

urologen.info

Ausgabe 2 • April 2017 • 15. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

mCRPC: Nachweis von AR-V7 in exosomaler RNA aus dem Plasma

Androgenentzug als Rezidivprophylaxe beim nicht muskelinvasiven Blasenkrebs

Andrologie

Testosterontherapie erhöht das Libido bei Männern mit Schlafapnoe-Syndrom

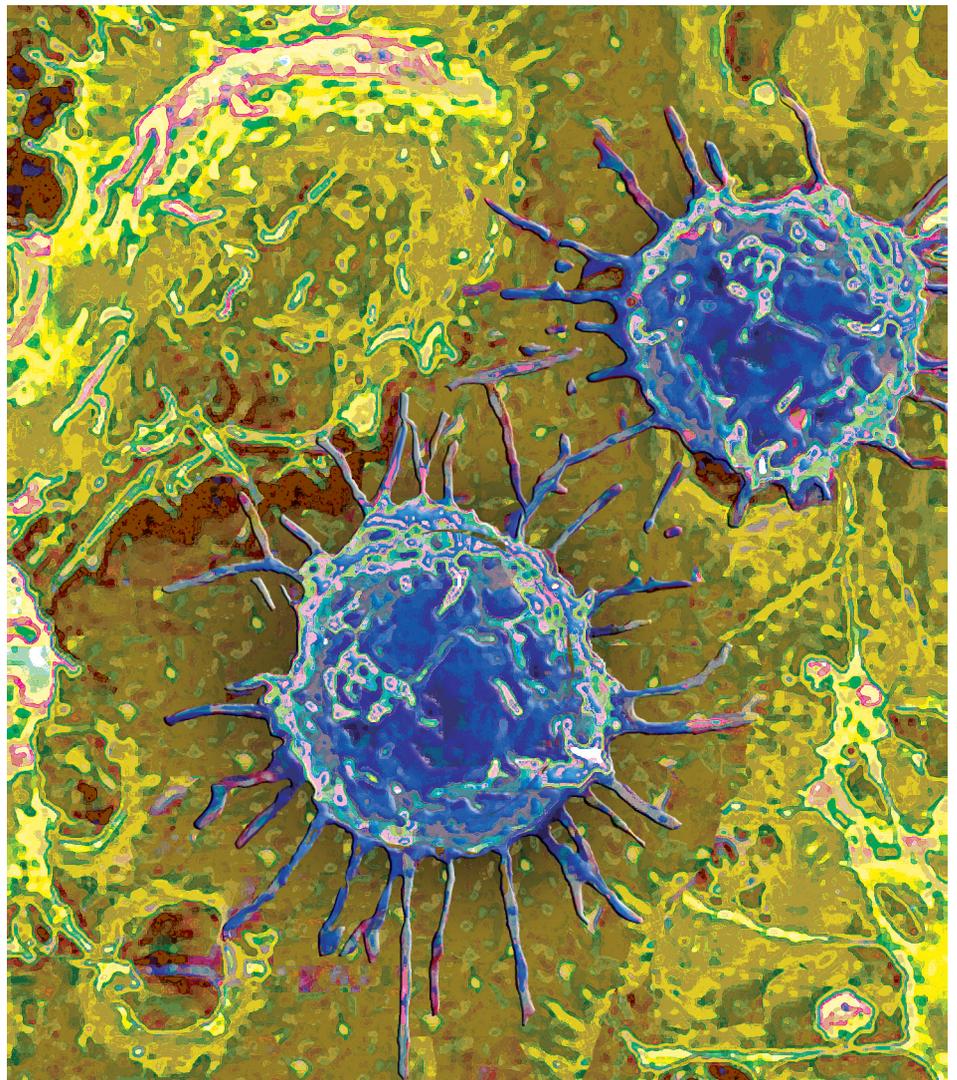
Urologie

Abgang von Steinfragmenten nach Ureterorenoskopie

Stoßwellenlithotripsie bei multiplen oder großen Nierensteinen

Mit Recht an Ihrer Seite:

Betreuungsrecht – Umgang mit Einwilligungsunfähigen, Betreuern und Gerichten



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

- 44-55** Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
Resistenz gegenüber antihormoneller Therapie bei Nachweis von AR-V7 in
exosomaler RNA aus dem Plasma
- Nicht metastasierter Hochrisiko-Prostatakrebs
Erfassung einer Minimalen Resterkrankung durch erweiterte Detektion
zirkulierender Tumorzellen
- Kastrationsresistenter Prostatakrebs
Optimierung der Abirateron-Behandlung durch umgeleitete Medikamenten-
stoffwechselwege?
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
Behandlung mit Abirateron in Kombination mit Dutasterid
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
Ipilimumab vs. Placebo bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Patienten
ohne viszerale Metastasen
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
Prädiktiver Wert zirkulierender Tumorzellen bei Behandlung mit Docetaxel/Prednison
mit oder ohne Lenalidomid
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
Effektivität von Enzalutamid bei Patienten mit viszeralen Metastasen in Leber
und/oder Lunge
- Freies Testosteron während der Androgendeprivationstherapie besserer Prädiktor
für Kastrationsresistenz als Gesamttestosteron
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
Nachweis von AR-V7-Protein auf zirkulierenden Tumorzellen als behandlungsspezifischer
Biomarker
- Metastasiertes Nierenzellkarzinom
Hat Lymphadenektomie einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten
mit zytoreduktiver Nephrektomie?
- Postoperatives Nomogramm für Rezidivfreiheit von Patienten mit hochgradigem
Urothelkarzinom des oberen Harntrakts
- Androgenentzug als Rezidivprophylaxe beim nicht muskelinvasiven Blasenkrebs
- Effektivität einer verlängerten Prophylaxe venöser Thromboembolien mit Enoxaparin nach
radikaler Zystektomie
- Metastasiertes Urothelkarzinom
Aktivität von Vinflunin bei Patienten mit platinresistenter Erkrankung in der
klinischen Praxis

UROLOGIE

56-59 Die Harnröhren-Rekonstruktion mit MukoCell®

Externe physikalische Vibrationen unterstützen Abgang von Steinfragmenten nach flexibler Ureterorenoskopie

Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)

Vorbeugung von Nierenschäden mit Antioxidantien, Kalziumkanal- und Angiotensinrezeptor-Blockern?

Flexible Ureterorenoskopie (RIRS)

Wirksamkeit einer Stoßwellenlithotripsie (SWL) vor der RIRS bei multiplen oder großen Nierensteinen

Effektivität extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie ohne Strahlenbelastung

Detektion und Größenbestimmung von Nierensteinen mit Ultraschall für Therapieentscheidung verwertbar?

ANDROLOGIE

60-63 Testosteroneffekt auf kognitive Leistungsfähigkeit und Gedächtnisschwäche bei älteren Männern?

Einfluss exogenen Testosterons auf das Sexualverlangen bei Männern mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom

Effekt der Testosteronbehandlung auf Knochenmineraldichte und Knochenfestigkeit bei Männern mit Androgenmangel

Testosteronausgleichstherapie bei älteren Männern mit Anämie

Mit Recht an Ihrer Seite

64-65 Betreuungsrecht in der urologischen Praxis – Umgang mit Einwilligungsunfähigen, Betreuern und Gerichten

Kongressberichte / Pharmaforum / Meldungen

66-71 ASCO GU 2017: Aktive Überwachung und Immuntherapien beim Nierenzellkarzinom

EAU-Jahrestagung 2017: Alte und neue Herausforderungen in der Urologie

Intrafasziale radikale Prostatektomie

Testosteron ist nicht schuld am männlichen Haarausfall

Neu: Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g für eine Patienten-individuelle Dosierung

mCRPC: Entscheidungskriterien für die Erstlinientherapie

ASCO GU 2017: Enzalutamid effektiv in der Behandlung des mCRPC

Neu: „Pap-Test für den Mann“ zur Früherkennung HPV-bedingter Karzinome

Forschungspreis Prostatakarzinom ausgeschrieben



Impressum

71

Anzeige

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) Resistenz gegenüber antihormoneller Therapie bei Nachweis von AR-V7 in exosomaler RNA aus dem Plasma

Die aus Blutplasma gewonnene exosomale RNA ist eine verlässliche Quelle von AR-V7-Transkripten, die sich mit Hilfe digitaler Tröpfchen-basierter Polymerasekettenreaktion sensitiv quantifizieren lassen. Dabei erwies sich AR-V7 erneut als klinisch relevanter Biomarker, der als Prädiktor für Resistenz gegenüber antihormonellen Therapien bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs herangezogen werden kann.

Die Androgenrezeptor-Splicevariante 7 (AR-V7) hat bei Patienten mit mCRPC Aussicht auf eine vielversprechende Entwicklung als prädiktiver Biomarker hinsichtlich des Ansprechens auf antihormonelle Therapien. Antonarakis et al. (2014) zeigten erstmals, dass der Nachweis von AR-V7 in zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) mit Resistenz gegenüber Enzalutamid und Abirateronacetat assoziiert ist. Auch die immunhistochemische Detektion von AR-V7 im Tumorgewebe (Welti et al. 2016) und der AR-V7-Nachweis im Vollblut mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Todenhöfer et al. 2016) zeigten ähnliche Ergebnisse. Allerdings wird weiter nach Methoden geforscht mit denen eine breitere klinische Anwendung ermöglicht wird. Denn die umständliche Isolierung von CTCs und die unzureichende Sensitivität der aus Vollblut extrahierten mRNA werden diesbezüglich als relevante Nachteile eingestuft. In einer aktuellen Studie wurde die Bedeutung von AR-V7 als Prädiktor für Resistenz gegenüber antihormonellen Therapien überprüft und eine neue Methode zur Bestimmung des AR-V7-Status anhand exosomaler RNA aus dem Plasma mittels hoch sensitiver digitaler Tröpfchen-basierter Polymerasekettenreaktion (ddPCR) entwickelt (Del Re et al. 2017):

Die von den Krebszellen freigesetzten Vesikel (Exosomen) enthalten Nukleinsäuren und Proteine, in denen sich Tumorerogenität widerspiegelt. Sie eignen sich vorteilhaft zur Bestimmung des Gehalts auf AR-V7-Transkripte mit der ddPCR. Die Gewinnung der Exosomen aus Blutplasma ist deutlich weniger kosten- und arbeitsintensiv als die Isolierung von CTCs. Mit der Methode wird eine sehr hohe Nachweisempfindlichkeit für AR-V7-Transkripte (d.h. 2 Kopien/ml) erreicht.

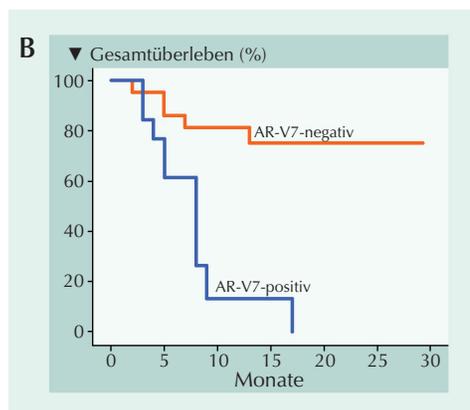
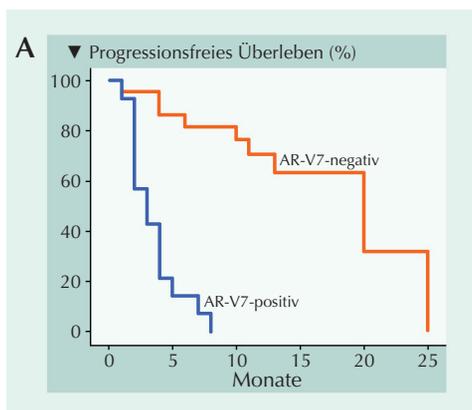
Aus Blutproben, die von insgesamt 36 mCRPC-Patienten vor Beginn der Zweitlinienbehandlung mit Enzalutamid (n=10) oder Abirateronacetat (n=26) stammten, wurden Endosomen isoliert und deren RNA isoliert. Im Kollektiv waren

14 Patienten AR-V7-positiv (100 bis 2.400 Kopien/ml). Bei sieben dieser Männer wurden die AR-V7-Transkripte zu Baseline und bei der Progression bestimmt. Der ermittelte Anstieg von median 500 auf median 887 Kopien/ml war statistisch nicht signifikant.

Die mediane klinische oder radiographische progressionsfreie Überlebensdauer war bei den AR-V7-negativen Patienten im Vergleich zu den AR-V7-positiven signifikant länger (20 vs. 3 Monate, 95% KI, 1,53–14,47; $p < 0,001$, **Abb. A**). Für AR-V7-positive Patienten zu Baseline wurde eine deutlich kürzere Gesamtüberlebenszeit als für AR-V7-negative Patienten registriert (median 8 Monate vs. noch nicht erreicht, 95% KI, 3,75–30,29; $p < 0,001$, **Abb. B**).

Bei 15 der 36 Patienten (42%) wurde unter der antihormonellen Therapie ein Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Ansprechen registriert. Von den 14 AR-V7-positiven Patienten war es nur einer (7%), während es unter den AR-V7-negativen Patienten 14 von 22 (64%) waren. Unter den AR-V7-positiven Patienten waren vermehrt jüngere, mit einem Gleason Score 8+, mit viszeralen Metastasen und höherem PSA-Spiegel.

Von den 36 Patienten waren 26 zuvor mit einer Taxan-Chemotherapie behandelt worden – davon elf negativ und 13 positiv auf AR-V7 getestet. Der AR-V7-Status hatte keinen Einfluss auf die klinische und radiographische progressionsfreie Überlebenszeit gehabt (jeweils elf Monate). Red. ◀



Del Re M, Biasco E, Crucitta S, et al. 2017. The detection of androgen receptor splice variant 7 in plasma-derived exosomal RNA strongly predicts resistance to hormonal therapy in metastatic prostate cancer patients. *Eur Urol* 71:680-687.

Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. 2014. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:1028-1038.

Welti J, Rodrigues DN, 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* 70:599-608.

