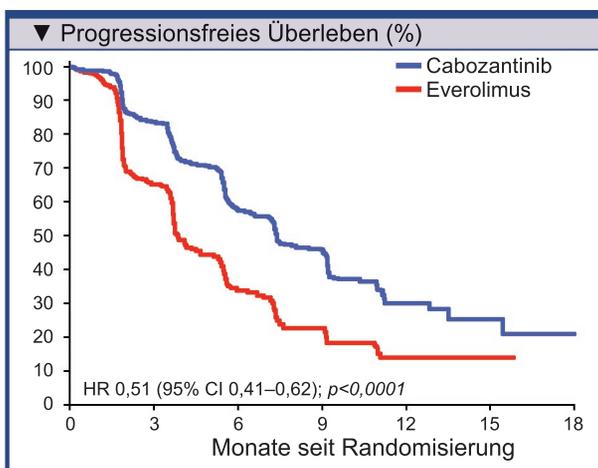
ein. Auch die von den Prüfern ermittelten PFS-Daten deckten sich weitgehend mit denen des Review-Komitees.

Der Anteil Patienten mit objektivem Ansprechen betrug in der Cabozantinib-Gruppe 17 % (57 von 330 Patienten hatten ein partielles Ansprechen) gegenüber 3 % in der Everolimus-Gruppe (11 von 328 Patienten hatten ein partielles Ansprechen ($p<0,0001$)). Auch dabei gelangten Untersucher und Komitee zu ähnlichen Beurteilungen.

Bis zum 31. Dezember 2015, dem Cutoff für die Gesamtüberlebensanalyse erreichte die mediane Expositionsdauer der Patienten mit Cabozantinib 8,3 Monate und mit Everolimus 4,4 Monate. Dosisreduzierungen kamen bei 206 Patienten in der Cabozantinib-Gruppe und bei 80 in der Everolimus-Gruppe vor.

Die bei Cabozantinib/Everolimus-Behandlung am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 waren Hypertonie (49/12), Diarrhoe (43/7), Fatigue (36/24), Palmar-Plantar-Erythrodysesthesie-Syndrom (27/3), Anämie (19/53), Hyperglykämie (3/16), Hypomagnesiämie (16/0). Drei behandlungsbedingte Todesfälle (1/2) traten auf. *Red. ◀*

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. for the METEOR investigators. 2016. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:917-927.



Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens. Der Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression war von einem unabhängigen Review-Komitee bei der Untersuchung aller 658 Patienten der Gesamtkohorte radiologisch festgestellt worden.

Auslaufmodel Chefarzt?

In dem immer komplexer werdenden medizinischen Umfeld mit dem sich exponentiell vermehrendem Wissen und einer zunehmenden Diagnostik- und Therapiedifferenzierung stellt sich zunehmend die Frage, ob die in Deutschland typische Abteilungsstruktur mit einem Chefarzt, mehreren Oberärzten und einer darunterliegenden Ebene von Ärzten in Weiterbildung den Anforderungen einer hochqualifizierten medizinischen Versorgung gerecht wird.

Status Quo – der Chefarzt als eierlegende Wollmilchsau

Das Hierarchiesystem im stationären Gesundheitswesen im deutschsprachigen Raum ist historisch gewachsen. Üblicherweise handelt es sich um einen Chefarzt, mehrere Oberärzte und eine dritte Hierarchieebene mit Assistenz und Fachärzten. Die Position des Chefarztes umfasst dabei üblicherweise die folgenden Charakteristika: 1. medizinische Gesamtverantwortung, 2. Berichterstattung gegenüber der Geschäftsführung, 3. Liquidationsrecht mit entsprechender Notwendigkeit persönlicher Leistungserbringung bei Wahlleistungspatienten, 4. Leistungen im Rahmen der KV-Ermächtigung mit ebenfalls persönlicher Leistungserbringung und 5. Ausbildungsverantwortung gegenüber den Ärzten in Weiterbildung.

In vielen anderen Ländern ist das System anders aufgebaut, im angloamerikanischen Raum handelt es sich typischerweise um ein Consultantwesen mit einer medizinischen Versorgung durch Fachärzte auf gleicher Hierarchieebene und jeweils personenbezogener Patientenbehandlung und eigener medizinischer Verantwortung. Auch das niederländische Maatschapsystem ist ähnlich aufgebaut.

Durch ein solches Konzept kann eine Subspezialisierung zumindest begünstigt werden. Auf der anderen Seite erleichtert das Chefarztsystem möglicherweise die Etablierung von Zentrumsstrukturen mit konsekutiv höheren Fallzahlen und einer breiten Wissensakquise und Behandlungs-

expertise mit einer höheren medizinischen Versorgungsqualität.

Die Position des einzelnen Chefarztes muss sich jedoch zunehmenden Herausforderungen stellen. Zum einen wächst das Wissen in der Urologie exponentiell und diagnostische wie auch therapeutische Optionen differenzieren sich zunehmend. Von daher wird es auch in dem „kleinen“ Fach der Urologie zunehmend schwer bis unmöglich alle Bereiche des Faches mit gleicher Qualität abbilden zu können. Eine Subspezialisierung scheint zunehmend geboten. U.a. die Erfahrungen in der organerhaltenden Nierenchirurgie und der radikalen Prostatektomie erlauben fast keinen anderen Schluss als den, dass eine entsprechende Spezialisierung von operativ tätigen Personen und Institutionen die Behandlungsqualität steigert. Im klaren Widerspruch hierzu steht die notwendige persönliche Leistungserbringung bei Wahlleistungspatienten im Rahmen des Liquidationsrechtes. Hier ist der jeweilige Chefarzt, zumindest für alle wesentlichen therapeutischen Maßnahmen, zur persönlichen Leistungserbringung verpflichtet. Insgesamt ein kaum zu lösender Widerspruch.

Neben dieser Erwartung an eine maximale medizinische Produktionsqualität im klinischen Alltag lastet auf der Position des Chefarztes eine hohe administrative Verantwortung mit üblicherweise auch einem nicht geringen Zeitaufwand. Gegenüber der Geschäftsführung werden Budgetverantwortung, Investitionsplanung und die Entwicklung von Strategien zur Entwicklung der jeweiligen Abteilung erwartet. Auch vertritt der jeweilige Chef die Klinik gegenüber den niedergelassenen Fachkollegen.

Zwei zusätzliche Belastungen kommen erschwerend hinzu: Die Weiterbildungsermächtigung liegt üblicherweise beim Chefarzt, er ist also zusätzlich für die Ausbildung der Assistenzärzte in seiner Abteilung verantwortlich. In den meisten Abteilungen liegt zudem eine Ermächtigungsambulanz auf Zuweisung von niedergelassenen Fachkollegen vor. Hier besteht ebenfalls eine Verpflichtung zur persönlichen Leistungserbringung.

Weitere „kleine“ Verantwortungsreiche kommen hinzu: Sicherstellung der kontinuierlichen Fortbildung (CME) von Ober- und Fachärzten einschließlich notwendiger Wiederholungsmaßnahmen (z.B. Röntgenfachkunde), Besetzung von Arznei-, Hygiene-, Qualitäts- und M&M Kommissionen, Sicherstellung von Arbeitszeiten und Pausen etc.

Die Fülle der beschriebenen Aufgaben und Verantwortungen machen es so gut wie unmöglich alles mit der gleichen Sorgfalt und Qualität zu bedenken.

Mögliche Lösungsansätze

Eine Subspezialisierung in den einzelnen Abteilungen ist ein möglicher Ansatz um die medizinische Versorgungsqualität auf hohem Niveau zu gewährleisten. Solche Modelle werden in vielen Kliniken, zumindest in Teilbereichen, auch bereits praktiziert. Für die betroffenen Patienten ist die Kommunikation über die Behandlung des jeweils spezialisierten Kollegen leicht verständlich und wird entsprechend angenommen. Zu regeln ist die Behandlung von Patienten im Rahmen der Wahlleistungsermächtigung. Ein möglicher Weg ist die Wahlleistungsermächtigung auf verschiedene spezialisierte leitende Mitarbeiter auszudehnen. Nach Region und Höhe des Anteils von Wahlleistungspatienten ist es jedoch zwingend notwendig eine adäquate Vergütung der spezialisierten Mitarbeiter sicherzustellen. Hier sind insbesondere die Krankenhausträger gefragt außerhalb des üblichen Tarifsystems entsprechende Modelle zu entwickeln. Eine hochwertige medizinische Versorgung bedarf einer weitergehenden Spezialisierung. Die entsprechenden ärztlichen Mitarbeiter brauchen ein entsprechendes Arbeitsumfeld und eine adäquate Entlohnung. Diese ist in den derzeitigen Strukturen üblicherweise nicht implementiert und bedarf einer Diskussion mit dem jeweiligen Krankenhausmanagement und auch auf der Ebene der Fachgesellschaften und der Gesundheitspolitik. Nur hierdurch werden sich in Zukunft die bereits jetzt deutlichen Abwanderungstendenzen



Dr. med. Jörn H. Witt,
Chefarzt der Klinik
für Urologie, Kinder-
urologie und Urolo-
gische Onkologie,
Prostatazentrum
Nordwest,
St. Antonius-Hospital,
Akademisches
Lehrkrankenhaus der
WWU Münster,
Gronau.

von hochspezialisierten Mitarbeitern in Länder mit besseren Arbeitsbedingungen verhindern lassen.

Alternativ ist auch ein Modell mit mehreren spezialisierten Mitarbeitern auf gleicher Ebene und eigener medizinischer Letztverantwortung ähnlich den Consultants im angloamerikanischen Raum oder Sozietätsmodellen wie z.B. im Anwaltswesen denkbar. Entsprechende Gesellschaftsrechtsformen müssen dann entwickelt werden um die Nutzung gemeinsamer Ressourcen, interner Kommu-

nikationswege und einer Außendarstellung mit entsprechender Corporate Identity zu beschreiben. Die Position des Chefarztes als primus inter pares verlagert sich in einem solchen Modell dann mehr in den administrativen Bereich.

Geboten scheint es die Ausbildungs- und verpflichtung gegenüber den Ärzten in Weiterbildung an die jeweiligen Subspezialitäten zu delegieren. Durch eine zeitlich begrenzte Zuordnung der jeweiligen Kollegen in Weiterbildung lässt sich die Weiterbildungsqualität zweifelsfrei erhöhen und besser strukturieren.

In Gronau gehen wir seit 2010 den Weg der Subspezialisierung mit wahlleistungsberechtigten in mehreren Bereichen. Die Patientenzufriedenheit hat sich hierdurch deutlich erhöht und auch die niedergelassenen urologischen Kollegen suchen zunehmend den unmittelbaren Kontakt zu den Bereichsleitungen. Die medizinische Qualitäts- und wirtschaftliche Verantwortlichkeit geht zunehmend in die Hände der verantwortlichen Kollegen

über mit der Folge einer steigenden Behandlungsqualität und besserer ökonomischer Effizienz.