Todenhöfer T, Azad A, Stewart C, et al. 2016. AR-V7 transcripts in whole blood RNA of patients with metastatic castration resistant prostate cancer correlate with response to abiraterone acetate. *J Urol* 197:135-142.

Nicht metastasierter Hochrisiko-Prostatakrebs Erfassung einer minimalen Resterkrankung durch erweiterte Detektion zirkulierender Tumorzellen

Zirkulierende Tumorzellen (CTCs) haben als Biomarker bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) bereits zukunftssträngige prognostische Fähigkeiten unter Beweis gestellt. Unsicher ist indes, inwieweit blutbasierte Tests wie die Bestimmung der CTC-Zahl für die Erfassung einer minimalen Resterkrankung (MRD; minimal residual disease) bei nicht metastasiertem Prostatakrebs von klinischer Signifikanz sein können. Ein Hinderungsgrund hierbei ist die mit verschiedenen Technologien differierende Detektionsrate. Zur Verbesserung der Erfassung von CTCs bei Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakrebs wurden die drei methodisch differierenden CTC-Assays CellSearch, CellCollector und EPISPOT kombiniert (Kuske et al. 2016):

Zwischen April 2014 und März 2016 wurden bei 86 Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs (D'Amico-Kriterien) vor der radikalen Prostatektomie CTC-Testungen mit dem CellSearch-System, dem CellCollector und dem EPISPOT vorgenommen. Nach drei Monaten wurden die Tests bei 52 der Patienten wiederholt. Die CellSearch-Methode bedient sich der Immunoaffinität mittels des epithelialen Zelladhäsionsmoleküls EpCAM, der CellCollector dient der in vivo-Isolation von CTCs und mit dem EPISPOT werden CTCs in EpCAM-unabhängiger Weise mit Dual-Fluoreszenz PSA/FGF2 detektiert.

Mit der kombinierten Anwendung dreier unterschiedlicher Technologien der CTC-Detektion wurde bei Patienten mit nicht metastasiertem Hoch-

risiko-Prostatakrebs eine verbesserte Detektionsrate erreicht. Die Tests führten in 37-59% der vereinten Proben beider Blutentnahme-Zeitpunkte zur Entdeckung von zumindest einer CTC. Mit CellSearch waren es in 51 der 138 Proben (37%) 1-10 CTCs (median 1,8), mit dem CellCollector in 62 Proben (54,9%) 1-12 CTCs (median 2,4) und mit EPISPOT in 74 Proben (58,7%) 1-13 CTCs (median 3). Von 107 Proben, die mit allen drei Assays untersucht wurden, waren 87 (81,3%) bei zumindest einer Testung CTC-positiv. In 23 Fällen (21,5%) wurden >5 CTCs nachgewiesen. Die Übereinstimmung zwischen den drei Tests – d.h. alle positiv oder alle negativ – betrug 37,4%, während bei paarweiser Gegenüberstellung 56 bis 60% übereinstimmten (Abb.).

Eine Matched-Pair-Analyse der Proben vor und nach der Operation ergab mit dem CellCollector einen signifikanten, medianen Abfall der CTC-Zahl von 66% auf 34% ($p=0,031$). Keine Differenz lieferte das CellSearch-System ($p=0,383$) und der EPISPOT zeigte die Tendenz eines Anstiegs der Zellzahl ($p=0,052$).

Negative CTC-Tests mit EPISPOT zu Baseline korrelierten signifikant mit niedrigem PSA-Spiegel und klinischem Tumorstadium. Keine vergleichbaren Korrelationen bestanden mit den CTC-Zahlen nach CellSearch- oder CellCollector-Testung. Red. ◀

Kuske A, Gorges TM, Tennstedt P, et al. 2016. Improved detection of circulating tumor cells in non-metastatic high-risk prostate cancer patients. Sci Rep-UK 6:39736.

Durch die Kombination der komplementären Tests CellSearch, CellCollector und EPISPOT lässt sich die Sensitivität der CTC-Detektion deutlich erhöhen. Damit ließ sich bei Patienten mit nicht metastasiertem Hochrisiko-Prostatakrebs erstmals eine hohe Inzidenz an CTCs nachweisen. Hierdurch erlangen CTC-basierte Flüssigbiopsien die Fähigkeit, in diesem Patientenkreis das Vorliegen einer minimalen Resterkrankung zu überwachen.

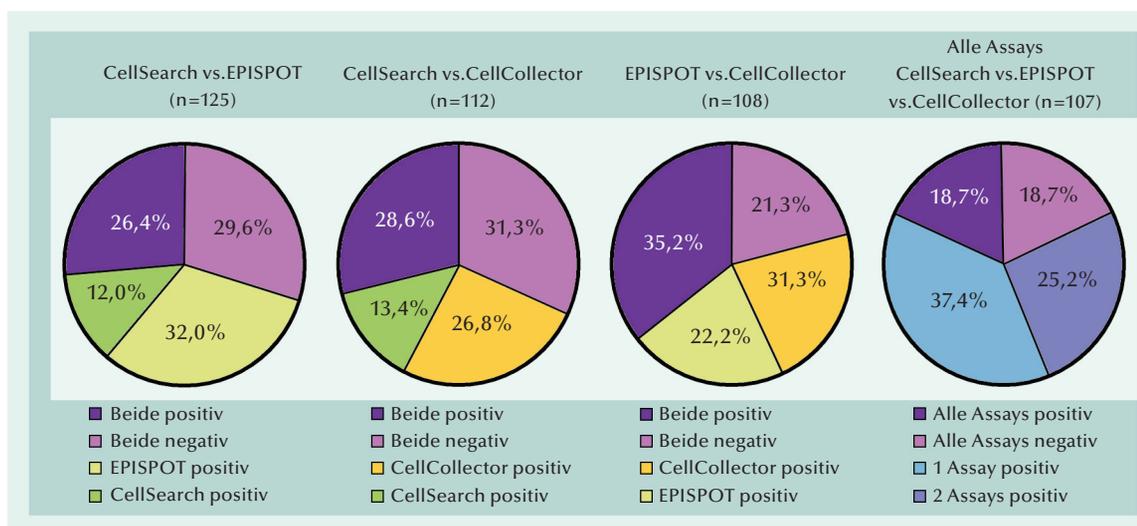


Abb.: Übereinstimmung der Testergebnisse zwischen jeweils zwei oder allen drei CTC-Assays.

Kastrationsresistenter Prostatakrebs (CRPC)

Optimierung der Abirateron-Behandlung durch umgeleitete Medikamentenstoffwechselwege?

Der Abirateron-Metabolit D4A war als ein potenterer Inhibitor der Androgensynthese als die Stammverbindung identifiziert worden. Die weitere Umwandlung von D4A resultiert in jeweils drei 5 α - und 5 β -reduzierten Metaboliten. Aufgrund ihrer planaren Struktur sind allein 5 α -reduzierte Metaboliten biologisch aktiv. Durch Inhibition der 5 α -Reduktase mittels Dutasterid lässt sich die Bildung von 3-Keto-5 α -Abi supprimieren, das als Androgenrezeptor-Agonist wirkt und die Progression von Prostatakrebs fördert.

Als Steroidverbindung unterliegt Abirateronacetat im Organismus der CRPC-Patienten dem Steroidmetabolismus. Nach der Biotransformation in den aktiven Metaboliten Abirateron wird dieses durch 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 β -HSD) in Δ^4 -Abirateron (D4A) umgewandelt, dessen antitumoröse Wirksamkeit die der Stammverbindung übertrifft (Li et al. 2015). Allerdings war die weitere Metabolisierung von D4A sowie die Rolle der dabei auftretenden Metaboliten bei der Tumorprogression noch nicht erforscht. Diese Fragestellung wurde aktuell untersucht und mit dem Bestreben verknüpft, den Abirateron-Metabolismus auf die Selektion bestimmter interessierender Metaboliten – insbesondere D4A – abzustimmen (Li et al. 2016):

Aufgrund seiner Struktur dient D4A als Substrat für die 5 α - wie auch die 5 β -Reduktion. In Prostatakrebs-Zellenkulturen wird dabei irreversibel 3-Keto-5 α -Abirateron (5 α -Abi) bzw. 3-Keto-5 β -Abi gebildet (Abb. 1). Diese Metaboliten werden durch den katalytischen Effekt der 3 β -HSD in die 3 α -OH- und 3 β -OH-Verbindungen umgewandelt. Alle sechs Metaboliten von D4A wurden im Blut von 12 mit Abirateron behandelten CRPC-Patienten nachgewiesen (Abb. 2). Die Aktuelle Untersuchung konzentrierte sich auf 5 α -reduzierte Metaboliten, da durch 5 β -Reduktion die planare Konformation und damit die hormonelle Aktivität verloren geht.

Im Gegensatz zu D4A, das die Enzyme CYP17A1, 3 β -HSD und 5 α -Reduktase inhibiert, ist die diesbe-

zügliche Aktivität der weiteren durch 5 α -Reduktion entstandenen Metaboliten deutlich weniger ausgeprägt oder fehlt gänzlich. Die Affinität von 5 α -Abi zum Androgenrezeptor (AR) ist der von D4A vergleichbar. Allerdings fungiert 5 α -Abi als AR-Agonist. An mit CRPC xenotransplantierten Mäusen wurde gezeigt, dass sich das progressionsfreie Überleben durch die Behandlung mit 5 α -Abi signifikant verkürzt, während mit 3 α -OH-5 α -Abi, das kaum Affinität zum AR besitzt, kein vergleichbarer Effekt erzielt wurde.

Im Rahmen einer aktuell publizierten klinischen Phase-II-Studie zur Behandlung von mCRPC-Patienten mit Abirateronacetat/Prednison in Kombination mit Dutasterid nach zwei initialen Zyklen ohne Dutasterid (siehe nebenstehendes Referat) war

es möglich, den Einfluss des dualen 5 α -Reduktase-Inhibitors auf den Abirateron-Metabolismus direkt zu bestimmen. Tatsächlich wurde eine signifikante Erhöhung des D4A-Spiegels (9,9 auf 18,2 nmol; $p=0,002$) bei reduziertem 5 α -Abi-Spiegel (25,8 auf 2,9 nmol; $p<0,001$) festgestellt. Unerwarteterweise erhöhte sich die Konzentration an Abi nach Hinzufügen von Dutasterid auf nahezu das Doppelte ($p=0,051$). Keiner der drei β -reduzierten Abi-Metaboliten war nach Zusatz von Dutasterid verringert. Red. ◀

Li Z, Bishop A, Alyamanet M, et al. 2015. Conversion of abiraterone to D4A drives antitumour activity in prostate cancer. Nature 523: 347-351.

Li Z, Alyamani M, Li J, et al. 2016. Redirecting abiraterone metabolism to fine tune prostate cancer anti-androgen therapy. Nature 533: 547-551.

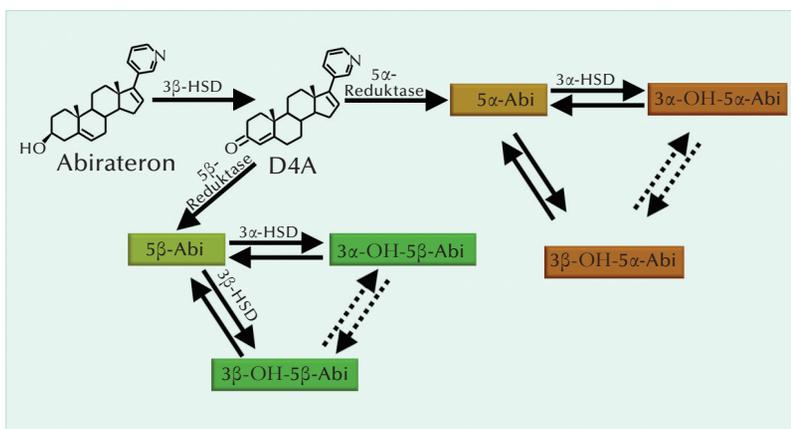


Abb. 1: Entstehung der 5 α - und 5 β -reduzierten Abirateron (Abi)-Metaboliten bei mit Abirateronacetat behandelten Patienten. In analoger Weise wie Dehydroepiandrosteron durch 3 β -HSD in Δ^4 -Androstenedion verwandelt wird, katalysiert 3 β -HSD auch die Umwandlung von Abirateron in D4A. Aus diesem entstehen durch 5 α - und 5 β -Reduktion 6 weitere Abi-Metaboliten.

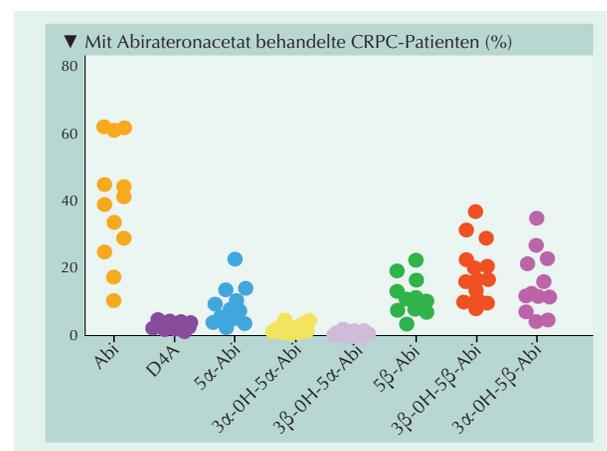


Abb. 2: Klinischer Nachweis der 5 α - und 5 β -reduzierten Abirateron (Abi)-Metaboliten bei mit Abirateronacetat behandelten Patienten: Punktediagramm von Abi und seinen Metaboliten als Anteile des gesamten Abi und seiner Metaboliten.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Behandlung mit Abirateron in Kombination mit Dutasterid

Obwohl mit dem CYP17A1-Inhibitor Abirateron in der antihormonellen Therapie beim mCRPC signifikant positive onkologische Ergebnisse erzielt werden, findet bei nahezu allen Patienten eine Resistenzentwicklung statt. Unter den postulierten Mechanismen, die zum Resistenzerwerb gegenüber Abirateron beitragen, zählen der Fortbestand beträchtlicher Spiegel an Dehydroepiandrosteron (DHEA)-Sulfat in der Zirkulation und die intratumorale Umwandlung des desulfatierten Prohormons in Dihydrotestosteron. Bei forcierter Supprimierung der Androgensynthese mit Abirateron und Dutasterid sollten in erster Linie Einsichten in Resistenzmechanismen gewonnen werden (McKay et al. 2017):

In die einarmige, open-label Phase-II-Studie wurden 40 Patienten mit mCRPC aus drei Institutionen aufgenommen. Sie unterzogen sich zu Baseline einer Metastasenbiopsie und wurden zunächst in zwei vierwöchigen Zyklen mit Abirateronacetat behandelt. Ab dem dritten Zyklus wurde zusätzlich Dutasterid hoch dosiert (3,5 mg/d) verabreicht.