Schlussfolgerung

Das typische derzeitige Chefarztmodell ist künftigen Herausforderungen zunehmend weniger gewachsen. Es bedarf einer Weiterentwicklung und Schaffung neuer Strukturen um den Erfordernissen gerecht zu werden. Die Diskussion über sinnvolle Entwicklungsschritte und Veränderungen muss auf verschiedensten Ebenen geführt werden. Es gilt durch entsprechende Strukturen die medizinische Kompetenz sicherzustellen und Abwanderungen von hochqualifiziertem Personal zu vermeiden. Die bisher übliche Chefarztposition mag ein Auslaufmodell sein, die Position eines strategisch denkenden und lenkenden medizinischen Direktors sicher nicht. ◀

Verfasser: Dr. med. Jörn H. Witt, Gronau

Multizentrische Ergebnisse mit Acthar-Gel in der Behandlung bei nephrotischem Syndrom

Mit der bei nephrotischem Syndrom (NS) in erster Linie angewandten anti-proteinurischen Therapie wird nicht in allen Fällen ein effektives Ansprechen erreicht. Zudem wird die Behandlung nicht von allen Patienten hinreichend vertragen. Im Bemühen um Ausweichtherapien wurde die Behandlung mit adrenokortikotropem Hormon (ACTH) wiederbelebt, die in den USA bereits in den 1950er Jahren effektiv bei NS eingesetzt worden war. In einer retrospektiven Fallserie wurden Effektivität und Sicherheit der Acthar-Gel-Behandlung von Patienten mit NS unterschiedlicher Ätiologie, bei denen multiple Therapien fehlgeschlagen waren, untersucht.

An der Fallserie waren 44 für mehr als sechs Monate mit Acthar-Gel behandelte erwachsene NS-Patienten aus sechs klinischen Praxen beteiligt. Die NS-Ätiologien umfassten idiopathische fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS; 15), idiopathische membranöse Glomerulonephritis (iMN; 11), IgA-Nephropathie (IgAN; 5), diabetische Nephropathie (DN; 4), systemischer Lupus erythematosus Lupus-Nephritis (MLN; 2), Minimal-Change-Glomerulonephritis (MCD; 2), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN; 1), fibrilläre Glomerulonephritis

(FGN; 1) und unbiopsierte NS (3). Von den Teilnehmern waren 30 zuvor meist mehrfach mit Immunsuppressiva oder zytotoxischen Substanzen behandelt worden.

Die Behandlung mit Acthar-Gel wurde von 37 Patienten vollständig absolviert. Sieben Patienten beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen frühzeitig. Ursächlich waren Gewichtszunahme (2), Hypertonie (2), Ödeme (1), Fatigue (1) und Anfälle (1).

Eine um $\geq 30\%$ verringerte Proteinurie wurde bei 30/37 (81 %) erreicht, und in 23/27 (62 %) der Fälle betrug die Reduk-

Mit Acthar-Gel könnte ein wesentlicher therapeutischer Bedarf für die Behandlung von Patienten mit therapieresistentem nephrotischen Syndrom Erfolg versprechend gedeckt werden.

tion $\geq 50\%$. Das Ansprechen der Proteinurie betraf alle NS-Patienten mit MCD- (2/2) Komplettremission, Endproteinurie < 500 mg/d, MLN- (2/2) Teilremission, $\geq 50\%$ Reduktion und Endproteinurie 500–3500 mg/d) und MPGN-Ätiologie (1/1 Teilremission). Bei FSGS-Ätiologie waren es 12/15 (Teilremission oder klinisches Ansprechen, $\geq 30\%$ Verringerung der Proteinurie und Verfehlen der Ziele für Komplett- oder Teilremission) und bei iMN 8/11 (Komplettremission, Teilremission oder klinisches Ansprechen). Red. ◀

Madan A, Mijovic-Das S, Stankovic A, et al. 2016. Acthar gel in the treatment of nephrotic syndrome: a multicenter retrospective case series. BMC Nephrology 17:37.

Postinfektiöse Glomerulonephritis bei pädiatrischen Patienten

Die postinfektiöse Glomerulonephritis ist weltweit die häufigste Ursache akuter glomerulärer Krankheit bei Kindern. Ihre Inzidenz hat sich aber insbesondere auch in den Entwicklungsländern aufgrund verbesserter Lebensumstände in den letzten Jahrzehnten verringert. Die häufigste Form ist die Poststreptokokken-Glomerulonephritis durch nephritogene β -hämolyisierende A-Streptokokken. Bei Kindern wird die PIGN als benigne Krankheit angesehen, die in mehr als 95 % der Fälle völlig ausheilt. Bei Erwachsenen ist die Prognose weniger günstig. In einer retrospektiven Analyse sollten Krankheitsbilder der PIGN und mögliche Prädiktoren bei pädiatrischen Patienten ausgewertet werden.

Die Analyse umfasste alle Patienten des Schneider Children's Medical Center, Tel Aviv, Israel, bei denen in den Jahren von 1994 bis 2011 eine PIGN diagnostiziert worden war. Auswahlkriterien waren das Vorliegen von Hämaturie mit oder ohne anderen Merkmalen eines nephritischen Syndroms in Verbindung mit Hypokomplementämie und oder mikrobiologischem/serologischem Nachweis einer Streptokokkeninfektion.

Insgesamt 125 Patienten im mittleren Alter von $5,8 \pm 3,3$ Jahren erfüllten die Auswahlkriterien. In 53,4 % aller Fälle war

der PIGN eine Pharyngitis vorausgegangen. Bei der Erstvorstellung hatten 103 Patienten Hypertonie, 87 Azotämie, 49 Fieber, und 75 erhöhtes C-reaktives Protein. Bei 21 der jungen Patienten lag eine Makrohämaturie vor. Bei 51 Patienten wurde ein voll ausgebildetes nephrotisches Syndrom diagnostiziert. In 28 dieser Fälle lag eine Kombination nephritisch-nephrotischer Merkmale vor.

In der stufenweisen logistischen Regressionsanalyse waren erniedrigtes C3-Komplement (Odds Ratio [OR] 0,73, 95% CI [0,60–0,88], $p=0,001$) und höheres Alter

Die postinfektiöse Glomerulonephritis wird nach wie vor als bedeutende Ursache für glomeruläre Krankheit bei Kindern und Kleinkindern eingestuft. Proteinurie im nephrotischen Bereich mit Hypoalbuminämie kommt häufiger vor als in früheren Berichten angegeben.

(OR 1,24, 95% CI, 1,08–1,43, $p=0,001$) mit dem Vorliegen eines nephrotischen Syndroms assoziiert.

Von 116 Patienten waren Daten eines Follow-up von im Mittel 42 Monaten verfügbar. Bei der letzten Kontrolle hatten alle Patienten eine normale Nierenfunktion. In 30 Fällen lag eine mikroskopische Hämaturie, in einem Fall eine nicht-nephrotische Proteinurie und bei sechs Patienten Hypertonie vor. *Red.* ◀

Dagan R, Cleper R, Davidovits M, et al. 2016. Post-infectious glomerulonephritis in pediatric patients over two decades: severity-associated features. *Isr Med Assoc J* 18:336-340.

Protonenpumpen-Inhibitoren in Verbindung mit chronischer Nierenkrankheit und Tod

Erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Krankheit und Tod bei Anwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) sind wiederholt berichtet worden. Renale Nebenwirkungen sind hingegen weniger gut untersucht. Eine akute interstitielle Nephritis (AIN) als Folge der Behandlung mit PPI wird aufgrund eines subakuten Erscheinungsbildes vielfach nicht diagnostiziert. Zu einem späteren Zeitpunkt kann die Ausbildung dann als chronische Nierenkrankheit (CKD) in Erscheinung treten. Die Assoziation von PPI-Einnahme und der Entwicklung chronischer Nierenkrankheit und Tod wurde untersucht.

Die Daten wurden aus der Datenbank eines Kliniknetzwerks für amerikanische Veteranen abgerufen. Zwei Fragen sollten geklärt werden: Besteht eine Verbindung zwischen der Anwendung von PPI und der Entwicklung akuter Nierenkrankheit? Existiert eine Assoziation der PPI-Anwendung mit dem Mortalitätsrisiko?

Für die Studie kamen 99 269 Personen in Frage. Von ihnen hatten 36 282 zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Überwachungsperiode PPI eingenommen. Patienten ($n=22 807$), bei denen bereits beim Ersteintrag in die Datenbank eine CKD erfasst worden war, wurden von der Ana-

lyse des Ausbruchs einer CKD bei PPI-Anwendung ausgeschlossen. Es blieben 22 734 PPI-Anwender, von denen 4 711 eine CKD entwickelten.

In der Mortalitätsanalyse wurden alle 99 269 Patienten berücksichtigt. Von ihnen hatten 36 282 während des Untersuchungszeitraums irgendwann PPI angewandt. Ihr Risiko an CKD zu sterben war deutlich höher als bei den Nicht-Anwendern von PPI (Odds Ratio [OR] 1,76, 95% CI 1,67–1,84). Als signifikante Risikofaktoren für Mortalität wurden Gefäßkrankheiten, Krebskrankheit, Diabetes, Hypertonie, gastrointestinale Komorbidität, weibliches Geschlecht und Alter identifiziert.

Bei langfristiger Anwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) besteht das erhöhte Risiko, chronische Nierenkrankheit zu entwickeln und ein signifikant um 75 % erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die Anwendung der PPI sollte sich stärker an deren zugelassenen Indikationen orientieren.

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse war bei den PPI-Anwendern sowohl die CKD- als auch die Mortalitätsrate signifikant höher als bei den Nichtanwendern. Zudem hatte die Interaktion von Alter und PPI-Anwendung signifikante Auswirkungen auf die Entwicklung von CKD und das Mortalitätsrisiko: Bei PPI-Anwendung hatten Patienten unter 53 Jahren ein signifikant höheres CKD-Risiko und Patienten unter 78 Jahren ein höheres Mortalitätsrisiko. *Red.* ◀

Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. 2016. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 17:112.

Selektive Testosteron-Tests anstatt Testosteron-Screening bei Männern mit ED-Diagnose

Sollten Patienten, die sich aufgrund erektiler Dysfunktion (ED) in ärztliche Behandlung begeben, ausnahmslos auf Testosteronmangel getestet werden? Diese Vorgehensweise wird in der Praxis individuell unterschiedlich beurteilt und nach Ermessen des behandelnden Arztes gehandhabt. Von der International Society for Sexual Medicine wird das routinemäßige Screening bei Männern mit sexuellen Funktionsstörungen jedweder Art befürwortet. Dagegen wird in den Guidelines der American Urological Association eher ein selektives Testen favorisiert – allerdings ohne Angabe spezifischer Kriterien. Diesbezüglich wurde bei Männern mit ED aktuell nach klinischen Prädiktoren eines Testosteronmangels gefahndet, um Subgruppen zu identifizieren, die am ehesten von gezielten Testosteronbestimmungen profitieren könnten.

Die retrospektive Analyse wurde mit Daten von 225 Patienten eines New Yorker urologischen Instituts durchgeführt, die sich aufgrund beeinträchtigter erektiler Funktion in ärztliche Behandlung begeben hatten. Sie unterzogen sich einem Testosteron-Screening anhand früh morgendlich abgenommener Blutproben.