Der maximale Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Abfall für die einzelnen Patienten ist der **Abbildung** zu entnehmen. Von Behandlungsbeginn bis zur Beendigung des zweiten Behandlungszyklus sank der mediane PSA-Spiegel von 28,8 auf 10,9 ng/ml. Bei 24 Patienten (60%) betrug der PSA-Abfall $\geq 50\%$, und in zwölf Fällen (30%) sank der PSA-Spiegel um $\geq 90\%$. Von den 34 Patienten, bei denen ein PSA-Abfall

erfolgte, wurde der PSA-Nadir in acht Fällen zu Beginn des 2. Zyklus, in sieben Fällen zu Beginn des 3. Zyklus vor der Hinzunahme von Dutasterid und in 19 Fällen nach der Kombination mit Dutasterid erreicht. Die objektive PSA- und radiologische Ansprechrate erreichte insgesamt 15%.

In 29 von 31 auswertbaren Tumorbiopsien zu Baseline (94%) und in allen 16 bei Tumorabbruch war die immunhistochemische Testung auf Androgenrezeptoren (AR) positiv – jeweils im Zellkern intensiver als im Zytoplasma. Beim Test auf AR-V7 waren 10 von 21 Baseline-Proben (42%) und 5 von 12 Proben bei Therapieende positiv. In Übereinstimmung mit der nukleären Lokalisation der AR ergaben begrenzte Transkriptomanalysen in paarweise zusammengehörenden

Proben zu Baseline und zu Therapieende, dass die transkriptionale Aktivität in den Biopsien bei der Progression intakt war.

Abirateron-Bestimmungen bei 26 Patienten vor Beginn des 3. Zyklus, im 4. und 7. Zyklus sowie bei Therapieabbruch ergaben zunächst eine Verdoppelung der Konzentration, die sich danach auf den Ausgangswert vor der Dutasterid-Zugabe einpegelte. Der Anstieg des Abiraterons lässt sich durch Inhibierung der 5α -Reduktion des Δ^4 -Abiraterons (D4A) erklären (siehe nebenstehendes Referat). Bei Patienten, die bei Therapieabbruch die vergleichsweise niedrigeren Abirateron-Konzentrationen aufwiesen, lagen die Androgenspiegel in der Zirkulation am höchsten.

Bei Patienten mit höherem Serum-Abirateron bestand der Trend zu niedrigeren Serum-Androgenspiegeln. Zudem hatte eine Untergruppe von Patienten bei der Progression niedrige Abirateron-Spiegel. Im Vergleich mit Patienten, die beim Therapieabbruch eine höhere Abirateron-Konzentration aufwiesen, hatten diejenigen mit einer niedrigeren Konzentration höhere Serum-Androgenspiegel. Das deutet darauf hin, dass die Variabilität der Abirateron-Exposition als Weichstellung für Sensitivität versus Resistenz gegenüber dem CYP17A1-Inhibitor fungieren könnte. *Red.* ◀

Auch bei verstärkter Inhibition der Androgensynthese durch Abirateron und Dutasterid bleibt die Aktivität der Androgenrezeptor-Achse im Tumor bei der Progression bedeutsam. Der Abirateron-Metabolismus und die Pharmakokinetik könnten bei der Entwicklung von Resistenz eine Rolle spielen. Durch das nicht vergleichende Design der Studie sind Rückschlüsse auf die Effektivität der dualen Therapie mit Abirateron und Dutasterid begrenzt. Doch die aktuellen Daten rechtfertigen nach Ansicht der Autoren nicht die Auflage einer großen randomisierten Vergleichsstudie zur Effektivität von Abirateron mit und ohne Dutasterid. Andererseits ist die Strategie der effektiveren Supprimierung der AR-Signaltransduktion im Hinblick auf verzögerte Resistenzentwicklung von großem Interesse.

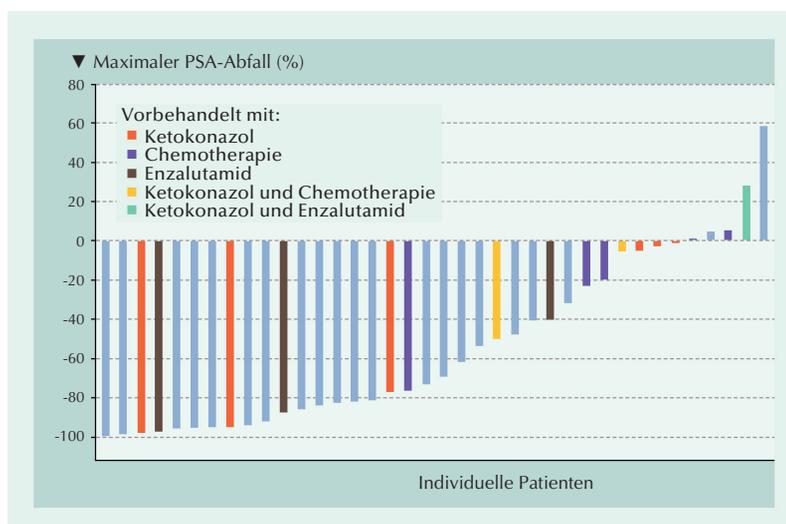


Abb.: Wasserfallplot des besten PSA-Ansprechens auf die Therapie mit Abirateron und Dutasterid bei 40 Patienten mit mCRPC.

McKay RR, Werner L, Mostaghel EA, et al. 2017. A phase II trial of abiraterone combined with dutasteride for men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 23:935-945.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Ipilimumab vs. Placebo bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasen

Die Behandlung mit Ipilimumab verlängerte das Gesamtüberleben asymptomatischer oder minimal symptomatischer Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs im Vergleich zur Placebo-Gabe nicht. Andererseits wurde mit Ipilimumab eine längere Progressionsfreiheit als mit Placebo registriert.

In der randomisierten Phase-III-Studie CA184-043 waren mCRPC-Patienten mit zumindest einer Knochenmetastase und Krankheitsprogression nach Docetaxel mit Strahlentherapie und anschließend mit Ipilimumab behandelt worden. Obwohl der primäre Endpunkt – die Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) – nicht erreicht worden war, resultierte eine verlängerte Progressionsfreiheit, und exploratorische Analysen ergaben bei Patienten ohne viszerale Metastasen längeres OS mit Ipilimumab gegenüber Placebo (Kwon et al. 2014). Aktuell wird über die randomisierte Phase-III-Studie CA 184-095 berichtet, in der Effektivität und Verträglichkeit von Ipilimumab als Erstlinientherapie gegenüber Placebo bei mCRPC-Patienten ohne viszerale Metastasen und ohne oder nur leichten Symptomen getestet wurde (Beer et al, 2017):

In der multizentrischen, doppelblinden Studie wurden Chemotherapie-naive, beschwerdefreie oder leicht symptomatische Patienten ohne bekannte viszerale Metastasen randomisiert mit Ipilimumab (n=399) oder Placebo (n=199) behandelt. Als Induktionstherapie erhielten sie bis zu viermal eine intravenöse Injektion mit Ipilimumab (10 mg/kg) oder Placebo in dreiwöchigen

Abständen. Die doppelblinde Erhaltungstherapie erfolgte bei dafür in Frage kommenden Patienten alle zwölf Wochen mit 10 mg/kg Ipilimumab bzw. Placebo.

Zum Zeitpunkt der primären OS-Analyse waren alle Patienten zwei Jahre nachverfolgt worden (26% für vier Jahre). Es bestand kein Unterschied hinsichtlich des OS zwischen den Patienten bei Behandlung mit

Ipilimumab gegenüber denen in der Placebo-Gruppe (Abb. 1).

Bei der Behandlung mit Ipilimumab wurde gegenüber Placebo-Gabe eine signifikant längere Progressionsfreiheit erreicht. Die Kaplan-Meier-Kurven liefen früh auseinander und blieben über die Beobachtungszeit hinweg getrennt (Abb. 2).

Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die Dauer bis zur nachfolgenden zytotoxischen Therapie. Diese ließ sich in der mit Ipilimumab behandelten Gruppe signifikant hinauszögern. In einer exploratorischen Analyse resultierte für Ipilimumab eine höhere PSA-Ansprechrates als für Placebo (23% vs. 8%).

Mit der Behandlung in Verbindung stehende Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 4 betrafen 158 (40%) der Patienten im Ipilimumab-Arm (davon Diarrhoe bei mehr als 10%) und 11 (6%) im Placebo-Arm. Neun Patienten im Ipilimumab-Arm starben an behandlungsbedingten Nebenwirkungen. Im Placebo-Arm starb kein Patient an einem unerwünschten Ereignis. Red. ◀

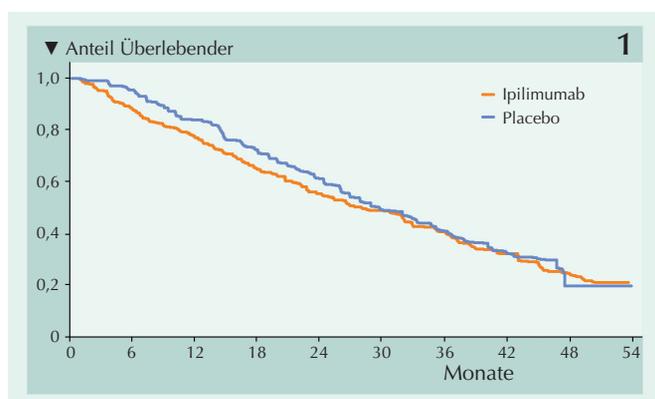


Abb. 1: Die mediane Gesamtüberlebensdauer in der Intention-to-treat-Analyse betrug 28,7 Monate (95% KI, 24,5 – 32,5 Monate) im Ipilimumab-Arm und 29,7 Monate (95% KI, 26,1 to 34,2 Monate) im Placebo-Arm (Hazard Ratio, 1,11; 95% KI, 0,88 – 1,39; $p=0,3667$).

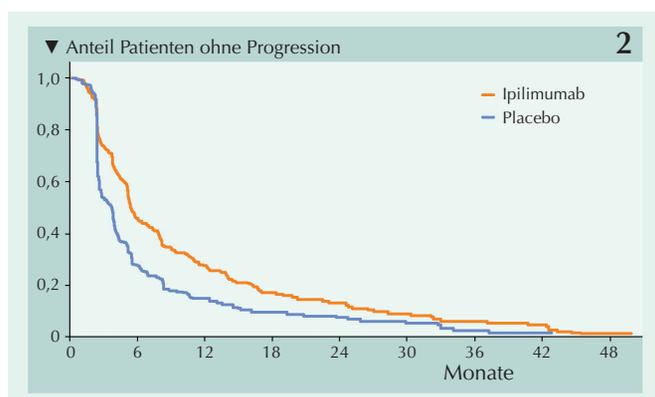


Abb. 2: Die Dauer der Progressionsfreiheit in der Intention-to-treat-Population betrug im Ipilimumab-Arm 5,6 Monate (95% KI, 5,3 – 6,3 Monate) versus 3,8 Monate (95% KI, 2,8 – 4,1 Monate) im Placebo-Arm (Hazard Ratio, 0,67; 95,87% KI, 0,55 – 0,81).

Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. 2014. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:700-712.

Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. 2017. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:40-47.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs Prädiktiver Wert zirkulierender Tumorzellen bei Behandlung mit Docetaxel/Prednison mit oder ohne Lenalidomid

Eine erhöhte Konzentration zirkulierender Tumorzellen (CTCs) im Blut (≥ 5 Zellen/7,5 ml) weist bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) auf eine ungünstige Prognose hin. Diesbezüglich stieß eine europäisch-amerikanische Forschergruppe auf eine Datenlücke hinsichtlich der prognostischen und prädiktiven Relevanz bei Patienten unter einer Chemotherapie. Sie analysierten die Assoziation der CTC-Zahl zu Baseline und nach Behandlung mit Gesamtüberleben und Docetaxel-Ansprechen bei mCRPC-Patienten der MAINSAIL-Studie (Vogelzang et al. 2017):

In der Analyse wurden Zusammenhänge zwischen der CTC-Zahl pro 7,5 ml Blut zu Baseline und nach drei Behandlungszyklen mit Gesamtüberlebensdauer und Ansprechraten bei einer Subgruppe (n=208) der Phase-III-Studie MAINSAIL ausgewertet. Anhand dieser Studie sollten Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid in Kombination mit Docetaxel/Prednison bei Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten ermittelt werden. Sie war aufgrund absehbar nicht zielführenden Ergebnissen frühzeitig abgebrochen worden.

Zwischen dem Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Ansprechen oder dem Tumoransprechen und der CTC-Zahl zu Baseline bestand keine signifikante Korrelation. In multivariater Analyse waren eine CTC-Zahl ≥ 5 Zellen/7,5 ml Blut und höheres Alter prognostische Faktoren für die Gesamtüberlebensdauer. Die 2-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit stand signifikant mit der CTC-Zahl zu Baseline im Zusammenhang (Abb.).

Bei der Behandlung mit Docetaxel (75 mg/m^2) am Tag 1 des 21-tägigen Behandlungszyklus, zweimal täglich 5 mg Prednison und Lenalidomid (25 mg) an den Tagen 1 bis 14 des Zyklus reduzierte sich die CTC-Zahl signifikant stärker von Baseline auf das Minimum nach der Behandlung, als wenn statt Lenalidomid Placebo gegeben wurde ($-69,7$ Zellen/7,5 ml vs. $-34,1$ Zellen/7,5 ml). Ein Rückgang der CTC-Zahl von ≥ 5 Zellen/7,5 ml zu Baseline auf < 5 Zellen/7,5 ml war mit der günstigsten Prognose verbunden.

Die aktuellen Ergebnisse bestätigen frühere Berichte zur prognostischen Relevanz der CTC-Zahl für mCRPC-Patienten bei Behandlung mit Docetaxel. Sie stützen die Hypothese, dass eine sehr hohe CTC-Zahl auf Unterschieden im biologischen Verhalten oder höherer Tumorlast beruht. *Red.* ◀

Vogelzang HJ, Fizazi K, Burke JM, et al. 2017. Circulating tumor cells in a phase 3 study of docetaxel and prednisone with or without lenalidomide in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 71:168-171.

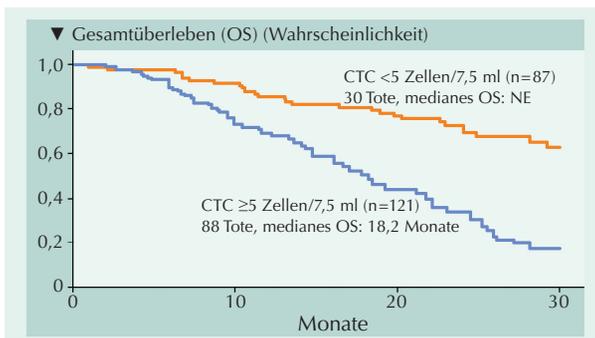


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs unter der Behandlung mit Docetaxel/Prednison mit oder ohne Lenalidomid nach Baseline-CTC-Zahl < 5 Zellen/7,5 ml Blut vs. ≥ 5 Zellen/7,5 ml Blut. NE = nicht erreicht.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) Nachweis von AR-V7-Protein auf zirkulierenden Tumorzellen als behandlungsspezifischer Biomarker

Die Expression des AR-V7-Proteins im Zellkern von zirkulierenden Tumorzellen wird bei Männern mit mCRPC als ein behandlungsspezifischer Biomarker validiert, der bei Taxan-Chemotherapie gegenüber einer gegen die Androgenrezeptor-Achse gerichteten Therapie mit überlegener Überlebensdauer assoziiert ist.

Bei der Therapieentscheidung für Prostatakrebs-Patienten, deren Krankheit in das (metastasierte) kastrationsresistente Stadium übergegangen ist, kommt der Weichenstellung zwischen antihormonellen Therapien der neuen Generation und der Taxan-Chemotherapie entscheidende Bedeutung zu. Da Prostatakrebs auch nach dem Ausbleiben des Ansprechens auf traditionelle Androgendeprivationstherapien eine Androgenrezeptor (AR)-abhängige Krankheit bleibt, wurde die konstitutiv transaktivierende AR-Splicevariante 7 (AR-V7) mit Resistenz gegenüber Inhibitoren der AR-Signaltransduktion in Zusammenhang gebracht. Mit der Untersuchung der Expression des AR-V7-Proteins und dessen immunhistochemische Lokalisation im Zellkern zirkulierender Tumorzellen (CTCs) sollte geklärt werden, ob damit ein Marker für unterschiedliches Ansprechen und onkologisches Ergebnis mit antihormonellen Therapien und Taxanen existiert (Scher et al. 2016):

Für die Querschnittskohortenstudie am Memorial Sloan Kettering Cancer Center standen Daten von 161 Patienten mit mCRPC, bei denen insgesamt 193 Therapieregime (Abirateronacetat, Enzalutamid, ARN-509, Docetaxel, Cabazitaxel oder Paclitaxel) zum Einsatz kamen, zur Verfügung. Von ihnen waren Blutproben zwischen Dezember 2012 und März 2015 bei progredienter Krankheit unmittelbar vor Beginn einer neuen systemischen Therapie analysiert worden. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über drei Jahre. Zum Nachweis AR-V7-positiver CTCs diente ein Immunofluoreszenz-Assay zur Bestimmung von AR-V7-Protein auf CTCs durch einen unabhängigen Pathologen.

Die Expression von AR-V7 wurde mittels Fluoreszenz-Scanner und morphologischen Algorithmen auf verschiedenen CTC-Subtypen – Zytokeratin-positive einzelne CTCs, CTC-Cluster und Zytokeratin-negative CTCs – nachgewiesen. Die Einstufung als AR-V7-positiv erforderte die nukleare Lokalisation der Rezeptorvariante. Mehrheitlich waren die entdeckten CTCs AR-V7-negativ. Nur in 34 Proben traten AR-V7-positive CTCs auf. Ihre Häufigkeit reichte von 0,74/ml bis 105/ml (median 2,4/ml). Die Häufigkeit der entdeckten AR-V7-positiven CTCs nahm mit ansteigender Therapielinie zu: Sie erhöhte sich von 3% vor der Erstlinientherapie, über 18% vor der Zweitlinientherapie auf 31% vor der dritten und weiteren Therapielinien.

Von 128 Proben der mit antihormoneller Therapie behandelten Patienten waren 47 (37%) sensitiv gegenüber posttherapeutischen PSA-Veränderungen, d.h. es kam mit einer weiteren antihormonellen Therapie zu einem $\geq 50\%$ igen PSA-Abfall – keine von Patienten mit AR-V7-positiven CTCs. Aber 16 von den 81 Patienten ohne $\geq 50\%$ igen PSA-Abfall hatten vor der neuerlichen Therapie AR-V7-positive CTCs. Bei drei der 16 AR-V7-exprimierenden Proben wurde das AR-V7-Protein lediglich in Zytokeratin-negativen CTCs entdeckt.

Patienten mit AR-V7-positiven CTCs erreichten eine längere mediane Überlebensdauer, wenn sie mit Taxan-Chemotherapie anstatt mit einer antihormonellen Therapie der neuen Generation behandelt wurden (Abb. A/B). Mit der Taxan-Chemotherapie waren es median 8,9 Monate gegenüber 4,6 Monaten bei antihormoneller Behandlung. In einer multivariaten Analyse mit Korrekturen für mit dem Überleben im Zusammenhang stehende Faktoren war Taxan-Chemotherapie im Vergleich mit den antihormonellen Therapien bei prätherapeutisch AR-V7-positiven Patienten deutlich im Vorteil. Red. ◀

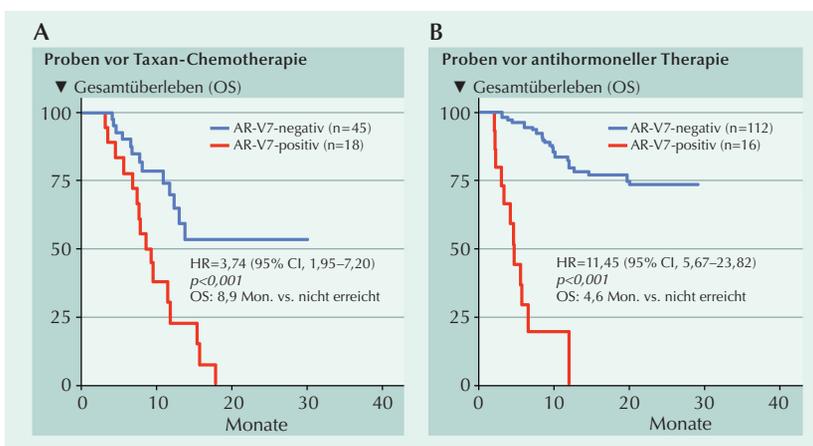


Abb. A/B: Medianes Gesamtüberleben gesondert nach AR-V7-Status. Die Patienten waren mit (A) Taxan-Chemotherapie oder mit (B) antihormoneller Therapie der neuen Generation behandelt worden.

Scher HI, Lu D, Schreiber NA, et al. 2016. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer. JAMA Oncol 2:1441-1449.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Effektivität von Enzalutamid bei Patienten mit viszeralen Metastasen in Leber und/oder Lunge

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von Männern mit mCRPC steht mit der jeweiligen Lokalisation der Metastasen im Zusammenhang. So ist die Prognose für mCRPC-Patienten mit viszeralen Metastasen schlechter als die bei nicht-viszeralen Metastasen. Bei Vorliegen von Lebermetastasen ist sie signifikant kürzer als bei Lungenmetastasen (Halabi et al. J Clin Oncol 34:1652; 2016). Eine aktuelle präspezifizierte Analyse der AFFIRM-Studie bewertet die Wirksamkeit von Enzalutamid bei Patienten mit viszeralen Metastasen (Loriot et al. 2017):

Für die aktuellen präspezifizierten Sekundär- und Post-hoc-Analysen wurden Patienten ausgewählt, die zu Baseline Metastasen in der Lunge und/oder Leber (unabhängig von skelettaler oder Lymphknoten-Beteiligung) aufwiesen. Vorgegeben waren Vergleiche der Gesamtüberlebensdauer sowie

exploratorische Analysen einschließlich des Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Ansprechens und der Dauer bis zum PSA-Ansprechen sowie der radiographischen Progression.

Von den 1.199 in der AFFIRM-Studie randomisierten Patienten (Enzalutamid, n=5.800; Placebo,

n=5.399), hatten 278 (23,2%) zu Baseline Leber- und/oder Lungenmetastasen. Darunter waren 97 Patienten (34,9%) mit Lebermetastasen, 152 (54,7%) mit Lungenmetastasen und 29 (10,4%) mit sowohl Leber- als auch Lungenmetastasen. Letztere wurden der Subgruppe mit Lebermetastasen zugeordnet.

Der Anteil der Patienten mit Lebermetastasen, bei dem ein PSA-Abfall $\geq 50\%$ registriert wurde, war mit Enzalutamid deutlich größer als mit Placebo (35,1% vs. 4,8%; 95% KI, 16,2%–44,6%). Gleiches galt für die Subgruppe mit Lungenmetastasen (52,1% vs. 4,9%; 95% KI, 35,2%–59,3%). Auch die objektive Ansprechrate war mit Enzalutamid jeweils höher als mit Placebo.

Nach einem medianen Follow-up von 14,4 Monaten wurde bei Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen eine um 3,9 Monate verlängerte Gesamtüberlebensdauer bei Behandlung mit Enzalutamid gegenüber Placebo erreicht (Abb. A).

Zur Ermessung des Einflusses der Metastasenlokalisierung auf die Gesamtüberlebensdauer wurden die Patientenkohorten mit Lungen- und Lebermetastasen verglichen (Abb. B). Im Vergleich zu Placebo war die Gesamtüberlebensdauer der Patienten mit Enzalutamid bei Lebermetastasen um 3,3 Monate und bei Lungenmetastasen um 1,2 Monate länger. Red. ◀

Bei mCRPC Patienten mit viszeralen Metastasen sollten Leber- gegenüber Lungenmetastasen gesondert abgeklärt werden. Das bedingt die abweichende Prognose und das unterschiedliche Therapieansprechen. Die Daten lassen auch erkennen, dass Patienten mit viszeralen Metastasen durchaus von einer Behandlung mit Enzalutamid profitieren können. Daher sollten viszerale Metastasen per se kein Ausschlusskriterium sein, das Patienten den Zugang zu Studien routinemäßig verwehrt.

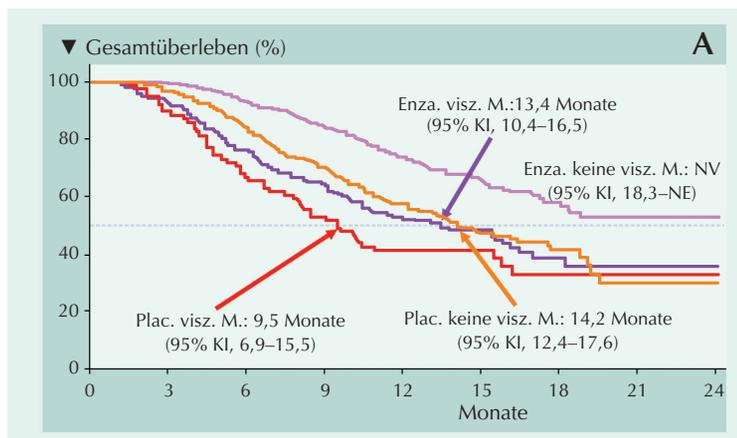


Abb. A: Gesamtüberleben von Patienten mit viszeralen (visz.) vs. nicht-viszeralen Metastasen, die entweder mit Enzalutamid (Enza.) oder Placebo (Plac.) behandelt worden waren.

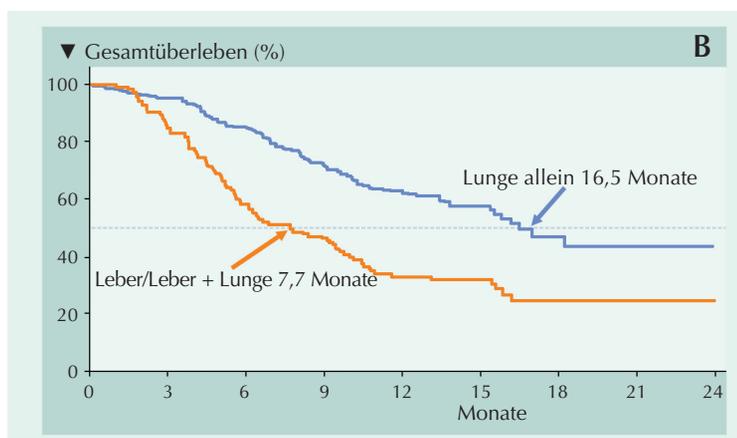


Abb. B: Gesamtüberleben bei Patienten mit viszeralen Metastasen in der Leber versus Lunge. Die 29 Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen wurden der Kohorte mit alleinigen Lebermetastasen zugeschlagen.

Loriot Y, Fizazi K, de Bono JS, et al. 2017. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. Cancer 123: 253-262.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mNZK)

Hat Lymphadenektomie einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit zytoreduktiver Nephrektomie?