In der univariaten Analyse bestand eine inverse Korrelation zwischen dem Gesamttestosteron (TT)-Spiegel und Alter, Body Mass Index (BMI), Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Herz-Kreislaufkrankheit sowie Diabestes mellitus. Darüber hinaus bestand ein direkter Zusammenhang mit Depressionen und der anhand des Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) in Frage 19 berichteten Häufigkeit sexueller Aktivität. Andererseits ergab sich keine Assoziation

zwischen dem Gesamttestosteronspiegel und der Selbsteinschätzung der erektilen Funktion, der ejakulatorischen Funktion sowie des Sexualverlangens.

Ein Testosterondefizit (TT <3,0 ng/ml bzw. freies T <6,5 ng/dl) war positiv mit Alter, BMI, Hypertonie, Hyperlipidämie, Herz-Kreislaufkrankheit und Induratio penis plastica korreliert. Keine Assoziation bestand hingegen mit der selbst eingeschätzten erektilen Funktion, der sexuellen Zufriedenheit und dem Sexualverlangen. In der multiplen Regressionsanalyse waren höheres Alter, hoher BMI und geringe Häufigkeit sexueller Aktivität die einzigen unabhängigen Prädiktoren für expliziten Testosteronmangel.

Die relative Häufigkeit eines Testosteronmangels in Abhängigkeit vom Alter reichte von 7,1 % bei den unter 40-Jährigen bis

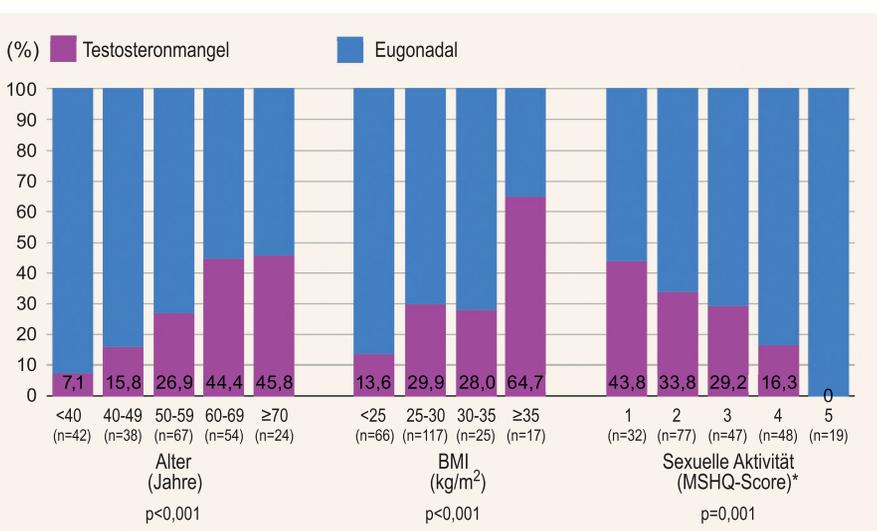
Männer mit neu gestellter ED-Diagnose anhand Personen-bezogener Faktoren (Alter, BMI, Häufigkeit sexueller Aktivität) selektiv auf Testosteronmangel zu testen ist eine praktikable Alternative zum allgemeinen Testosteron-Screening in diesem Patientenkreis. Bei normalgewichtigen Männern unter 60 Jahren, die von täglicher sexueller Aktivität berichten, besteht ein vernachlässigbares Risiko für Testosteronmangel. Dagegen sind höheres Alter, erhöhter BMI und seltene sexuelle Aktivität dringliche Hinweise auf die Zweckmäßigkeit der Testosteronbestimmung.

zu 45,8 % bei den ≥70-Jährigen. Ein drastischer Anstieg des Anteils der Männer mit Testosteronmangel wurde auch für ansteigende BMI-Kategorien registriert, während zunehmende sexuelle Aktivität vor Testosteronmangel schützt (Abb.).

Für Männer unter 60 Jahren mit einem BMI <25 kg/m² resultierte das minimalste Risiko eines Testosteronmangels. Nur 2,6 % von ihnen waren positiv getestet worden. Andererseits bestand bei Männern, die älter als 60 Jahre alt waren und einen BMI ≥25 kg/m² hatten, das erheblich höhere Risiko eines Testosteronmangels (54 %). Der MSHQ-Score für sexuelle Aktivität hatte auf den Anteil übergewichtiger Männer mit Testosteronmangel erhebliche Auswirkung: Bei denen, die monatlich mehr als sechsmal sexuell aktiv waren, betrug sie 17 %, gegenüber 40,2 % bei ≤6 Malen pro Monat.

Die Daten zeigen, dass Symptome wie selbst eingeschätzte erektile Probleme und mangelnde Libido, die vielfach als Anstoß für das Testen auf Testosteronmangel dienen, eher zu falsch negativen Ergebnissen führen als die Berücksichtigung von Alter, BMI und die Häufigkeit sexueller Aktivität. Red. ◀

Pagano MJ, De Fazio A, Levy A, et al. 2016. Age, body mass index, and frequency of sexual activity are independent predictors of testosterone deficiency in men with erectile dysfunction. Urology 90:112-118.



Anteil der Männer mit Testosterondefizit gesondert nach Alter, BMI und dem Score des selbst ausgefüllten Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ). * Skala von 1 (kein Mal im Monat) bis 5 (täglich).

Goldstandard oder Illusion: Roboterassistierte Da-Vinci-Sakrokolpopexie

Die abdominale Sakrokolpopexie hat sich als Standard-Eingriff in der Deszensuschirurgie etabliert (**Abb. 1**). Dennoch wird dieser Eingriff mit unterschiedlichen Techniken – insbesondere in Bezug auf das Zuschneiden und das Fixieren des Netzes – durchgeführt. Die Sakrokolpopexie dient der Wiederherstellung des Beckenbodens. Über den offenen oder laparoskopischen Zugangsweg kann der Eingriff auch mit anderen gegebenenfalls notwendigen Operationen wie Inkontinenzoperation nach Burch oder der Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) kombiniert werden. Durch einen zweiarmigen Zuschnitt des Netzes wird

sowohl eine Unterstützung der Scheidenvorderwand, als auch des hinteren Kompartimentes zur Korrektur von Zysto- und Rektozele gewährleistet (**Abb. 2**).

Laparoskopische Operationstechniken verbinden die Vorteile der altbewährten Techniken mittels Bauchschnitt mit denen der weniger belastenden Schlüssellochchirurgie. Seit 2007 wird der Eingriff auch mit der Da-Vinci-Technik (so genannte Da-Vinci-Sakrokolpopexie) durchgeführt.

Technische Aspekte

Die roboterassistierte Operationstechnik bietet eine hervorragende Visualisierung

in Kombination mit einer hohen Präzision und deutlich erleichteter Nahttechnik. Sie erscheint damit prinzipiell wie geschaffen für eine Vielzahl urogynäkologisch-rekonstruktiver Eingriffe. Die zukünftige Weiterentwicklung der roboterassistierten Technik zu noch kleineren Instrumenten (und Linsensystemen) bis hin zu Single-Port-Zugangswegen birgt reichlich Potential für eine Ausweitung dieser Operationstechnik.

Im klinischen Alltag stellt die kontinuierliche Anwendung der roboterassistierten Sakrokolpopexie insbesondere auch eine wirtschaftliche Herausforderung dar, da in einem solchen Setting keine zusätzlichen DRG (Diagnosis Related Groups)-Einnahmen generiert werden. Andererseits ist die Anwendung einfach und sicher durchzuführen, Komplikationen wie Darmläsion oder Ureterverletzungen werden nicht festgestellt.

Diskussion

In einer Luxemburger Studie unter Leitung von Dr. med. Bernd Meyer wurden die operativen Ergebnisse der RLKS (roboterassistierte laparoskopische Kolposakropexie) mit daVinci®SI bei ausgeprägten °II-IV Zystozelenrezidiven mit °II-IV Zystozelen ohne vorherige Intervention verglichen: Insgesamt konnte bei 68 Patientinnen mit °II-IV Zystozelen, zum einen bei Rezidiv nach Hysterektomie und Vaginalplastik (n=32), zum anderen als primäre Zystozele ohne Vor-OP (n=36) zwischen September 2013 und Dezember 2015 die Indikation zur OP gestellt werden. Präoperativ wurden bei allen Patientinnen eine vaginale Inspektion, eine Zystoskopie, eine Zystographie und eine Zystomanometrie durchgeführt. Alle Patientinnen erhielten eine RLKS mit Netz-Implantation. Mit der MIC (Minimal Invasive Chirurgie) wurden vergleichbare Ergebnisse in beiden Gruppen erreicht. Die anatomischen Resultate waren in beiden Grup-



Abb. 1: Deszensus genitalis (Indikation für Sakrokolpopexie).

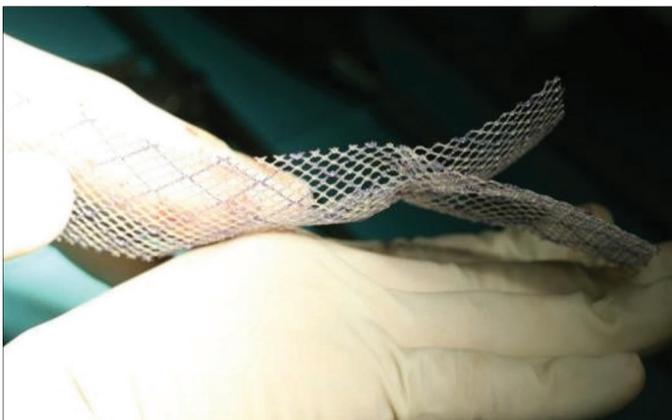


Abb. 2: Das Y förmige Netz, das bei Sakrokolpopexie benutzt wird.

pen vergleichbar mit einer Sanierung der Zystozele in 84,4 % vs. 89 %. Patientinnen nach einer bereits erfolgten Operation mit Hysterektomie oder Vaginalplastik hatten vermehrt eine postoperative Dranginkontinenz (9,3 % versus 5,5 %). Als Konsens schildern die Autoren eine gute Anwendbarkeit der roboterassistierten laparoskopischen Kolposuspension auch bei voroperierten Patientinnen mit guter anatomischer Rekonstruktion und funktionellen Ergebnissen.

Zusammenfassung und Perspektiven

Der Trend zur minimal-invasiven Therapie ist in der Urologie sehr deutlich ausgeprägt. Jedoch nicht für alle Patienten ist die Da-Vinci-Operation das beste Verfahren. Eine individuelle Beratung und

die Erläuterung von Vor- und Nachteilen von verschiedenen Operationsverfahren sind immer notwendig. Prospektive Studien mit größeren Patientenzahlen sind erforderlich und werden in unserer Klinik durchgeführt. Obwohl schon eine ausreichende Zahl an Patientinnen roboterassistiert operiert wurden, fehlen randomisierte Vergleichsstudien mit den etablierten offenen und neueren Techniken.