Für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die sich bei der zytoreduktiven Nephrektomie zugleich einer Lymphadenektomie unterzogen hatten, wurden keine verbesserten onkologischen Ergebnisse registriert. Das traf auf die Gesamtkohorte wie auch auf Subgruppen mit präoperativer radiographischer Lymphadenopathie oder mit zunehmender Wahrscheinlichkeit für den pN1-Status zu. Damit kann davon ausgegangen werden, dass Metastasenresektion im Rahmen der zytoreduktiven Nephrektomie mit keinem onkologischen Nutzen verbunden ist. Ein positiver Nodalstatus stand mit einer aggressiveren Tumorbiologie im Zusammenhang.

Die zytoreduktive Nephrektomie gilt als bedeutender Bestandteil der multimodalen Behandlung von Patienten mit mNZK. Es ist jedoch nicht geklärt, inwieweit das onkologische Ergebnis dabei durch eine Lymphadenektomie beeinflusst wird. Diesbezüglich ist die Datenlage insbesondere für das mNZK sehr begrenzt und uneinheitlich. Allerdings weist eine Reihe von Befunden darauf hin, dass sich sogar bei metastasierter Krankheit eine erhöhte Aggressivität des Tumors in nodaler Positivität widerspiegelt. Das besagt jedoch nicht, dass die Lymphadenektomie solchen Patienten einen Überlebensvorteil verschafft. In einer aktuellen retrospektiven Studie an der Mayo-Klinik wurden Zusammenhänge zwischen Lymphadenektomie und den onkologischen Ergebnissen bei Patienten mit mNZK analysiert, die sich einer zytoreduktiven Nephrektomie unterzogen hatten (Gershman et al. 2017):

Aus dem Patientenarchiv der Mayo-Klinik wurden Daten von 305 Patienten ausgewertet, die sich zwischen 1990 und 2010 aufgrund eines sporadischen M1-NZK einer zytoreduktiven Nephrektomie unterzogen hatten. Bei 188 von ihnen war nach Ermessen des Chirurgen begleitend eine Lymphadenektomie vorgenommen worden. Zur Beurteilung der Gesamt- und krebspezifischen Mortalität wurden verschiedene Propensity-Score-Techniken angewendet.

Nach einem Propensity-Score-Abgleich bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich klinisch-pathologischer oder radiographischer Merkmale zwischen den Gruppen mit und ohne Lymphadenektomie. Bei insgesamt 74 Patienten (24%) wurde Lymphknotenmetastasierung (pN1) festgestellt. Median waren sieben Lymphknoten entfernt wor-

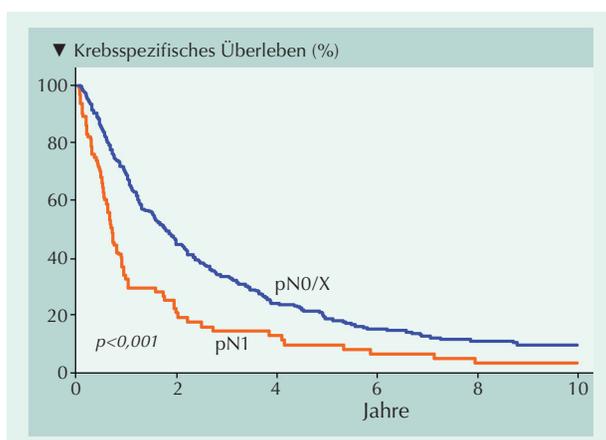
den. Das mediane Follow-up erreichte 8,5 Jahre (Interquartilenbereich: 5,6–10,7 Jahre). In diesem Zeitraum starben 284 Patienten – 274 davon am NZK.

Bei Anwendung verschiedener Propensity-Score-Techniken ergaben sich in der Gesamtkohorte zwischen den Gruppen mit und ohne Lymphadenektomie in keinem Fall signifikante Unterschiede bezüglich Gesamtüberlebensdauer und krebspezifischer Überlebensdauer. Das traf auch auf Subgruppen von Patienten mit erhöhtem Risiko für Nodalpositivität zu, wie bei denen mit präoperativer radiographischer Lymphadenopathie. Auch wenn Patienten, deren Behandlung in den Zeitraum mit zielgerichteten Therapien gefallen war, gesondert analysiert wurden, ergab sich keine signifikante Verbindung von Lymphadenektomie mit den

onkologischen Ergebnissen. In einer Sensitivitätsanalyse wurde ferner untersucht, ob bei ausgedehnter Lymphadenektomie mit 13 oder mehr entfernten Lymphknoten eine Assoziation mit onkologischen Ergebnissen besteht. Bei univariater Auswertung wurde kein Zusammenhang von Lymphadenektomie und Gesamtüberlebensdauer ($p=0,18$) und krebspezifischer Überlebensdauer ($p=0,19$) ermittelt.

In einer Reihe exploratorischer Analysen wurden Zusammenhänge zwischen dem Lymphknotenstatus und der Prognose sowie der Tumorbiologie untersucht. Dabei ergab sich bei den pN1-Patienten gegenüber den pN0/pNX-Patienten eine signifikant verkürzte krebspezifische Überlebensdauer (8,6 Monate versus 21,1 Monate; $p<0,001$, Abb.). Für den klinischen Lymphknotenstatus war das Ergebnis vergleichbar. Bei Patienten mit pN1-Status wurden zudem signifikant häufiger als bei jenen mit pN0-Status Tumorcharakteristika registriert, die mit einer aggressiven Tumorbiologie wie koagulativer Nekrose und fortgeschrittenem pT-Stadium im Zusammenhang stehen. Ferner bestand bei den pN1-Fällen der Trend zur Assoziation mit einem höheren Tumorgrad.

Red. ◀



Gershman B, Thompson RH, Moreira DM, et al. 2017. Lymph node dissection is not associated with improved survival among patients undergoing cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a propensity score based analysis. J Urol 197:574-579.

Postoperatives Nomogramm für Rezidivfreiheit von Patienten mit hochgradigem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts

Die evidenzbasierte Risikostratifizierung bei Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts (UKOH) stellt aufgrund relativer Seltenheit der Krebsentität eine Herausforderung dar. Als Richtschnur für die klinische Entscheidungsfindung existieren verschiedene Nomogramme, in deren Erarbeitung Daten von UKOH niedrigen und hohen Tumorgrades eingeflossen sind. Dabei wurde nicht berücksichtigt, dass niedriggradige UKOH kaum die Tendenz zur Rezidiventwicklung außerhalb des oberen Harntrakts haben. Das berücksichtigend entwickelten Mitglieder der multizentrischen Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration ein prognostisches Nomogramm für Patienten mit einem hochgradigen Urothelkarzinom des oberen Harntrakts nach operativer Exstirpation (Krabbe et al. 2017):

Das vorgestellte prognostische Nomogramm steuert aussagefähige Aufschlüsse zur klinischen Entscheidungsfindung für Patienten mit hochgradigem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts nach operativer Exstirpation bei. Das Nomogramm besteht nur aus vier Variablen mit denen eine hohe prognostische Genauigkeit und Risikostratifizierung erreicht werden.

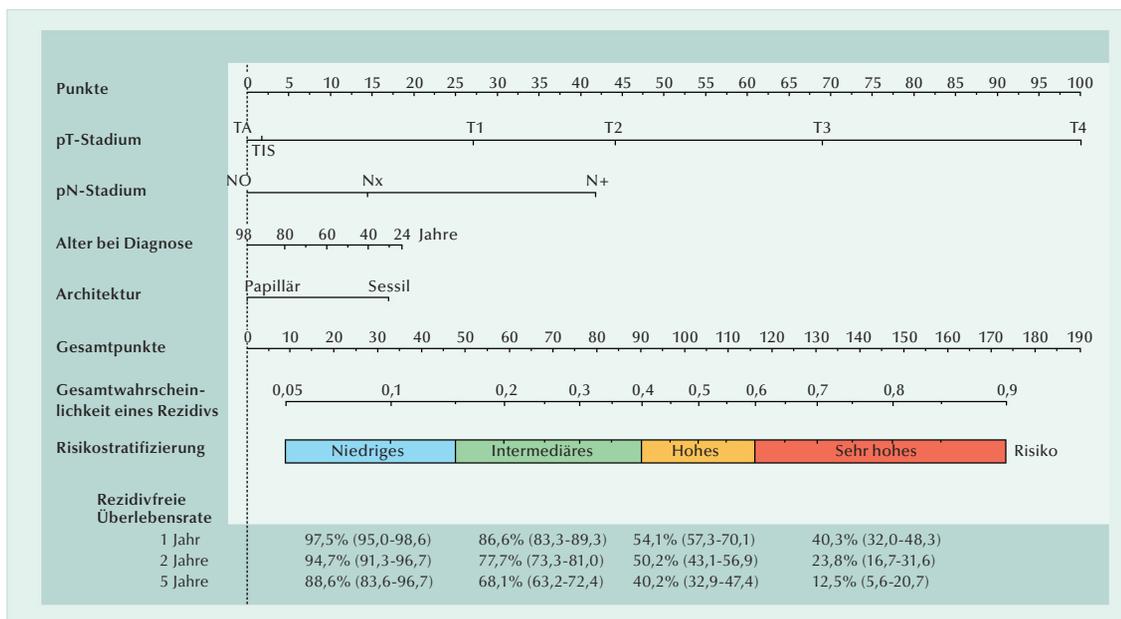
Von 2.926 Patienten mit nicht metastasiertem hochgradigem UKOH, die sich zwischen 1987 und 2010 einer operativen Exstirpation unterzogen hatten, lagen die kompletten klinischen Daten vor. Aus dieser Population wurden randomisiert eine Entwicklungskohorte mit 838 Patienten und eine externe Validierungskohorte mit 2.088 Patienten gebildet. Für die interne Validierung wurden aus der Entwicklungskohorte eine Trainingsgruppe (30%) und eine Test-Gruppe (70%) gebildet. Als statistische Verfahren zur internen Validierung wurden Bootstrapping, Random Sampling, zehnfache Kreuzvalidierung, Leave-One-Out-Kreuzvalidierung, Brier-Score, Mutual-Information-Score und F1-Score herangezogen.

Zur Identifizierung unabhängiger Prognostikoren für Rezidive in der Entwicklungskohorte dienten Cox-proportionale Hazard Modelle. Die Auswahl des aussagekräftigsten Nomogramms mit der geringsten Anzahl an Variablen erfolgte anhand eines Regressionsverfahrens mit rückwärtiger Elimination. Zu den Variablen gehören das pT-Stadium, das pN-Stadium und die Architektur. Zur optimalen Kalibrierung wurde das Alter bei der Diagnosestellung hinzugefügt (Abb.).

Während eines Follow-up von median 27 Monaten betrug die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in der Gesamtpopulation 31,9% (934), in der Entwicklungskohorte 35,1% (294) und in der externen Validierungskohorte 30,7% (640). Die diskriminatorische Genauigkeit mit dem No-

mogramm erreichte $0,711 \pm 0,019$ in der Entwicklungspopulation und $0,76 \pm 0,012$ in der externen Validierungskohorte. Rigoroses Testen lieferte Ergebnisse mit gleichbleibend hohen Genauigkeiten. Bei Patienten jüngeren Alters bei der Diagnosestellung, mit hohem pT/pN-Stadium und sessiler Tumorarchitektur war die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs am größten. Von den Patienten, deren Krankheit als mit niedrigem, intermediärem, hohem und sehr hohem Risiko behaftet eingestuft wurde, erreichten 88,6%, 68,1%, 40,2% bzw. 12,5% eine 5-Jahres-Rezidivfreiheit. *Red. ◀*

Krabbe L-M, Eminaga O, Shariat SF, et al. 2017. Postoperative nomogram for relapse-free survival in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. J Urol 197:580-589.



Androgenentzug als Rezidivprophylaxe beim nicht muskulinvasiven Blasenkrebs

Bei männlichen Blasenkrebs-Patienten, die sich mittels Androgendeprivationstherapie oder der Behandlung mit einem 5 α -Reduktase-Inhibitor unterzogen, war das Risiko für intravesikale Rezidive signifikant verringert. Das legt die Möglichkeit nahe, intravesikalen Rezidiven bei männlichen Patienten mittels Androgensuppression vorbeugen zu können.

Beim nicht muskulinvasiven Blasenkrebs (NMIBC) wurden verschiedene klinisch-pathologische Merkmale wie ein zugleich bestehendes Carzinoma in situ (CIS), die Anzahl der Tumoren, die Tumorgöße sowie Tumorstadium als Risikofaktoren für intravesikale Rezidive identifiziert. Zudem weisen verschiedene Berichte darauf hin, dass die Rezidivhäufigkeit unter einer Androgensuppressionstherapie reduziert ist. Diesbezüglich wurde bei Männern mit früherem NMIBC, die sich einer Androgendeprivationstherapie (ADT) oder der Behandlung mit Dutasterid unterzogen, hinsichtlich intravesikaler Rezidivhäufigkeit untersucht (Shiota et al. 2017):

Für die Untersuchung wurden ehemals mit NMIBC diagnostizierte männliche Patienten rekrutiert, die sich einer transurethralen Resektion (TUR) mit oder ohne anschließender intravesikaler Instillation unterzogen hatten. Die Rezidivrate wurde bei Männern mit Androgensuppressionstherapie (AST) mittels ADT oder Dutasterid bei Prostatakrebs bzw. benigner Prostatahyperplasie mit der bei Kontrollen ohne AST verglichen.

Mit und ohne AST Im Studienkollektiv waren 32 Patienten mit AST und 196 ohne AST. Die AST war median 0,5 Jahre nach der TUR

begonnen und median 2,4 Jahre durchgeführt worden. Das Intervall zwischen TUR und Start der AST war nicht mit dem Rezidivrisiko für Blasenkrebs assoziiert.

Das mediane Follow-up der AST- und der Kontrollgruppe dauerte 3,6 (Interquartilenbereich 1,8–5,2) Jahre bzw. 3,0 (1,5–5,3) Jahre. In dieser Zeit traten vier (12,5%) bzw. 59 (30,1%) Rezidive auf. Die 2- und 5-Jahres-rezidivfreien Überlebensraten waren in der AST-Gruppe tendenziell höher ($p=0,055$) als in der Kontrollgruppe (90,0% bzw. 85,4% und 76,0% bzw. 68,2%). Bei den Männern mit AST bestand kein Unter-

schied zwischen Androgendeprivationstherapie und der Behandlung mit dem 5 α -Reduktase-Inhibitor.

In multivariater Analyse erwiesen sich multiple Tumoren, Tumorgöße, vormalige Raucherkarriere und vesikale Instillation eines Chemotherapeutikums neben der AST als unabhängige Risikofaktoren für Blasenkrebs-Rezidive. Bei sechs Patienten ohne aber keinem mit AST kam es zur Progression zu muskulinvasivem Blasenkrebs. *Red.* ◀

Shiota M, Kiyoshima K, Yokomizo A, et al. 2017. Suppressed recurrent bladder cancer after androgen suppression with androgen deprivation therapy or 5 α -reductase inhibitor. *J Urol* 197:308-313.

Effektivität einer verlängerten Prophylaxe venöser Thromboembolien mit Enoxaparin nach radikaler Zystektomie

Im Vergleich zur alleinigen stationären Thromboseprophylaxe mit subkutanem Heparin verringerte sich die Rate an venösen Thromboembolien nach radikaler Zystektomie bei Anwendung einer verlängerten Gabe von Enoxaparin ohne erhöhtes Blutungsrisiko.

Gemäß dem American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program® kommt es nach 5% bis 6% der radikalen Zystektomien zu venösem Thromboembolismus. Etwa 50% bis 55% der Thromboembolien ereignen sich im Mittel erst 15 Tage nach dem Krankenhausaufenthalt. Inwieweit sich bei Patienten nach radikaler Zystektomie die Rate venöser Thromboembolien insgesamt und insbesondere die Häufigkeit der Fälle nach der Entlassung mit einer verlängerten Anwendung von Enoxaparin gegenüber kutanen Heparin-Injektionen nur während der stationären Behandlung senken lässt, wurde retrospektiv analysiert (Pariser et al. 2017):

In der Sektion operative Urologie der Universität von Chicago wurde die Thromboseprophylaxe bei radikaler Zystektomie ab Januar 2013 von subkutanem Heparin während des Krankenhausaufenthalts auf täglich Enoxaparin bis 28 Tage nach der Entlassung umgestellt.

Die Analyse beruht auf Daten von 234 Patienten, die nur im Krankenhaus mit Heparin allein behandelt worden waren, und von 168 nach 2012 mit verlängerter Enoxaparin-Prophylaxe behandelten. In beiden Kohorten wurden bezüglich Alter,

Ethnizität, Body Mass Index, Rauchervergangenheit, zurückliegenden Bestrahlungen, Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Therapien, Harnableitungen, pathologischem Stadium und Roboterassistenz keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Ergebnisse wurden in einem postoperativem Zeitraum von 90 Tagen analysiert. Mit dem Enoxaparin-Regime reduzierte sich Rate an venösen Thromboembolien von 12% auf 5% ($p=0,024$). Der größte Nutzen resultierte mit einer Reduktion von 6% auf 2% bei Thromboembolien nach der Krankenhausauf-

lassung ($p=0,039$). Von insgesamt 37 venösen Thromboembolien traten 17 (46%) erst nach der Heimkehr auf.

Die Rate an Komplikationen insgesamt lag bei 85% vor dem Wechsel der Prophylaxe und sank danach auf 78%. Postoperative Bluttransfusionen erhielten 103 von 234 (44%) der Heparin-behandelten und 82 von 168 (49%) der Enoxaparin-behandelten Patienten. *Red.* ◀

Pariser JJ, Pearce SM, Anderson BB, et al. 2017. Extended duration enoxaparin decreases the rate of venous thromboembolic events after radical cystectomy compared to inpatient only subcutaneous heparin. *J Urol* 197:302-307.

Metastasiertes Urothelkarzinom (mUC)

Aktivität von Vinflunin bei Patienten mit platinresistenter Erkrankung in der normalen klinischen Praxis

Patienten mit mUC, die gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie refraktär sind, stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Das ist insbesondere durch die außerordentliche Aggressivität der Krankheit und die Heterogenität der Patientenpopulation begründet. In einer Studie der Nordic Urothelial Cancer Oncology Group sollten Krankheitsergebnis und Toxizität der Zweitlinienbehandlung mit Vinflunin bei mUC-Patienten in der normalen klinischen Praxis beurteilt und diejenigen identifiziert werden, die am meisten von einer solchen Therapie profitieren können. Darüber hinaus wurden die Daten dahingehend überprüft, ob sie zur Validierung der zuvor ermittelten prognostischen Faktoren, dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≥ 1 , einem Hb < 10 g/dl und dem Vorliegen von Leber- oder viszeralen Metastasen geeignet sind (Holmsten, et al. 2016):

Die Daten für die Analyse wurden retrospektiv von den ersten 100 Patienten mit mUC gesammelt, die an drei nordischen Zentren zwischen Februar 2010 und Juli 2013 mit Vinflunin behandelt worden waren. Für weitere Analysen wurden zwei Subgruppen anhand des ECOG PS definiert: ECOG PS 0–1 und ECOG PS 2.

Das mediane Alter in der Kohorte betrug 68 Jahre (Bereich: 45–81 Jahre). In 84% der Fälle war der Primärtumor in der Harnblase lokalisiert. Etwa die Hälfte der Patienten hatte sich zuvor einer kurativen chirurgischen Behandlung (Zystektomie, Nephroureterektomie) oder einer Strahlentherapie unterzogen. Für fünf Patienten war die Behandlung mit Vinflunin die erste Chemotherapie. Sie wurden in der Analyse für Ansprechen und Gesamtüberleben (OS) nicht berücksichtigt.

Die mediane Anzahl Zyklen mit Vinflunin betrug 3 (Bereich: 1–28). In 19% der Fälle wurde eine Dosisreduktion vorgenommen. Eine Therapieverzögerung trat bei 18% der Patienten auf.

Die Ansprechraten im Gesamtkollektiv betrug 23%. Bei einem Patienten wurde komplettes Ansprechen, bei 17 ein partielles Ansprechen und bei 25 stabile Krankheit registriert. Patienten mit einem ECOG PS 2 hatten in 20% der Fälle stabile Krankheit als bestes Ansprechen.

Das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) und das media-

ne Gesamtüberleben (mOS) betragen 2,8 Monate (Bereich: 0,5–34,3 Monate) bzw. 6,3 Monate (Bereich: 0,3–39,7 Monate). Bei den Patienten mit ECOG PS 0–1 lebten 21% länger als 12 Monate und 5% länger als 24 Monate. In der Subgruppe mit ECOG PS 2 waren es entsprechend 5% bzw. 0%.

Patienten mit einem ECOG PS 2 hatten im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG 0–1 ein signifikant kürzeres mOS (4,1 [Bereich: 1,2–16,3] Monate versus 7,0 [Bereich: 0,3–39,7] Monate (Abb. A). Ferner hatten Patienten ohne viszerale Metastasen zu Beginn der Behandlung mit Vinflunin ein deutlich längeres mOS als Patienten mit solchen Metastasen (10,6 [Bereich: 1,6–39,7] Monate versus 7,0 [Bereich: 0,3–28,1] Monate (Abb. B). Das Vorlie-

gen von Lebermetastasen und ein Hb < 10 g/dl waren nicht signifikant mit dem OS korreliert.

Toxizitäten der Grade 3 und 4 traten bei 76% der mit Vinflunin behandelten Patienten auf. Von den hämatologischen Nebenwirkungen waren Anämie mit 33% und Neutropenie mit 23% (13% febril) am häufigsten. Die nicht-hämatologische Toxizität betraf insbesondere Fatigue (36%), Konstipation (22%) und Abdominalschmerzen (12%). Der Anteil Patienten mit ≥ 1 Grad-3/4-Toxizität war in der Subgruppe mit ECOG PS 2 signifikant größer als in der Subgruppe mit ECOG PS 0–1. Red. ◀

Holmsten K, Dohn L, Jensen NV, et al. 2016. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol Lett* 12:1293-1300.

Die Behandlungsergebnisse bei einer unselektierten Kohorte Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom bestätigen die Aktivität der Vinflunin-Chemotherapie bei Platinresistenz.

Patienten mit einem ECOG PS 2 hatten eine deutlich verkürzte Überlebensdauer und waren mit stark erhöhter schwerer Toxizität belastet.

Ein ECOG PS 2 und das Vorliegen viszeraler Metastasen erwiesen sich erneut als signifikant nachteilige prognostische Faktoren.

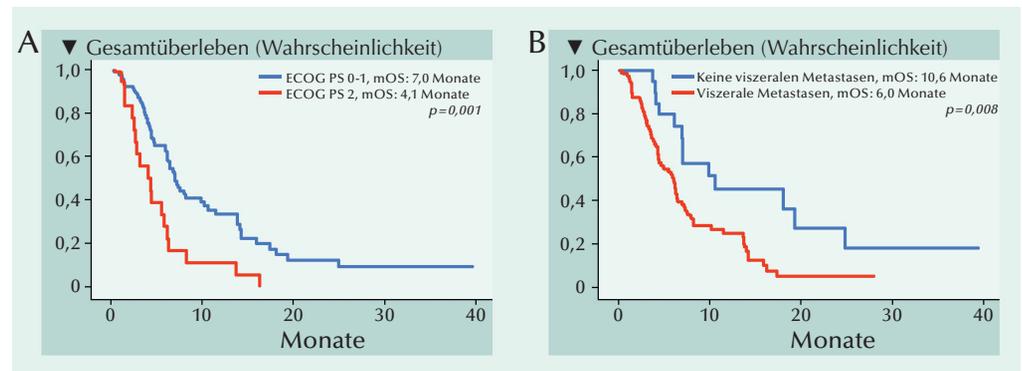


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven des medianen Gesamtüberlebens (mOS) in Verbindung mit den prognostischen Faktoren (A) ECOG PS 0-1 vs. ECOG PS 2 und (B) Vorliegen vs. Abwesenheit viszeraler Metastasen bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, die mit Vinflunin als Zweitlinien-Chemotherapie behandelt worden waren. ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

Die Harnröhren-Rekonstruktion mit MukoCell®

Vahudin Zugor, Ilgar Akbarov und Axel Heidenreich

Einleitung

Harnröhrenstriktur beim Mann ist eine Erkrankung unterschiedlicher Genese. Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz sind bei nicht standardisierter Erhebung sehr variabel. Es wird aber mit ca. 30 000 Behandlungen jährlich gerechnet.

Urethrastrikturen sind häufiger erworben als kongenital. Die ange-

borenen Formen sind überwiegend im vorderen Anteil der Urethra lokalisiert, üblicherweise kurzstreckig und meistens mit anderen Fehlbildungen wie Hypospadie oder Megalourethra assoziiert.

Die erworbenen Urethrastrikturen sind zum großen Teil iatrogener Genese, können aber auch postentzündlich, durch verschiedene sexuelle Infektionserkrankungen

(Gonorrhoe, Chlamydien etc.), chronisch entzündlich oder posttraumatisch bedingt sein (**Abb. 1**).

Die universelle Einsetzbarkeit von Mundschleimhaut in jeder Lokalisation und bei unterschiedlichen Techniken wie auch ihre einfache Gewinnung machen sie heute zum geeignetsten Basismaterial zur Rekonstruktion der Harnröhre. Mit Mundschleimhaut kann nahezu jede Harnröhrenstriktur rekonstruiert werden.

MukoCell®

Seit kurzem steht zum Ersatz ausgedehnter Harnröhrendefekte das Tissue Engineering als neues Verfahren zur Verfügung. Hierbei wird in speziellen Laboratorien biologisches Gewebe durch die gezielte Kultivierung von Zellen hergestellt, um damit krankes Gewebe zu ersetzen oder zu regenerieren. Allerdings fehlen bislang Langzeitdaten um die Effektivität und Sicherheit dieser Technik beurteilen zu können.

Wir sind eine der wenigen Kliniken in Deutschland, die eine rekonstruktive urethrale Chirurgie, mit autologen in vitro hergestellten Zelltransplantaten durchführt. Bisher haben wir 17 Patienten bei bulbären und penilen Strikturen erfolgreich operiert. Die Ergebnisse sind sehr ermutigend.

Die Harnröhren-Rekonstruktion mit dem autologen patienteneigenen Zelltransplantat MukoCell® ist eine schonende Alternative zur herkömmlichen Transplantation mit nativer Mundschleimhaut (**Abb. 2**). Der aus patienteneigenen Zellen gezüchtete Gewebeersatz integriert sich innerhalb kurzer Zeit in das umgebende Gewebe und entwickelt sich zu neuem, voll funktionfähigem Harnröhrengewebe.

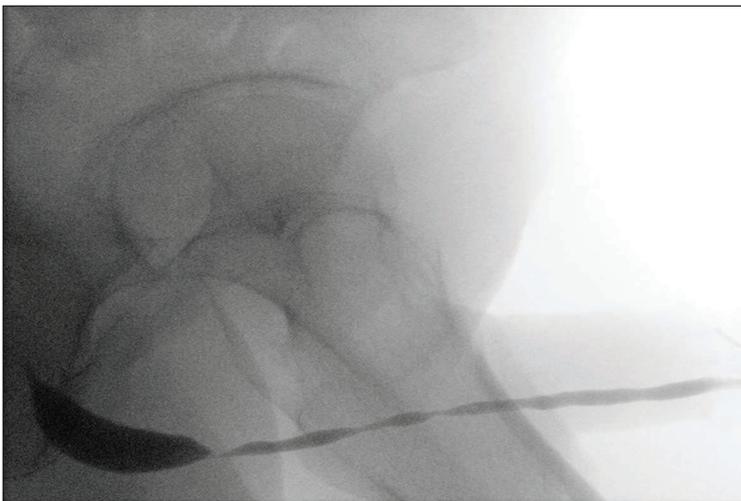


Abb. 1: Langstreckige penile Striktur.