Die Zahl der Roboter-durchgeführten Operationen nimmt sowohl im urologischen als auch im gynäkologischen Bereich zu. Auch die roboterassistierte Sakkrokolpopexie wird im klinischen Alltag in Zukunft in ausgedehnterem Maße angewandt werden. Mit der Weiterentwicklung des Instrumentariums und der Implementierung weiterer Optionen (Bild in Bild, Bildüberlagerung, simultane Bild-

gebung, etc.) sind weitere Verbesserungen der Möglichkeiten für den Operateur und eine Optimierung der Resultate für den Patienten zu erwarten. ◀

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



PD Dr. med.
Vahudin Zugar,
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.zugar@uk-koeln.de

Niedrig dosiertes Rituximab bei Patienten mit primärer membranöser Glomerulonephritis

Die primäre membranöse Glomerulonephritis (PMG) wird durch Autoantikörper verursacht, die gegen Podozytenantigene gerichtet sind. In den letzten Jahren wurde aus Beobachtungsstudien über die Möglichkeit berichtet, bei PMG mit Rituximab, ein gegen CD20 auf der Oberfläche von B-Zellen gerichteter monoklonaler Antikörper, Remissionen zu erzielen. Allerdings ist die Datenlage über niedrig dosiertes Rituximab dürftig. Diesbezüglich wurde eine prospektive Studie mit PMG-Patienten aus vier norditalienischen Zentren unternommen.

Von 34 für die Untersuchung geeigneten PMG-Patienten hatten 19 zuvor keine Therapie erhalten. Bei den übrigen 15 Patienten war mit einer vorhergehenden Behandlung entweder eine nur vorübergehende Besserung erreicht worden oder sie hatten nicht angesprochen. Rituximab wurde in einer Dosis von 375 mg/m² intravenös infundiert. Achtzehn Patienten erhielten eine Dosis und 16 zwei Wochen später noch eine zweite. Bei letzteren lag eine signifikant höhere Proteinurie vor (8,8±5,7 versus 15±9 g/d; *p*=0,02)

Die Serumkreatininwerte veränderten sich von Baseline bis zu zwölf Monaten nicht signifikant. Nach sechs Monaten hatte sich die Proteinurie signifikant reduziert und erniedrigte sich bis zwölf

Monate nochmals deutlich. Bereits drei Monate nach Behandlungsbeginn hatten sich das Serumprotein und das Serumalbumin signifikant verbessert.

Drei Monate nach der Rituximab-Infusion wurde bei elf Patienten ein partielles Ansprechen (Reduktion der Proteinurie um ≥50 % auf <3,5 g/d und stabile Nierenfunktion) registriert, das auch nach sechs Monaten anhielt. Bis dahin hatten vier andere Patienten ein komplettes Ansprechen (Proteinurie ≤0,5 g/d, normale oder stabile glomeruläre Filtrationsrate) erreicht. Nach zwölf Monaten war das Verhältnis der Patienten mit komplettem und partiellem Ansprechen fünf zu zehn. In 19 Fällen war kein Ansprechen erfolgt. Die klinische Situation hatte sich bei den bis zwei Jahre

Mit niedrig-dosiertem Rituximab kommt es bei weniger als 50 % der Patienten mit primärer membranöser Glomerulonephritis zur Remission. Offenbar sind für die Auslösung und den Erhalt des Ansprechens höhere Dosierungen erforderlich.

nachverfolgten Patienten (24/34) nicht verändert: Zwei Non-Responder erreichten ein Teilansprechen und zwei Responder erlitten ein Rezidiv des nephrotischen Syndroms. Bei der letzten Bestimmung des Serumkreatinins war der mittlere Wert im Gesamtkollektiv signifikant höher als nach zwölf Monaten (1,6±0,8 versus 1,3±0,5 mg/dl; *p*=0,02). Die mittlere Proteinurie unterschied sich nach zwölf und 24 Monaten nicht signifikant.

Die Ergebnisse mit ein oder zwei Dosen Rituximab waren vergleichbar. Bei 15 vorbehandelten Patienten entsprach das Ansprechen auf Rituximab dem bei der Vorbehandlung. Red. ◀

Moroni G, Depetri F, Del Vecchioet L, et al. 2016. Low-dose rituximab is poorly effective in patients with primary membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant doi: 10.1093/ndt/gfw251

Training und Testosteronsubstitution zur Verhinderung von Muskelschwund bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei männlichen Patienten mit Herzinsuffizienz findet sich in bis zu 30 % der Fälle ein deutlich erniedrigter Testosteronspiegel. Dabei ist die Aktivität der neurohormonalen Regelkreise langfristig erhöht, so dass das Risiko eines weiter beschleunigten Krankheitsprozesses besteht. Das steht im Zusammenhang mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Als unabhängiger Marker für Mortalität gilt eine verminderte MSNA (muscle sympathetic nerve activity). In diesem Zusammenhang findet Muskelschwund (Sarkopenie) bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz besondere Beachtung. In einer prospektiven, randomisierten Studie mit Herzinsuffizienz-Patienten sollte geklärt werden, ob sich mit einer kombinierten Therapie aus körperlichem Training und Testosteronsubstitution auf die neurovaskuläre Kontrolle und den Muskelschwund bessere Ergebnisse erzielen lassen als mit den Einzeltherapien.

Von 2010 bis 2013 wurden 39 männliche Patienten mit Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Funktionsklasse III rekrutiert. Sie hatten einen Gesamttestosteronspiegel $<2,49$ ng/ml und einen Spiegel an freiem Testosteron <131 pmol/l. Die Teilnehmer wurden randomisiert in drei Behandlungsgruppen aufgeteilt: (I) 4-monatiges Zyklusergometertraining (n=13), (II) Testosteronsubstitution für 4 Mona-

te (n=12) und (III) Training plus Testosteronsubstitution (n=14).

Innerhalb der vier Behandlungsmonate normalisierten sich in Gruppe II und III die Testosteronspiegel. Aber auch bei den Männern mit alleinigem Trainingsprogramm stiegen die Spiegel des Gesamt- und des freien Testosterons deutlich an.

Bei den Männern erniedrigte sich die MSNA anhand der Bursts pro Minute und der Bursts pro 100 Herzschläge durch das

Training mit und ohne begleitende Testosterontherapie signifikant (jeweils $p < 0,01$). Anhand beider Messgrößen war die MSNA-Absenkung in der Gruppe mit Kombinationstherapie am deutlichsten ausgeprägt. Sie war jeweils größer als die addierten Ausmaße der Einzeltherapien (Abb.).

In allen drei Gruppen stieg der Spitzensauerstoffverbrauch an. Die maximale Kraft (in Watt) erhöhte sich allerdings nur in den beiden Gruppen mit Trainingsprogramm signifikant.

Mit alleiniger Testosterontherapie nahmen das Körpergewicht und der Body Mass Index (BMI) signifikant ab ($p < 0,01$). Im Gegensatz dazu erhöhten sich das Körpergewicht und der BMI bei Trainingsanstrengung (Training wie auch Training + Testo-

Mit der Kombination von körperlichem Training und Testosteronsubstitution ließen sich bei androgendefizienten Herzinsuffizienz-Patienten hinsichtlich der Abschwächung sympathischer Hyperaktivität, der Vermeidung von Muskelverlusten und verbesserter funktionaler Leistungsfähigkeit bessere Ergebnisse erzielen als mit beiden Therapien für sich allein. Daher sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Testosteronmangel neben dem Testosteronausgleich obligatorisch auch immer ein Trainingsprogramm durchgeführt werden.

steron). In beiden Gruppen wurde mittels DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) eine Zunahme des Anteils der fettfreien Körpermasse nachgewiesen.

Auf zellulärer Ebene vergrößerte sich die Querschnittsfläche der Typ-I-Fasern nur in der Gruppe mit Testosteronsubstitution plus Trainingsprogramm. Dabei wurde gegenüber der Testosteronsubstitution alleine eine signifikant größere Zunahme der Querschnittsfläche bei Typ-I- und -II-Fasern ermittelt.

In den beiden Gruppen mit Trainingsprogramm verbesserte sich die Lebensqualität der Männer anhand des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire signifikant. Mit Testosteron alleine wurde in dieser Studienpopulation keine deutliche Veränderung registriert.

Zu Baseline gehörten alle Patienten dem New York Heart Association (NYHA)-Stadium III an. Die funktionelle Klasse verbesserte sich in der Trainingsgruppe signifikant (3,0 versus $1,40 \pm 0,2$; $p < 0,01$). Auch bei Training plus Testosteron war die Verbesserung signifikant (3,0 versus $1,36 \pm 0,2$; $p < 0,01$). Bei Testosteronsubstitution alleine bestand der Trend zur Klassenverbesserung (3,0 versus $2,3 \pm 0,2$; $p = 0,06$). Red. ◀

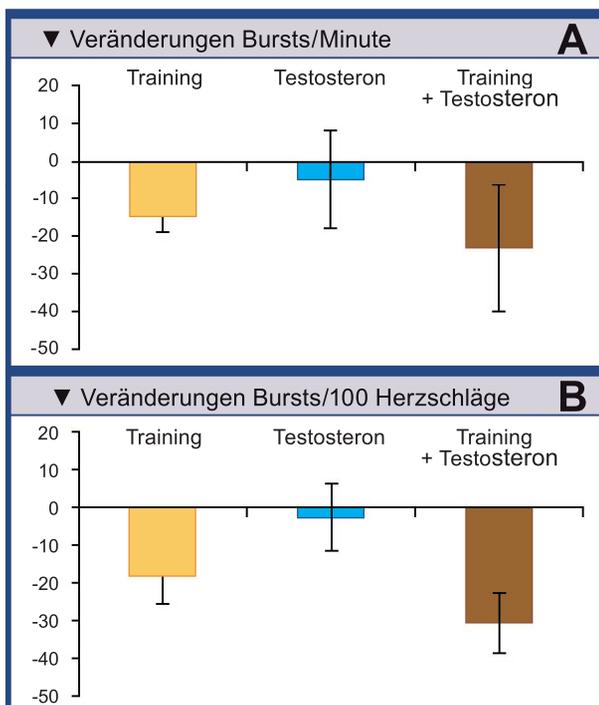


Abb.: Veränderung der MSNA in den drei Studiengruppen nach vier Monaten. (A) Bursts/Minute, (B) Bursts/100 Herzschläge. MSNA = muscle sympathetic nerve activity



Anzeige

Überleben und kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit Testosteronsubstitution

Sich widersprechende Ergebnisse aus verschiedenen Untersuchungen mit zum Teil erheblich voneinander abweichenden methodologischen Ansätzen haben hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit der Testosteronsubstitutionstherapie eine gewisse Verunsicherung heraufbeschworen. Allerdings wurden hierzu bisher noch keine Studien publiziert, in denen die Effekte der Dauer einer Testosteron-Behandlung berücksichtigt worden ist. Die aktuelle Studie sollte dazu dienen, die Zusammenhänge zwischen langfristiger Testosteronsubstitution und Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen sowie der Diagnose von Prostatakrebs anhand zeitveränderlicher Expositionsanalysen zu ermitteln.

Die bevölkerungsbasierte gepaarte Kohortenstudie wurde mit Männern ≥ 66 Jahre alt durchgeführt. Die Therapie-Gruppe umfasste 10 311 Patienten, die neu auf eine Testosteron-Sub-

stitutionstherapie eingestellt waren, und 28 029 nach Alter, Wohngebiet, Komorbidität, Diabetes-Status und einem Index-Jahr zwischen 2007 und 2012 angepassten Kontrollen. Ihre Daten entstammten verschiedenen kanadischen Datenbanken. Um die mit Testosteron verbundenen Effekte besser herausstellen zu können, wurden die Männer anhand der Expositionsdosis in Form der Anwendungsdauer einer Testosteron-Therapie in Tertilen aufgeteilt (1. Tertile bis zu 120 Tage, 2. Tertile 120 bis 510 Tage und 3. Tertile länger als 519 Tage).

Die kumulierte Todesrate über fünf Jahre war bei den mit Testosteron behandelten Patienten mit 15,4 % signifikant geringer als bei den Kontrollen mit 17,7 % ($p < 0,0001$). In einem Matched-Analyse-Verfahren stand die Testosteronbehandlung mit verringerter Gesamtmortalität im Zusammenhang (Hazard Ratio [HR] 0,88, 95% CI 0,84–0,93; $p < 0,0001$). Nach Tertilen der Testosteron-Expositionsdosis zeigte es sich, dass eine kurze Therapiedauer von median zwei Monaten mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert war als bei den Kontrollen. Hingegen standen längere Anwendungsdauern von median 35 Monaten mit deutlich verringertem Mortalitätsrisiko im Zusammenhang (Abb. 1).

Die kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unterschied sich in den Gruppen mit und ohne Testosteronsubstitution nicht signifikant (5,5 % versus 5,2 %; $p = 0,25$). In einer Matched-Analyse mit Testosteronsubstitutionstherapie als dichotomer Variable für Exposition, war die Behandlung nicht mit höherem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Bei längerfristiger Behandlung mit einer Testosteronsubstitutionstherapie (median 35 Monate) hatten die Männer geringere Risiken für Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Prostatakrebs als die Männer ohne Testosteronbehandlung. Auch wenn die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie kein definitiver Beweis für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei einer Testosteronsubstitution sein kann, könnten sie zur Beratung älterer Männer über Nutzen und Risiken einer Testosteronsubstitutionstherapie nützlich sein.

behaftet, sondern es resultierte ein verringertes Risiko ($p = 0,05$). Auf Basis der Expositionsdauer ergab sich für die Patienten in der obersten Tertile eine signifikant geringere Rate an kardiovaskulären Ereignissen als bei den Kontrollen (4,2% versus 5,2%; $p = 0,0002$) (Abb. 2). Die Autoren sehen in der deutlichen Abhängigkeit der mit Testosteronsubstitution im Zusammenhang stehenden Effekte von der Expositionsdauer einen wesentlichen Grund für diskrepante Ergebnisse in der Studienlandschaft.

Ferner wurde die Rate an Prostatakrebs-Diagnosen zwischen Therapie- und Kontrollgruppe verglichen. Dabei ergab sich bei den mit Testosteron behandelten Männern gegenüber den nicht behandelten Kontrollen eine geringere kumulierte 5-Jahres-Inzidenz (2,8 % versus 3,2 %; $p = 0,04$). Bei Berücksichtigung der Expositionsdosis war der Anteil Patienten mit einer neuen Prostatakrebs-Diagnose in der oberen Tertile signifikant geringer als bei den Männern der Kontrollgruppe wie auch den Patienten der unteren und mittleren Tertile. Zwischen letzteren drei Gruppen bestand kein wesentlicher Unterschied. Red. ◀

Wallis CJD, Lo K, Lee Y, et al. 2016. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 4:498-506.

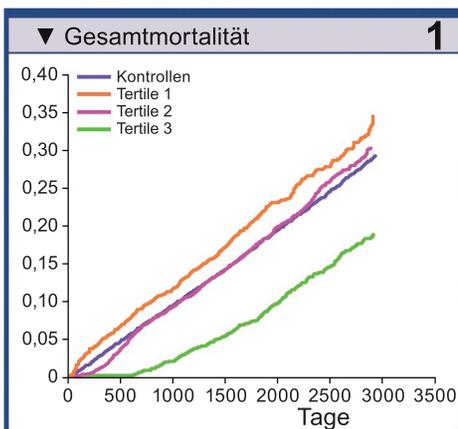


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven der kumulierten Gesamtmortalität gestaffelt nach Tertilen der Expositionsdauer mit Testosteron.

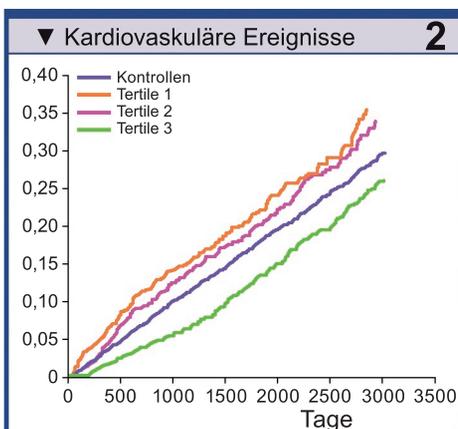


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven der kumulierten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse gestaffelt nach Tertilen der Expositionsdauer mit Testosteron.

Stehen Schlaganfälle bei Frauen und Männern mit dem Sexualhormonstatus in Verbindung?

Ischämische Schlaganfälle gehören weltweit mit zu den führenden Todesursachen. Die Häufigkeit dieser vaskulären Ereignisse nimmt mit fortschreitendem Alter zu. Männer sind im 8. Lebensjahrzehnt häufiger betroffen als Frauen im gleichen Lebensabschnitt. Daher gilt der Einfluss von Sexualhormonen als mögliche Erklärung für dieses Phänomen. Anhand einer prospektiven Kohortenstudie und einer Metaanalyse wurde die Hypothese getestet, dass in der allgemeinen Bevölkerung extreme Spiegel an Sexualsteroidhormonen mit dem Risiko für ischämischen Schlaganfall im Zusammenhang stehen.

In der Copenhagen City Heart Study wurden 4 615 Männer und 4 724 Frauen, deren Sexualhormonspiegel während der zwischen 1981 und 1983 stattgefundenen Untersuchung bestimmt worden waren, hinsichtlich des Auftretens ischämischer Schlaganfälle für bis zu 29 Jahre nachverfolgt. Das mediane Eintrittsalter in die Studie betrug bei den Männern 57 (Interquartilenbereich 48–65) Jahre und bei den Frauen 59 (49–65) Jahre.

Im der Gesamtkohorte trat während eines medianen Follow-up von 20 Jahren bei 1 087 der Teilnehmern (~12 %) ein ischämischer Schlaganfall auf. Die Betroffenen waren im Durchschnitt etwas älter, hatten einen geringfügig höheren Body Mass In-

dex (BMI), häufiger Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern als diejenigen ohne Schlaganfall.

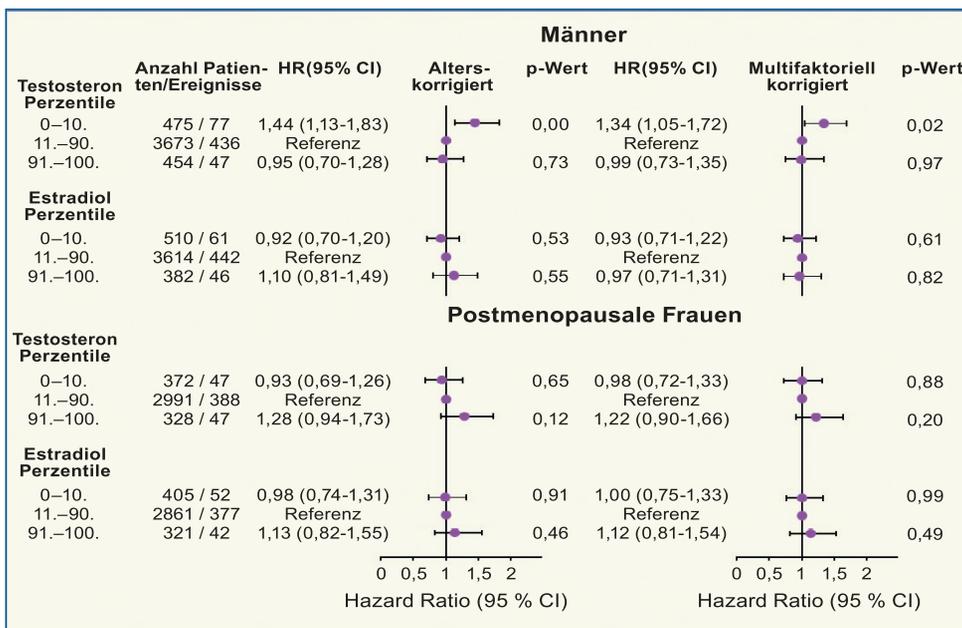
Bei Männern wurde ein höheres Schlaganfallrisiko analysiert, wenn ihr Gesamttestosteronspiegel zu den niedrigsten 10 % im Gesamtkollektiv gehörte (≤ 10 . Perzentile). Das änderte sich nach multifaktoriellen Korrekturen für Alter, BMI, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Raucherstatus, Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und chronischer Krankheit nur unwesentlich (**Abb.**). Übergewichtige/adipöse Männer mit Hypertonie bildeten eine Subpopulation von 286 Teilnehmern bei denen 61 Schlaganfälle auftraten. Das Risiko hierfür war bei

Aus der prospektiven Beobachtung eines großen Kollektivs der allgemeinen Bevölkerung geht hervor, dass sehr niedrige Testosteronspiegel bei Männern mit dem um 33 % höheren Risiko eines ischämischen Schlaganfalls assoziiert sind. Bei übergewichtigen/adipösen Männern mit Bluthochdruck erhöht sich das Risiko auf 46 %. Für postmenopausale Frauen bestand über alle Konzentrationsbereiche hinweg weder mit Estradiol noch mit Testosteron ein signifikanter Zusammenhang mit dem Risiko für ischämischen Schlaganfall.

den Männern der 0. bis zur 10. Perzentile gegenüber denen in der 11. bis 100. Perzentile signifikant um 46 % erhöht.

Bei prämenopausalen Frauen mit sehr geringem Estradiolspiegel bis zur 10. Perzentile war das Risiko für ischämischen Schlaganfall in der multifaktoriell korrigierten Analyse gegenüber Frauen mit höherem Estradiolspiegel signifikant erhöht. Dieses Ergebnis beruht allerdings nur auf acht Ereignissen bei 110 Frauen. Sofern keine unabhängige Bestätigung erfolgt, sollte man bei der Interpretation Vorsicht walten lassen. Bei den postmenopausalen Frauen wurde weder bei der Höhe der Estradiol- noch bei der der Testosteronspiegel eine Assoziation mit dem Schlaganfallrisiko ermittelt (**Abb.**).