Abb. 2: Mundschleimhaut als Onlay eingenäht (MukoCell®).

Zur Gewinnung des Transplantats wird den Patienten unter lokaler Anästhesie ein kleines Stück Mundschleimhaut entnommen. Für die Patienten hat der Einsatz des autologen Transplantates entscheidende Vorteile, da die Entnahme der Biopsie weitgehend schmerz- und komplikationsfrei abläuft. Die herkömmliche großflächige Entnahme von nativer Mundschleimhaut und die damit verbundenen Komplikationen (Schmerzen, Blutungen, Missempfindungen, Kontraktionen, Deformierung des Mundes, Schwierigkeiten beim Essen, Trinken und Sprechen, dauerhafter Speichelfluss) entfallen. Durch die Entnahme nur weniger Zellen aus der Mundschleimhaut verkürzt sich außerdem die Operations- und Nar-

kosezeit und vereinfacht damit die OP-Technik. Im klinischen Alltag stellt sich bei der simultanen Anwendung von Harnröhren-Rekonstruktion mit dem autologen patienteneigenen Zelltransplantat MukoCell® auch eine wirtschaftliche Herausforderung, da in einem solchen Setting keine zusätzlichen DRG-Einnahmen generiert werden.

Schlussfolgerung und Ausblick in die Zukunft

Die neuen Materialien könnten eine unbegrenzte Materialquelle für Urethra-rekonstruktion darstellen. Eine Multicenterstudie wäre erforderlich, um langfristig mehr Patientendaten zu objektivieren und diese Technik in den klini-

schen Alltag als Routineverfahren zu integrieren. Die Verwendung von „tissue engineerter“ Transplantaten als Patchplastik scheint vielversprechend zu sein. ◀

Verfasser:
Vahudin Zugor, Ilgar Agbarov, Axel Heidenreich,
Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und Roboter-assistierte Chirurgie, Universitätsklinikum Köln.



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

Externe physikalische Vibrationen unterstützen Abgang von Steinfragmenten nach flexibler Ureterorenoskopie

Von Long et al. (2016) war gezeigt worden, dass externe physikalische Vibrationen die Passage von Steinfragmenten bei der Austreibung aus dem unteren Nierenpol nach externer Stoßwellenlithotripsie (ESWL) wirkungsvoll unterstützen. Zugleich hatte sich die Vibrationstherapie, die von außen auf die Flanke über ein spezielles Vibrationsgerät erfolgt, als frei von Komplikationen erwiesen. Viesseitiger als mit ESWL und weniger invasiv als mit perkutaner Nephrolitholapaxie kann heute aufgrund fortgeschrittener Endoskopentwicklung mit der flexiblen Ureterorenoskopie (engl.: retrograde intrarenal surgery; RIRS) behandelt werden. Bei Patienten, die sich einer RIRS unterzogen, wurde die Effektivität der externen physikalischen Vibrationstherapie (EPVT) kontrolliert untersucht (Wu et al. 2017):

An der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie beteiligten sich 173 Patienten, bei denen eine Woche nach der RIRS residuale Steinfragmente mittels einer Abdomenübersichtsaufnahme (KUB) und abdominalem Ultraschall oder Computertomographie nachgewiesen worden waren. Die Teilnehmer wurden randomisiert auf eine Gruppe mit EPVT nach der RIRS und eine Kontrollgruppe ohne Zusatzbehandlung verteilt.

Von den 173 Patienten kamen 87 in die EPVT-Gruppe und 86 in die Kontrollgruppe. Die Rate an Steinfreiheit in der EPVT- und der Kontrollgruppe betrug zwei Wochen nach der RIRS 52,9% bzw. 31,4%. Nach

drei Wochen waren es 71,3% bzw. 51,2% und nach fünf Wochen 89,7% bzw. 59,3% (jeweils $p < 0,05$). Außer bei Steinen im oberen Pol und der Mitte des Kelchsystems wurde mit der EPVT stets eine signifikant höhere Steinfreiheitsrate erreicht.

In den Wochen 2, 3 und 5 nach der RIRS wurden Nebenwirkungen erfasst. Hauptsächlich traten Hämaturien und Leukozyturien auf, deren Häufigkeit sich in beiden Gruppen bis zur dritten Woche nach der RIRS nicht signifikant unterschied. Danach betrug die Rate an Leukozyturien in der Behandlungsgruppe 4,6% und in der Kontrollgruppe 19,8%. In der 5. Woche bestanden deutliche Unterschiede in der Häu-

figkeit bei Hämaturien und Leukozyturien zwischen beiden Gruppen (3,4% vs. 20,9% bzw. 3,4% vs. 11,6%). Daraus lässt sich schließen, dass eine EPVT offenbar die Inzidenz von Nebenwirkungen der RIRS durch beschleunigte Elimination der residualen Steinfragmente verringern kann. Red. ◀

Wu W, Yang Z, Xu C, et al. 2017. External physical vibration lithocbole promotes the clearance of upper urinary stones after retrograde intrarenal surgery: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *J Urol* 197: 1289-1295.

Long Q, Zhang J, Xu Z, et al. 2016. A prospective randomized controlled trial of the efficacy of external physical vibration lithocbole after extracorporeal shock wave lithotripsy for a lower pole renal stone less than 2 cm. *J Urol* 195(4 Pt 1):965-970.

Die externe physikalische Vibrationstherapie ist eine effektive Unterstützung bei der Austreibung residueller Steinfragmente aus der Niere. Nach flexibler Ureterorenoskopie beschleunigte sie in einer prospektiven, kontrollierten Prüfung die Elimination zurückgebliebener Steinfragmente und erhöhte damit die Rate an Steinfreiheit.

Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) Vorbeugung von Nierenschäden mit Antioxidantien, Kalziumkanal- und Angiotensinrezeptor-Blockern?

Bei der Behandlung mit Losartan deutete eine signifikant abgefallene Albuminurie nach der ESWL auf einen Schutz vor ESWL-verursachten Nierenschädigungen hin. Mit Verapamil und Losartan blieb die Perfusion der Nieren bei den Patienten mit Nierenobstruktion nach der ESWL erhalten.

Trotz vielfach bestätigter Sicherheit der ESWL, ist das Verfahren dennoch nicht völlig frei von Komplikationen. In der aktuellen Studie wurden protektive Effekte von Antioxidantien (Selen mit den Vitaminen A, C und E), des Kalziumkanalblockers Verapamil und des Angiotensinrezeptor-Blockers Losartan vor ESWL-verursachten Nierenschäden bewertet (El-Nahas et al. 2017):

In der randomisierten, kontrollierten Studie wurden 195 Patienten auf vier Gruppen verteilt: (I) Kontrollen, (II) Selen ACE, (III) Losartan und (IV) Verapamil.

Zwischen den Gruppen bestand 2–4 Stunden und eine Woche nach der ESWL kein signifikanter Unterschied bezüglich des Neutrophilen-gelatinase-assoziierten Lipocalins im Urin. Allerdings wurde eine Woche nach der ESWL nur mit Losartan eine signifikant reduzierte Albuminurie registriert ($p=0,002$).

Perfusionsveränderungen in den Nieren wurden in 135 Fällen mittels dynamischer Kontrastmittel-Perfu-

sionsbildgebung vor der ESWL, sowie 2–4 Stunden und eine Woche danach beurteilt. Bei 44 Patienten trat eine Woche nach der ESWL aufgrund einer Steinstraße im Ureter eine vorübergehende Obstruktion der behandelten Niere auf. Die Perfusion der behandelten Niere war eine Woche nach der ESWL bei den obstruierten Patienten in der Kontroll- und der Selen-ACE-Gruppe im Vergleich zu Baseline signifikant reduziert ($p=0,04$ bzw. $p=0,02$). Bei den Patienten der Losartan- und der Verapamil-Gruppe war die Nierenperfusion eine Woche nach der ESWL nicht signifikant verändert.

Bei fünf Patienten musste aufgrund fehlgeschlagener Steinerztrümmerung eine perkutane Nephrolitholapaxie durchgeführt werden. In vier der 44 Fälle mit Steinstraße war eine ureterskopische Exaktion der Steinfragmente erforderlich. Bei 20 Patienten wurde das vordere Steinfragment mit ESWL zertrümmert und bei 20 gingen die Fragmente spontan ab. Red. ◀

El-Nahas AR, Elsaadany MM, Taha D-E, et al. 2017. A randomised controlled trial evaluating renal protective effects of selenium with vitamins A, C, E, verapamil, and losartan against extracorporeal shockwave lithotripsy-induced renal injury. *BJU Int* 119:142-147.

Flexible Ureterorenoskopie (RIRS) Wirksamkeit einer Stoßwellenlithotripsie (SWL) vor der RIRS bei multiplen oder großen ($\geq 1,5$ cm) Nierensteinen

Die Durchführung einer Stoßwellenlithotripsie vor der Entfernung großer Nierensteine mit flexibler Ureterorenoskopie wird zur Unterstützung der operativen Steinentfernung als effektiv und sicher bewertet. Zudem könnte sich dadurch die Notwendigkeit zur Wiederholung der Prozedur verringern und damit die Indikation der RIRS erweitern.

Mit flexibler Ureterorenoskopie (engl.: retrograde intrarenal surgery; RIRS) können vom Operateur Steine im Nierenhohlraumsystem endoskopisch entfernt werden. Aufgrund des technologischen Fortschritts bei der Entwicklung flexibler Ureteroskope ist es heute möglich, Nephrolithiasis mit hoher Steinlast statt mit perkutaner Nephrolitholapaxie auch mit RIRS zu behandeln. Inwieweit sich dabei eine SWL vor der RIRS auf die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit großen Nierensteinen auswirkt, wurde anhand einer Propensity-Score-matched-Analyse untersucht (Shim et al. 2017):

Für die retrospektive Analyse wurden die Daten von 189 Nierenstein-Patienten ausgewertet, die sich zwischen Juli 2007 und Juli 2014 einer RIRS unterzogen hatten. Die Empfehlung an die Patienten mit Steinen $>1,5$ cm, sich vor der RIRS einer SWL zu unterziehen, wurde von 68 Teilnehmern befolgt (Gruppe 1).

Mit Propensity-Score-Matching nach Größe, Zahl und Lokalisation der Steine wurden 57 Paare aus je einem Patienten mit und ohne SWL gebildet. Damit reduzierte sich

die Gruppengröße auf jeweils 57 Patienten. Beide Kollektive unterschieden sich nicht bezüglich Geschlecht, Alter, Body Mass Index sowie Zusammensetzung, Dichte und Multiplizität der Steine. Die mittlere Steingröße bei den Patienten in Gruppe 1 betrug nach der SWL $1,1 \pm 0,7$ cm. Mit der SWL waren keine relevanten Komplikationen verbunden.

Die mittlere Operationsdauer betrug $70,5 \pm 24,6$ Minuten. Bei den Patienten mit SWL wurden weniger Eingriffe als bei denen ohne

SWL durchgeführt ($1,10$ vs. $1,26$, $p=0,045$) und sie hatten eine höhere Rate an Steinfreiheit ($89,4\%$ vs. $73,6\%$, $p=0,039$).

Als unabhängige prädiktive Faktoren für Steinfreiheit nach der RIRS wurden nicht im unteren Nierenkelch lokalisierte Steine, die Steingröße und die präoperative SWL identifiziert. Red. ◀

Shim M, Park M, Park HK. 2017. The efficacy of performing shockwave lithotripsy before retrograde intrarenal surgery in the treatment of multiple or large (≥ 1.5 cm) nephrolithiasis: a propensity score matched analysis. *Investig Clin Urol* 58:27-33.

Effektivität extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie ohne Strahlenbelastung

Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) wurde nach der Einführung in den 1980er Jahren zur fest etablierten Erstlinienbehandlung bei Nierensteinen. Moderne Technologien ermöglichen heute Lithotriptoren, die Steine fluoroskopisch oder mit Ultraschall lokalisieren können. In einer aktuellen monozentrischen Studie wurden die Raten an Steinfreiheit mit den beiden Methoden verglichen (Smith et al. 2016):

In die retrospektive Kohortenstudie flossen Daten von 95 Patienten mit Nierensteinen ein, die sich einer ersten ESWL unterzogen hatten. Die Lokalisation der Steine erfolgte in 48 Fällen mit Ultraschall und in 47 Fällen mit Fluoroskopie. Als Steinfreiheit galten Fragmente ≤ 2 mm auf der Röntgenaufnahme oder im Ultraschall vier Wochen nach der ESWL.

Bei allen Patienten wurden Nieren, Ureteren und Blase vor der Behandlung und vier Wochen danach geröntgt. Die mittlere Strahlendosis betrug in der Ultraschallgruppe 103 (0-233) und in der Fluoroskopie-Gruppe 2.113 (241-7821) mGy/cm.

Die durchschnittliche Steingröße wurde in der Ultraschallgruppe mit 8,5 mm (4-18 mm; median 8 mm) bestimmt. In der Fluoroskopie-Gruppe betrug sie 9,3 mm (5-16 mm; median 9 mm). Die Patienten beider Gruppen entsprachen sich altersmäßig und im Body Mass Index.

Bei 29 Patienten (60%) der Ultraschallgruppe kam es nach der ersten ESWL-Sitzung zur Steinfreiheit. In der Fluoroskopie-Gruppe waren es 21 Patienten (45%). Der Unterschied reichte im Chi-Quadrat-Test nicht zu statistischer Signifikanz ($p=0,18$).