In einer Metaanalyse mit prospektiven Studien wurde bei Männern mit einem Testosteronspiegel in der ≤ 10 . Perzentile im Vergleich zu denen in der 11. bis 90. Perzentile ein deutlich höheres Schlaganfallrisiko ermittelt (Hazard Ratio 1,43, 95% CI 1,21–1,70). Eine Testosteronkonzentration oberhalb der 90. Perzentile und eine Estradiolkonzentration von oder unterhalb der 10. und oberhalb der 90. Perzentile stand bei Männern nicht mit dem Risiko für ischämischen Schlaganfall im Zusammenhang. *Red. ◀*



Risiko für ischämischen Schlaganfall als Funktion der Perzentile des endogenen Plasma-Testosteronspiegels und der Estradiolkonzentration bei 4 615 Männern und 4 724 Frauen der Allgemeinbevölkerung während der Copenhagen City Heart Study. Die Hazard Ratios sind für ein alterskorrigiertes Modell und ein multifaktoriell für Alter, BMI, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und chronische Krankheit korrigiertes Modell dargestellt.

Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. 2016. Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab 101:69-78.

Schutz vor kostspieligen Fehlern bei Immobilienvermietungen

Steuerliche Fallstricke und Wissenswertes beim Aufbau von Immobilienvermögen

Bei den derzeit historisch niedrigen Zinsen kann es durchaus sinnvoll sein, sich neben der Einkunftsquelle aus einer Praxis, einem Labor, einer Apotheke, etc. auch ein Immobilienvermögen als „2. Standbein“ oder als Teil der späteren Altersversorgung aufzubauen.

Damit sich dieses sinnvolle Vorhaben in Ihrem Gesamtportfolio nicht zu einem „finanziellen Albtraum“ entwickelt, möchte ich Ihnen an dieser Stelle ein paar wissenswerte Informationen an die Hand geben. Diese haben wir gemeinsam mit Herrn Dr. jur. Frank A. Stebner (Fachanwalt für Medizinrecht aus Salzgitter) kurz und prägnant zusammengefasst.

Können Vermieter Fahrtkosten zu Vermietungsobjekten steuerlich absetzen?

Der Bundesfinanzhof (BFH) schaffte diesbezüglich mit einem Urteil vom 01.12.2015, Aktenzeichen IX R 18/15, Klarheit.

Vom Grundsatz her sind die Fahrtkosten wie Reisekosten, entsprechend den lohnsteuerrechtlichen Grundsätzen mit 0,30 € je gefahrenen Kilometer bei Hin- und Rückfahrt geltend zu machen.

Das gilt im Regelfall dann, wenn ein Vermieter das Vermietungsobjekt faktisch nicht arbeitsalltäglich sondern nur zu Kontrollzwecken, zum Ablesen von Zählern bei Mieterwechseln oder bei Problemmitern, etc. aufsucht. In solchen Fällen kann unterstellt werden, dass das Vermietungsobjekt nicht den ortsgebundenen Mittelpunkt der Vermietungstätigkeit darstellt.

Im obig zitierten Urteil stellte sich die Sache allerdings anders dar. In dem Fall waren die Kosten mit der Entfernungspauschale, d.h. mit der kilometermäßigen Begrenzung auf die einfache Entfernung anzusetzen. Da der Vermieter aufgrund größerer Sanierungstätigkeiten in zwei Mehrfamilienhäusern die Objekte

mehr als 160-mal im Jahr aufsuchte, unterstellte der Bundesfinanzhof, dass ein Vermieter bei den Einkünften aus Vermietung und Verpachtung einem Arbeitnehmer vergleichbar sei. Da die Fahrten zum Mietobjekt aufgrund der hohen Anzahl dem regelmäßigen Aufsuchen einer regulären Tätigkeitsstätte gleichzusetzen sind, stand die fortdauernd immer wiederkehrende arbeitstäglige Anwesenheit im Vordergrund.

Der Regelfall ist jedoch die Behandlung nach lohnsteuerlichen Grundsätzen, sowohl für die Hinfahrt zum Mietobjekt als auch für die Rückfahrt. Dieser Ansatz der Fahrtkosten erfolgt auch bei Nutzung eines Firmenfahrzeugs.

Gehört das Fahrzeug zum Betriebsvermögen Ihrer Praxis, sind sämtliche Kosten inklusive der Abschreibung als Betriebsausgaben steuerlich geltend zu machen. Eine private Versteuerung der Nutzung erfolgt entweder durch die Anwendung der Fahrtenbuchmethode oder durch die Anwendung der so genannten (1 %)-Regelung.

Bei Mieteinnahmen handelt es sich in der Regel um Privateinkünfte. Das bedeutet, dass die steuerliche Geltendmachung der Fahrten zu Mietobjekten bei den privaten Fahrten erfolgen kann.

Investitionen in die Immobilie

a) Erhaltungsaufwand

Wird an Ihrem Gebäude etwas bereits vorhandenes instandgehalten, instandgesetzt, erneuert oder modernisiert, ist das als Erhaltungsaufwand absetzbar. Solche Aufwendungen sind steuerlich im Jahr der Verausgabung in Ansatz zu bringen (dabei ist das Zu- und Abflussprinzip zu beachten).

In diesem Zusammenhang spielt es absolut keine Rolle, wie alt der ersetzte, bzw. instandgehaltene Gebäudeteil ist – ebenso wenig die hierfür entstandenen Kosten.

Auch die Frage nach zwingendem Erfordernis der Arbeit stellt sich nicht.

Sind diesbezügliche Kosten als Erhaltungsaufwendungen anzuerkennen, erfolgt entweder der sofortige Werbungskostenabzug oder die Kosten werden gleichmäßig auf einen Zeitraum von zwei bis fünf Jahren verteilt. Eine Verteilung sollte in der Regel von der Höhe der zu erwartend übrigen Einkünfte z.B. aus Ihrer Praxis, abhängig gemacht werden. Dabei können enorme Progressionseffekte durchaus zu Ihrem Vorteil genutzt werden.

b) Herstellungsaufwand

Anders als Erhaltungsaufwendungen sind Herstellungskosten steuerlich nicht sofort als Werbungskosten abzugsfähig. Sie sind lediglich im Rahmen der Gebäudeabschreibung ansetzbar – in der Regel bei 2 % über einen Zeitraum von 50 Jahren.

Ein Herstellungsaufwand liegt vor, wenn in das Gebäude etwas bisher nicht vorhandenes eingefügt wird. Dazu zählen z.B. der Ausbau eines Dachbodens oder die Schaffung eines zusätzlichen Badezimmers, d.h. im Grunde genommen alle Maßnahmen, die das Gebäude über seinen ursprünglichen Zustand hinaus wesentlich verbessern. Bei solchen Verbesserungen ist Vorsicht geboten, denn dabei könnten Sie in eine steuerliche Falle geraten.

Von einer wesentlichen Verbesserung wird ausgegangen, wenn in den vier Bereichen Heizungs-, Sanitär- und Elektroinstallation sowie Fenster mindestens drei qualitativ angehoben werden, und damit eine Erhöhung des allgemeinen Wohnstandards verbunden ist. Man spricht von einer Verbesserung des Standards von einfachem auf mittleren bzw. von mittlerem auf sehr anspruchsvollen Wohnstandard.

In diesen Fällen sind diese Kosten nicht als Erhaltungsaufwand mit sofortiger bzw. sehr kurzfristiger Steuerwirkung abzzieh-

bar. Stattdessen sind sie den Anschaffungskosten der Immobilie hinzuzurechnen und über viele Jahre – in der Regel über einen Zeitraum von 50 Jahren verteilt – abzuschreiben (BFH-Urteil vom 20.08.2002, Aktenzeichen IX R 61/99, sowie das BFH-Urteil vom 03.12.2002, Aktenzeichen IX R 64/99).

c) Anschaffungsnaher Herstellungsaufwand

Eine weitere steuerliche Falle ist der so genannte anschaffungsnaher Herstellungsaufwand. Der Fall tritt ein, wenn die Aufwendungen für Instandsetzung und Modernisierung des Gebäudes innerhalb der ersten drei Jahre nach Kauf der Immobilie zusammengenommen die gesamten Anschaffungskosten um 15 % übersteigen. Das hat zur Folge, dass auch Kosten, die für sich betrachtet als normale Erhaltungsaufwendungen gelten, in die „Sanierungsmaßnahme“ einbezogen und als Teil einer Standardanhebung qualifiziert werden. Dadurch können einerseits durch Liquiditätsabfluss in das Gebäude und andererseits durch nicht erwartete hohe Steuerzahlungen Liquiditätsprobleme entstehen.

Beim Erwerb eines Wohngebäudes durch Schenkung oder Erbfall ist der Zustand der Anschaffung oder Herstellung durch den Schenker/Erblasser als „ursprünglicher Zustand“ zu Grunde zu legen (BFH-Urteil vom 03.12.2002, Aktenzeichen IX R 64/99).

Das Risiko finanzieller Engpässe kann insbesondere im Bereich anschaffungsnaher Herstellungsaufwand groß sein. Es ist daher auf korrekte Einordnung und Qualifizierung der verschiedenen Einzelmaßnahmen in das Gebäude als steuerlich sofort zu berücksichtigende Erhaltungsaufwendungen zu achten. Das führt dazu, dass im dritten Jahr unter Umständen die Verschiebung etwaig geplanter Investitionen ins Auge gefasst werden sollte, um so eine komplette Umqualifizierung der Erhaltungsaufwendungen zu vermeiden. Ansonsten kann es zu Korrekturveranlagungen für die bereits vorangegangenen zwei abgeschlossenen Kalenderjahre und damit zu enormen Steuernachzahlungen kommen. Solche unvorhergesehe-

Marc Waßmuth,
Steuerberater,
Wolfenbüttel



nen Steuernachzahlungen sind dann aus dem laufenden Einkommen – in der Regel aus der Praxis, bzw. aus Erspartem – zu bewältigen.

Im Sinne der 15 % Grenze innerhalb der ersten drei Jahre nach Immobilien-Anschaffung sind Kosten auszugliedern, die einer Erweiterung des Gebäudes dienen, sowie Kosten die – wie z.B. die Heizungswartung – jährlich üblicherweise im Rahmen von Erhaltungsarbeiten anfallen. Die Prüfung der 15 % Grenze erstreckt sich immer auf das ganze Gebäude. Das trifft auch zu, wenn das Haus zu unterschiedlichen Zwecken genutzt wird und unterschiedliche Wirtschaftsgüter aus steuerlichen Gründen anzunehmen sind.

Bei dieser Betrachtung sind sämtliche Baumaßnahmen innerhalb des Dreijahreszeitraumes einzubeziehen. Es spielt dabei keine Rolle, ob die verschiedenen Baumaßnahmen bis zum Ende dieser Frist abgeschlossen, abgerechnet oder bezahlt sind.

Andererseits sollte man darauf achten, dass bei Kosten, die eigentlich als Herstellungsaufwand anzusehen sind, eine Bagatellgrenze genutzt wird. Beträgt der Herstellungsaufwand pro Baumaßnahme im Kalenderjahr nicht mehr als 4 000 Euro, ist er als sofort abziehbarer Erhaltungsaufwand zu qualifizieren. Ich möchte an dieser Stelle jedoch darauf hinweisen, dass diese „Bagatellgrenze“ nicht dazu genutzt werden kann, um beim Überschreiten der 15 % Grenze eine Argumentation im Sinne vieler kleiner Einzelmaßnahmen zu führen. ◀

Autor: Marc Waßmuth, Wolfenbüttel

Weitere Auskünfte und Kontakt: Steuerberaterkanzlei, Großer Zimmerhof 30, 38300 Wolfenbüttel, Tel.: 0 53 31 9 76-00, Fax: 0 53 31 97 60-33, E-Mail: info@m-w-steuerberatung.de, Internet: www.m-w-steuerberatung.de

Buchbesprechung

Eberhard Knopp / Jan Knopp

Qualitätsmanagement in der Arztpraxis

Mit diesem QS-System haben die Ärzte eine Komplettlösung und erfüllen alle aktuellen gesetzlichen Anforderungen – verständlich gestaltet und sofort in der Praxis einsetzbar. Das Buch mit Online-Version enthält eine umfangreiche Vorlagensammlung der geforderten Nachweise. Mit Hilfe des „QM-Navigators“ können alle Nachweise bequem Schritt für Schritt individualisiert und organisiert werden. Nur noch ausfüllen bzw. ergänzen – fertig ist das überprüfungssicheres QM-Handbuch! Außerdem findet der Leser praktische Hinweise für die Umstellung des vorhandenen QM-Systems auf den „QM-Navigator“.

Werden die Unterlagen auf den PC übernommen oder ausgedruckt, sind damit mehr als 60 % der Forderungen des G-BA zum Qualitätsmanagement für Arztpraxen bereits erfüllt.

Neu in der 2. Auflage:

- Alle Inhalte entsprechend der aktuellen G-BA-Richtlinie
- Neue Dokumente entsprechend geänderter Richtlinien und Gesetze, z.B. Patientenrechtegesetz und Versorgungsstärkegesetz
- Zertifizierung nach der Norm DIN EN 15224 (ISO 9001) möglich
- Referenzlisten: Welche Unterlagen werden nach G-BA, QEP und DIN EN 15224 benötigt
- Audit Checkliste online.

Der Inhalt des Buches ist auch digital im Wissensportal eRef und in der eRef App verfügbar. Zugangscodes finden Sie im Buch.

„Qualitätsmanagement in der Arztpraxis“

Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2016.
2., aktualisierte und erweiterte Auflage
256 S., 140 Abb., gebunden
Preis: EUR [D] 99,99 / EUR [A] 102,80
ISBN: 978-3-13-149972-1



Hypogonadismus – ein häufiger Begleiter von Typ-2-Diabetes und Adipositas

Anhand aktueller Studien machten Experten im Rahmen der Jahrestagung der Endokrinologischen Gesellschaften von Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH-Tagung 2016) deutlich, dass hypogonadale Männer mit Adipositas und/oder Typ-2-Diabetes von einer Testosteronsubstitution mit der Verbesserung verschiedener Stoffwechselformparameter und Gewichtsabnahme profitieren können [1, 2].

Bei Männern liegt die Inzidenz erniedrigter Testosteronserumwerte je nach Cutoff-Wert bei bis zu 15 pro 1000 Personenjahre [3]. Wesentlichen Einfluss auf den Hormonmangel haben das Alter, die Körperzusammensetzung und Komorbiditäten [4, 5]. Besonders hoch ist der Anteil an Männern mit zu niedrigen Testosteronwerten bei Adipositas-Patienten: 50-60 % der Männer mit einem Body Mass Index über 40 kg/m² sind von einem Adipositas-assoziierten sekundären Hypogonadismus (MOSH, Male Obesity-associated Secondary Hypogonadism) betroffen [6]. Die niedrigen Testosteronspiegel weisen dabei signifikante Korrelationen mit den Blutzuckerwerten (nüchtern und im OGGT) sowie der Insulinsensitivität auf [6]. „Die Adipositas trägt über verschiedene Mechanismen kausal zur reduzierten Androgenproduktion bei. Im Zentrum des Geschehens steht das endokrin aktive viszerale Fettgewebe [7]“, erklärte Prof. Dr. Matthias Blüher (Leipzig).

Adipöse hypogonadale Männer profitieren von Testosteronsubstitution mit Gewichtsabnahme

Dass adipöse Männer von einer Testosteronsubstitution profitieren können, machte Blüher anhand aktueller Langzeitdaten von Saad et al. deutlich: Zwei unabhängigen Beobachtungsregister enthielten 411 hypogonadale adipöse Männer, die im Mittel über sechs Jahre Testosteroninjektionen erhalten hatten. Unter der Androgentherapie kam es über den gesamten Beobachtungszeitraum zu einem kontinuierlichen Rückgang des Körpergewichtes, der gegenüber dem Ausgangswert und dem jeweiligen Vorjahr signifikant war. Je nach Ausgangsgewicht verloren 67,3 bis

95,7 % der Männer mindestens 10 % ihres Körpergewichtes. Darüber hinaus profitierten die Männer von pleiotropen Effekten der Testosterontherapie wie Verbesserungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel sowie der Absenkung erhöhter Entzündungs- und Leberfunktionsparameter [1]. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Ergebnisse aus Registerstudien stammen und somit noch durch randomisiert kontrollierte Langzeitstudien bestätigt werden müssen.

Bessere Stoffwechselformparameter bei hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes

PD Dr. Markus Schubert (Rüdesheim am Rhein) betonte, dass Testosteron an mehreren Stellen gleichzeitig Einfluss auf den Insulinsignalweg und damit die Glukoseverwertung ausübt [8]. Den engen Zusammenhang zwischen Glukosehomöostase und Testosteron bestätigt auch die von Schubert vorgestellte TIMES 2-Studie: 220 hypogonadale Männer mit Typ-2-Diabetes und/oder metabolischem Syndrom (mittleres Alter 59,9 Jahre) wurden in der randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung über insgesamt zwölf Monate mit Testosteron behandelt. Sie profitierten von einem im Vergleich zu Placebo günstigeren Verlauf des HbA_{1c}-Wertes. Außerdem ging die Insulinresistenz signifikant zurück ($p=0,006$) [2].

Testosteronsubstitution reduziert Mortalität bei hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes

Daten von Muraleedharan et al. belegen, dass hypogonadale im Vergleich zu eugonadalen Männern mit Diabetes eine höhere Mortalität aufweisen, die sich durch das Anheben der Testosteronwerte im Rahmen einer Hormonsubstitution ausgleichen ließ [9]. Dies wird durch 2016 publizierte Daten von Hackett et al. bestätigt [10]. „Ob eine Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes Einfluss auf die Mortalität hat, ist noch nicht abschließend beantwortet. Durch die beiden positiven, gut kontrollierten Studien zeichnet sich

hier ein Paradigmenwechsel ab“, sagte Schubert abschließend.

Prof. Dr. Henri Wallaschofski (Erfurt) wies darauf hin, dass die Labordiagnostik bei der Feststellung des Hypogonadismus limitiert ist und forderte eine Harmonisierung der Testverfahren sowie von Schwellen- und Zielwerten. Dementsprechend sieht die aktuelle Leitlinie der Endocrine Society bei der Diagnosestellung eines Hypogonadismus neben den Laborwerten eine ausführliche Erhebung der Symptomatik vor. *Red.* ◀

Quelle: Lunch-Symposium „Testosteronmangel: Fakt oder Fiktion? Interaktive Falldiskussion“ im Rahmen der DACH-Tagung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES) sowie der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) am 27.05.2016 in München. Veranstalter: Jenapharm GmbH.

Literatur:

- [1] Saad F, et al. 2016. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes (Lond)* 40:162-170.
- [2] Jones TH, et al. 2011. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 34:828-837.
- [3] Haring R, et al. 2010. Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania. *Aging Male* 13:247-257.
- [4] Tajar A, et al. 2010. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1810-1818.
- [5] Travison TG, et al. 2008. The natural history of symptomatic androgen deficiency in men: onset, progression, and spontaneous remission. *J Am Geriatr Soc* 56:831-839.
- [6] Calderon B, et al. 2016. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology* 4:62-67.
- [7] Kelly DM & Jones TH, 2015. Testosterone and obesity. *Obes Rev* 16:581-606.
- [8] Rao PM, et al. 2013. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nature Reviews* 9:479-493.
- [9] Muraleedharan V, et al. 2013. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 169:725-733.
- [10] Hackett G, et al. 2016. Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins. *Int J Clin Pract* 70:244-253.

Konstanztherapie bei erektiler Dysfunktion (ED) Mit 5 mg Tadalafil täglich mehr Selbstvertrauen, mehr Spontaneität und weniger Zeitdruck

Bei einer erektilen Dysfunktion (ED) wird häufig nicht nur die männliche Psyche, sondern auch die Paarbeziehung in Mitleidenschaft gezogen. Dies lässt sich bei der Behandlung der Erektionsstörung insofern berücksichtigen, als die Patienten und die Partnerin mit der Konstanztherapie mit Tadalafil (Cialis®) 5 mg täglich ihre sexuelle Aktivität wieder entspannter erleben können, da die Medikamenteneinnahme zeitlich losgelöst davon ist.

Epidemiologische Untersuchungen zur Erfassung der Prävalenz von ED führen aufgrund unterschiedlicher sozio-ökonomischer und kultureller Verhältnisse zu variablen Ergebnissen. Diesbezügliche Daten zur spezifischen Situation in Deutschland lieferte die „Cologne Male Survey“ [1]. Mit dem ‚Kölner Erhebungsbogen der Erektile Dysfunktion‘, einem validierten, deutschsprachigen Fragebogen zur Erfassung der männlichen sexuellen Funktion. In dieser Erhebung wurde unterschieden zwischen solchen Männern, die nicht unter ED leiden und jenen, die einen Leidensdruck aufgebaut haben. Fast jeder fünfte deutsche Mann ab 40 Jahren ist von ED betroffen. Die Altersabhängigkeit zeigte zwischen 30 und 59 Jahren einen linearen und ab 60 Jahren einen exponentiellen Anstieg der ED-Prävalenz.

Bei ED kommt es zu negativen Auswirkungen auf die physische und psychoso-

ziale Gesundheit des Mannes. „Damit ist oftmals eine negative Beeinflussung der Lebensqualität verbunden, von der in aller Regel auch die jeweilige Partnerin betroffen ist. Häufig leiden die Patienten unter Versagensängsten und es kommt dann in der Paarbeziehung zu Konflikten, weil die Partnerin sich zurückgewiesen fühlt“, so Dr. med. Joanna B. Korda, Fachärztin für Urologie und Andrologie und Sexualmedizinerin aus Brühl.

Konstanztherapie mit 5 mg Tadalafil – Sexualität wieder entspannter erleben

Eine sinnvolle Behandlungsoption bei ED stellt laut Korda die Konstanztherapie mit dem langwirksamen Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer Tadalafil dar. Durch die lange Halbwertszeit von 17,5 Stunden [2] und den bei Respondern vorliegendem kon-

stanten Wirkspiegel ist die Wirkung von Tadalafil 5 mg täglich – im Gegensatz zu kurzwirksamen PDE5-Hemmern – nicht an die unmittelbare Tabletteneinnahme gekoppelt. „Mit der Konstanztherapie können Paare daher vielfach eine nahezu normale Sexualität wie vor der ED führen“, verdeutlichte Korda.