Zur Bewertung der Komplikationsraten wurde die Häufigkeit der postprozeduralen Hospitalisierung her-

angezogen. In der Ultraschallgruppe kam es in vier Fällen und in der Fluoroskopie-Gruppe bei acht Patienten zur Wiedereinweisung. Bei ersteren benötigten zwei Patienten unter Vollnarkose oder Regionalanästhesie das Einlegen eines Ureterstents (Grad III nach Clavien-Dindo) und zwei wurden konservativ mit Analgetika behandelt (Grad II nach Clavien-Dindo). In der Fluoroskopie-Gruppe waren drei Fälle Grad III und fünf Fälle Grad II nach Clavien-Dindo. Es waren keine ernsthaften Komplikationen aufgetreten. *Red. ◀*

Smith HE, Bryant DA, Ng JK, et al. 2016. Extracorporeal shockwave lithotripsy without radiation: Ultrasound localization is as effective as fluoroscopy. *Urol Ann* 8:454-457.

Die Analyse ergab äquivalente Behandlungsergebnisse bei der ESWL mit Ultraschall-Lokalisation und mit traditioneller Fluoroskopie-Technik. Um die Strahlenbelastung für die Patienten zu reduzieren, regen die Autoren an, in urologische Abteilungen, die Anwendung von Ultraschall zur Steinlokalisierung bei der ESWL auszuweiten.

Detektion und Größenbestimmung von Nierensteinen mit Ultraschall für Therapieentscheidung verwertbar?

Das exakte Aufspüren und die verlässliche Größenbestimmung von Nierensteinen sind wesentliche Voraussetzung einer adäquaten Therapieentscheidung. Hierbei gilt die Helix-CT ohne Kontrastmittel als Goldstandard. Zur Verringerung der Strahlenbelastung und zur Kostenersparnis wird vielfach der Ultrasonographie Vorrang eingeräumt. Inwieweit deren Exaktheit bei der Detektion und der Größenbestimmung von Nierensteinen für die Therapieentscheidung relevant sein kann, wurde aktuell analysiert (Ganesan et al. 2017):

Für die retrospektive Analyse standen insgesamt 552 paarweise Ultraschall- und CT-Untersuchungen zur Verfügung. Die Patienten waren zunächst mit Ultraschall und binnen 60 Tagen mit nachfolgender CT untersucht worden.

Die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung war mit 54% unzureichend niedrig. Mit zunehmender Steingröße stieg sie von 28 auf 73% an. Bei der Ultraschalluntersuchung wurde die Steingröße im Bereich bis zu 10 mm signifikant überbewertet. Die Lokalisation der Steine und der Body Mass Index hatten keinen Einfluss auf die Sensitivität.

Bei 14% der Patienten mit Steinen ≤ 4 mm im CT führte die mit Ultraschall überschätzte Steingröße nicht zu der dafür vorgesehenen Beobachtung, sondern zur Intervention. Umgekehrt würde die CT-Aufnahme in 39% der Fälle zur Intervention Anlass geben (Steingröße ≥ 5 mm), wohingegen die Patienten aufgrund der Ultraschalluntersuchung für die Beobachtung in Frage gekommen wären. Die höchste Wahrscheinlichkeit einer geänderten Therapieempfehlung nach der CT-Untersuchung (43% [41/96]) ergab sich bei Steinen, die mit Ultraschall auf eine Größe von 5-10 mm eingestuft worden waren.

Bei insgesamt 86 Patienten (16%) waren sowohl eine Abdomenübersichtsaufnahme (KUB) als auch eine Ultraschalluntersuchung vorgenommen worden. Dabei stieg die Sensitivität auf 78%. Sie erhöhte sich mit zunehmender Steingröße: 73% bei 0-4 mm großen, 77% bei 5-10 mm großen und 89% bei >10 mm großen Steinen. Allerdings hätten sich wohl 23% der Patienten unpassender Weise einer Intervention unterzogen, während 37% mit nicht angemessener Beobachtung bedacht worden wären. *Red. ◀*

Ganesan V, De S, Greene D, et al. 2017. Accuracy of ultrasonography for renal stone detection and size determination: is it good enough for management decisions? *BJU Int* 119:464-469.

Die Ultraschalluntersuchung ist bei kleineren Nierensteinen aufgrund geringer Sensitivität und der unzureichend genauen Größenbestimmung als Richtschnur für die Therapieentscheidung nur begrenzt geeignet. Das trifft insbesondere auf Patienten mit Residualsteinen und jene ohne Symptome zu.

Testosteroneffekt auf kognitive Leistungsfähigkeit und Gedächtnisschwäche bei älteren Männern?

In einer Studien-
engruppe älterer
Männer mit nied-
rigem Testoste-
ronspiegel und al-
tersassoziierter
Gedächtnisschwä-
che hatte die Be-
handlung mit Tes-
tosteron über ein
Jahr keine über
den Placebo-Ef-
fekt hinausge-
henden positi-
ven Einflüsse auf
die Gedächtnis-
leistung und ande-
re kognitive Fähig-
keiten.

Mit zunehmendem Alter sind häufig Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit vorprogrammiert. Aus den Ergebnissen einer Reihe im Wesentlichen nicht kontrollierter Untersuchungen glaubten die Beobachter, auf mögliche positive Testosteroneffekte hinsichtlich kognitiver Leistungssteigerung schließen zu können. Im Rahmen der sieben Testosteron Trials (T-Trials) wurde jetzt überprüft, ob eine Testosteronsubstitutionstherapie im Vergleich zur Placebo-Gabe bei älteren Männern mit niedrigem Testosteron und altersassoziierter Gedächtnisschwäche mit Verbesserungen der verbalen Gedächtnisleistung und anderer kognitiver Fähigkeiten in Verbindung steht (Resnick et al. 2017):

In der Gesamtpopulation der T-Trials (n=788) waren 493 Männer von altersassoziierter Gedächtnisschwäche betroffen. Sie bildeten das Studienkollektiv der Kognitionsstudie. Der mediane Testosteronspiegel betrug 2,34 ng/ml. Als Intervention wurden die Testosteronspiegel mit Testosteron-Gel auf einen für junge Männer normalen Wert eingestellt und 12 Monate aufrechterhalten (n=247) oder ein Placebo-Gel verabreicht (n=246).

Bei den Männern mit altersassoziierter Gedächtnisschwäche stand die Behandlung mit Testosteron im

Vergleich zur Placebo-Gabe mit keinem signifikanten Unterschied beim Delayed-Paragraph-Recall-Test im Zusammenhang (primärer Studienendpunkt; $p=0,88$). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen variierten bei den Abnahmen des Tests zu Baseline sowie nach sechs und zwölf Monaten nicht erheblich.

Tests des visuellen Gedächtnisses zu Baseline sowie nach sechs und zwölf Monaten ergaben bei den Männern mit altersassoziierter Gedächtnisschwäche ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bei

Testosteronbehandlung gegenüber Placebo-Gabe.

Exploratorische Analysen wurden mit der Gesamtpopulation der T-Trials durchgeführt. Zwischen der Testosteron- und der Placebo-Gruppe bestanden keine signifikanten Leistungsunterschiede beim Paragraph-Recall-Test, bei subjektiven Gedächtnisstörungen und bei den globalen kognitiven Fähigkeiten. *Red.* ◀

Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. 2017. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* 317:717-727.

Einfluss exogenen Testosterons auf das Sexualverlangen bei Männern mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom

Unter einer Tes-
tosteronthera-
pie erhöhte sich
bei adipösen Män-
nern mit OSA das
sexuelle Verlan-
gen. Bei jenen mit
dem niedrigeren
Gesamttestoste-
ron zu Baseline
wurden Verbes-
serungen in den
SF-36-Domänen
Vitalität, Nieder-
geschlagenheit
und Nervosität
registriert. Dieser
Nutzen muss je-
weils gegenüber
dem Risiko poten-
zieller OSA-Ver-
schlechterung ab-
gewogen werden.

Bei adipösen Männern kommt es gehäuft zu obstruktiver Schlafapnoe (OSA) in Verbindung mit Testosteronmangel und sexuellen Funktionsstörungen. Bislang war noch in keiner Studie die Effektivität einer Testosteronbehandlung auf die Sexualfunktion, neurokognitive Prozesse und verminderte Lebensqualität bei Männern mit OSA untersucht worden. Diesem Themenkomplex wurde im Rahmen einer Studie Rechnung getragen, deren im Vordergrund stehendes Ziel es war, den Einfluss von Testosteron auf schlafbezogene Atemstörungen und die kardiometabolische Gesundheit (beides bereits publiziert) bei adipösen Männern zu ermitteln (Melehan et al. 2016):

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde 67 Männern mit OSA zu Baseline sowie nach sechs und zwölf Wochen 1000 mg Testosteronundecanoat oder Placebo injiziert. Die Baseline-Testosteronspiegel betragen in der Behandlungs- und der Placebo-Gruppe $13,2 \pm 5,3$ nmol/l bzw. $13,4 \pm 5,1$ nmol/l.

Bei Behandlung mit Testosteron erhöhte sich das sexuelle Verlangen gegenüber Placebo signifikant. Der Unterschied machte sich bereits nach sechs Wochen deutlich bemerkbar

und blieb über die folgenden zwölf Monate nahezu konstant. Er erwies sich als von den Baseline-Testosteronspiegeln unabhängig.

In keinem anderen sexuellen Funktionsbereich wie der erektilen und der ejakulatorischen Funktion sowie der Häufigkeit sexuellen Verkehrs, der sexuellen Phantasien und der sexuellen Zufriedenheit ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die mit verschiedenen Verfahren (Stroop-Test, Turm-von-London-Test und psychomotorischer

Vigilanztest) gemessenen Veränderungen der neurokognitiven Funktion unterschieden sich in der Testosteron- und der Placebo-Gruppe nicht. Subjektive Schläfrigkeit, SF-36- und Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)-Domänen wie auch Einzelfragen unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht. *Red.* ◀

Melehan KL, Hoyos CN, Yee BJ, et al. 2016. Increased sexual desire with exogenous testosterone administration in men with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *Andrology* 4:55-61.

Anzeige

Effekt der Testosteronbehandlung auf Knochenmineraldichte und Knochenfestigkeit bei Männern mit Androgenmangel

Unter einer einjährigen Testosteronbehandlung erhöhte sich die volumetrische Knochenmineraldichte und die abgeschätzte Knochenfestigkeit bei älteren Männern mit niedrigem Testosteronspiegel signifikant. Die Effekte waren im trabekulären Knochen stärker als im kortikalen Knochen und in der Wirbelsäule deutlicher ausgeprägt als in der Hüfte.

Erniedrigte Serum-Testosteronspiegel stehen bei einem Großteil der älteren Männer mit dem Verlust an Knochenmineralsubstanz und einem damit verbundenen erhöhten Frakturrisiko im Zusammenhang. Bisherige Studien zu den Effekten einer Testosteron-Behandlung auf die Knochen bei älteren Männern haben zu keinen eindeutigen Ergebnissen geführt. Aktuell wurde im Rahmen von sieben Testosteron-Studien (The T-Trials) des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) und der National Institutes of Health (NIH) auch der Einfluss einer Testosteron-Substitution auf die Knochengesundheit untersucht. Dabei sollte ermittelt werden, ob die Behandlung älterer Männer mit niedrigem Serum-Testosteron zur Erhöhungen der volumetrischen Knochenmineraldichte (vKMD) und der daraus berechneten Knochenfestigkeit führt (Snyder, et al. 2017):

In der Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie an neun akademischen medizinischen Zentren der USA wurden Männer im Alter ab 65 Jahren, bei denen zwei morgendliche Testosteronbestimmungen Werte $<2,75$ ng/ml ergeben hatten, randomisiert für ein Jahr mit Testosteron-Gel oder Placebo-Gel behandelt. Die Behandlungsergebnisse wurden anhand von Bestimmungen der vKMD mit quantitativer Computertomographie zu Baseline und nach zwölf Monaten der Behandlung ausgewertet. Die Knochenfestigkeit wurde mit der Finite-Elemente-Methode anhand der quantitativen CT-Daten abgeschätzt. Der Mineralgehalt pro Fläche (g/cm^2) wurde mittels Dual En-

ergy X-Ray Absorptiometry (DEXA) zu Baseline und nach zwölf Monaten bestimmt. Als primäres Behandlungsziel war die prozentuale Veränderung der vKMD des trabekulären Knochens in der Lendenwirbelsäule während der Studiendauer festgelegt worden.

In die Knochen-Studie waren 211 Männer aufgenommen worden, von denen 180 (90%) die zwölfmonatige Behandlung zu Ende geführt und sich dem abschließenden Knochen-CT unterzogen haben. Mehr Männer im Placebo-Arm (15,8%) als im Testosteron-Arm (5,5%) beendeten die Behandlung frühzeitig ($p=0,07$). Unter der Testosteronbehandlung erhöhten sich die medianen Konzentrationen des Gesamttestoste-

rons, des freien Testosterons und des Estradiols im Serum auf Werte im Normbereich für junge Männer.

Die mittlere vKMD der trabekulären Knochensubstanz in der Lendenwirbelsäule erhöhte sich unter der Testosteronbehandlung um 7,5% (95% KI, 4,8% – 10,3%) im Vergleich zu 0,8% (95% KI, -1,9% – 3,4%) im Placebo-Arm (Abb.). Die Größenordnung des Behandlungseffekts auf die trabekuläre vKMD der Wirbelsäule stand nicht signifikant mit den Baseline-Werten des Testosterons, des Estradiols oder der vKMD im Zusammenhang. Die Zunahme der vKMD und die Differenz zwischen Testosteron- und Placebo-Arm waren in der Rindenzone der Wirbelkörper wie auch in der Spongiosa- und Rindensubstanz der Hüftknochen weniger stark ausgeprägt aber signifikant (Abb.).

Die errechnete Knochenfestigkeit des trabekulären Wirbelknochens erhöhte sich unter der Testosteronbehandlung um 10,8% (95% KI, 7,4% – 14,3%) im Vergleich zur Placebo-Gabe 2,4% (95% KI, -1,0% – 5,7%) signifikant.

In der DEXA war die Erhöhung der KMD pro Fläche in der Lendenwirbelsäule unter der Testosterontherapie signifikant größer als bei Placebo-Gabe (3,3%; 95% KI, 2,01% – 4,56% vs. 2,1%; 95% KI, 0,87% – 3,36%; $p=0,07$). Red. ◀