Studiendaten belegen, dass die zuverlässige Wirksamkeit der Konstanztherapie mit Tadalafil 5 mg täglich bei vielen Patienten auch nach 2 Jahren noch erhalten bleiben kann [3].

Mehr Selbstvertrauen, mehr Spontaneität und weniger Zeitdruck

In einer Studie von Rubio-Aurioles et al. konnte zudem gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von 5 mg Tadalafil zu einer signifikanten Verbesserung des sexuellen Selbstbewusstseins, des Zeitdruckgefühls und der Spontaneität führte (jeweils $p < 0,001$ vs. Baseline) (Abb.) [4]. Diese Daten decken sich auch mit den Praxiserfahrungen, die Korda mit der Tadalafil-Konstanztherapie macht: „Vor allen Dingen Patienten, die zum ersten Mal wegen Erektionsstörungen in meine Praxis kommen, können mit der Tadalafil-Konstanztherapie wieder freier ohne Versagensängste ihre Sexualität erleben. Durch die Einnahme unabhängig vom Geschlechtsverkehr können sie wieder flexibler die Stimmung entscheiden lassen und ihre Intimität insgesamt entspannter genießen.“ Zudem werde das sexuelle Selbstbewusstsein der Betroffenen auch durch die häufigeren morgendlichen Erektionen weiter gestärkt und der Schwellkörpererhalt möglicherweise gefördert, so die Urologin. *Red. ◀*

Quellen:

- [1] Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. 2000. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the ‚Cologne Male Survey‘. Int J Impot Res 12:305-311.
[2] Fachinformation Cialis®, Stand: Mai 2016.
[3] Porst H, Rajfer J, Casabé, A, et al. 2008. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. J Sex Med 5:2160-2169.
[4] Rubio-Aurioles E, Porst H, Kim ED, et al. 2012. A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following tadalafil once a day vs. tadalafil or sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. J Sex Med 9:1418-1429.

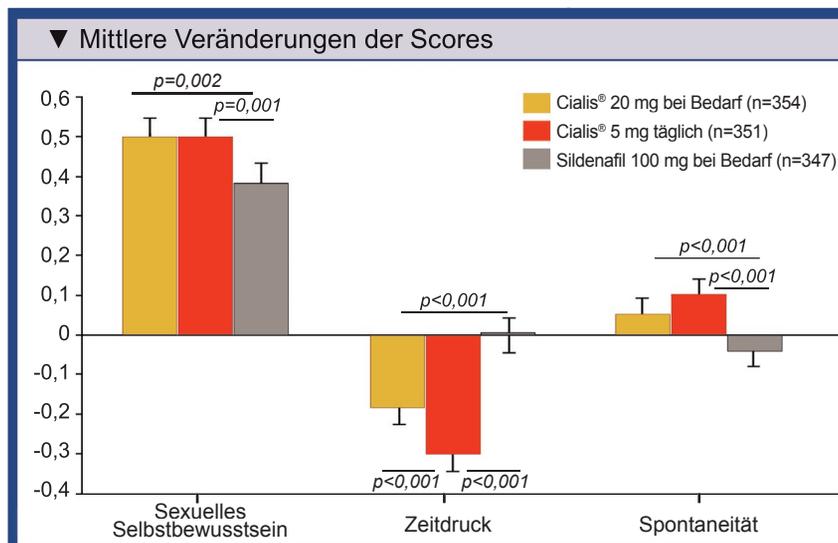


Abb.: Die Konstanztherapie mit Tadalafil 5 mg täglich zeigte signifikante Verbesserungen vs. Baseline hinsichtlich sexuellem Selbstbewusstsein, zeitlichen Zwängen und Spontaneität [4].

Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH DECLS01833

68. DGU-Kongress in Leipzig

Individuelle Behandlungsstrategien für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom

Im Zentrum der Diskussion beim metastasierten Prostatakarzinom stehen derzeit die Biomarker und die Identifikation der individuell besten Therapiestrategie. Die aktuelle Datenlage zu diesen Themen präsentieren Experten beim Satellitensymposium „Individuelle Behandlungsstrategien für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom“ der Astellas Pharma im Rahmen der 68. DGU-Jahrestagung in Leipzig. Das Symposium findet am Donnerstag, 29. September 2016 von 12.00 bis 13.00 Uhr im Saal G statt. Unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Christian Wülfing

(Hamburg) wird Prof. Dr. Andres Schrader (Münster) unter anderem den neuesten Stand der Diskussion zum Thema Splice-Variante AR-V7 des Androgen-Rezeptors präsentieren. Prof. Dr. Christian Gratzke (München) wird anhand von Vergleichsdaten zwischen Enzalutamid und Bicalutamid deutlich machen, warum Bicalutamid beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom in der aktuellen EAU-Leitlinie als verzichtbar angesehen wird. Gratzke wird außerdem aktuelle Studien zur Therapie beim mCRPC vorstellen, die künftig Antworten auf die Fra-

ge nach der individuell besten Therapiestrategie liefern können.

Forschungspreis Prostatakarzinom

Im Rahmen des Kongresses wird die DGU den von Astellas gestifteten und mit 10 000 Euro dotierten Forschungspreis Prostatakarzinom für herausragende wissenschaftliche Leistungen verleihen. Die Preisverleihung findet am Donnerstag, 29. September 2016 während der Forumsitzung Prostatakarzinom (13.30 Uhr bis 15.00 Uhr) im Saal G statt. *Red.* ◀

Stoßwellentherapie bei erektiler Dysfunktion

Ein neues Stoßwellentherapiegerät Dornier Aries 2 wird auf dem DGU-Kongress in Leipzig vorgestellt.

Das Gerät wurde speziell für die Anwendung in der Urologie und Andrologie entwickelt. Die innovative Stoßwellenfokussierung sog. SmartFocus Technology ermöglicht die Applizierung der Energie auf eine relativ breite Behandlungsfläche bei gleichzeitig verhältnismäßig niedriger Energieflussdichte im einzelnen Behandlungspunkt und ist dadurch besonders effektiv und gewebe-

schonend. Die passend zum neuen Applikator entwickelten Schutzhüllen ermöglichen eine hygienische Behandlung des Patienten im Genitalbereich ohne die Wirkung der Stoßwellen zu reduzieren.

Gleichzeitig mit der Einführung des Aries 2 wird das neue Mietprogramm für Urologen, Andrologen und Sexualmediziner vorgestellt. Ärzte, die am Mietprogramm der Dornier MedTech teilnehmen und ihren Patienten die neue Behandlungsmethode als IGeL anbieten, erhalten neben dem Gerät umfang-

reiche Unterstützung bei klinischen Fragen und bei der Bewerbung der neuen Therapie-Methode.

Besuchen Sie das Satellitensymposium „Neue Wellen für die Urologie – Innovationen für die Steintherapie und Andrologie“ am 28.09.2016 um 12.00 Uhr auf dem DGU-Kongress in Leipzig oder kommen Sie am Stand der Dornier MedTech in Halle 2 / Stand D.11 vorbei. *Red.* ◀

Quelle: Dornier MedTech GmbH, Weißling

Kongressforum Uro-Onkologie

Die wichtigsten internationalen Kongress-News aus 2016

Im Herbst 2016 wird in sechs deutschen Städten das Kongressforum Uro-Onkologie stattfinden und ein spannendes Wrap-up der wichtigsten Daten von sieben internationalen uro-onkologischen Kongressen bieten.

Das von Astellas initiierte Kongressforum Uro-Onkologie ist die Fortsetzung der bisherigen Veranstaltungsreihe „Oncoforum Urology“. Renommiertere Experten fassen für die Teilnehmer die wichtigsten Ergebnisse vom diesjährigen ASCO GU (Genitourinary Cancer Symposiums der American Society of Clinical Oncology) sowie den Jahrestagungen von ASCO (American Society of Clinical Oncology), EAU (European Association of Urology), ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology), AUA (Ame-

rican Urological Association), ESMO (European Society for Medical Oncology) und ASTRO (American Society for Radiation Oncology) zusammen. Die Auswahl der Daten erfolgte durch einen unabhängigen redaktionellen wissenschaftlichen Beirat. Kriterien für die Auswahl waren Relevanz sowie künftiger Einfluss mit Blick auf klinische Praxis und Patientennutzen. Thematischer Schwerpunkt der Veranstaltung liegt auf der Indikation Prostatakarzinom, ergänzt um aktuelle Studienergebnisse zu Harnblasen- und Nierenzellkarzinom.

Die Kongressforen Uro-Onkologie finden jeweils samstags von 9.30 Uhr bis 14.30 Uhr statt. Die Eigenbeteiligung pro Teilnehmer beträgt 25 Euro. Die CME-Zertifizierung ist bereits beantragt. Weitere Informationen fin-

den Sie im Fortbildungskalender der Akademie der Deutschen Urologen.

Termine Kongressforum Uro-Onkologie 2016:

- 22. Oktober 2016, Nürnberg, Vorsitz: Prof. M. Burger, Prof. Pahernik
- 12. November 2016, Frankfurt/Main, Vorsitz: Prof. A. Haferkamp, Prof. D. Schilling
- 19. November 2016, Dresden, Vorsitz: Prof. M. Wirth
- 19. November 2016, Köln, Vorsitz: Prof. A. Heidenreich, Prof. P.J. Bastian
- 19. November 2016, Stuttgart, Vorsitz: Prof. A. Stenzl

Quelle: Astellas Pharma GmbH

68. DGU-Kongress in Leipzig

APOGEPHA – Ihr Partner in der Urologie

... lädt ein zur Aktion: Supportiv „Profis kochen für Patienten mit Prostatakrebs unter Hormonbehandlung“

Die adäquate Ernährung von Tumor-Patienten hat wesentlichen Einfluß auf den Therapieverlauf und -erfolg. Eine patientenindividuelle optimierte Ernährung führt erwiesenermaßen zu einer höheren Lebensqualität sowie Lebenserwartung und stellt daher eine grundlegende Maßnahme im Rahmen des Therapiekonzepts dar.

Sie dürfen gespannt sein auf aktuelles Wissen und unseren neuen Patientenservice für Ihre tägliche Arbeit zum Thema Ernährungstipps für Krebspatienten in der urologischen Praxis.

Wir freuen uns auf Ihren Besuch anlässlich des diesjährigen DGU-Kongresses in Leipzig (28.-30.09.2016) an unserem Stand (Nr. B 34).

 **APOGEPHA**
Ihr Partner in der Urologie

supportiv
Profis kochen für Patienten



Wir kochen heute für Patienten mit Prostatakrebs unter Hormonbehandlung

Buntes Gemüse mit Rinderfiletstreifen auf Couscous

INFO-Programm gemäß § 14 JuSchG

 **APOGEPHA**
Ihr Partner in der Urologie

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige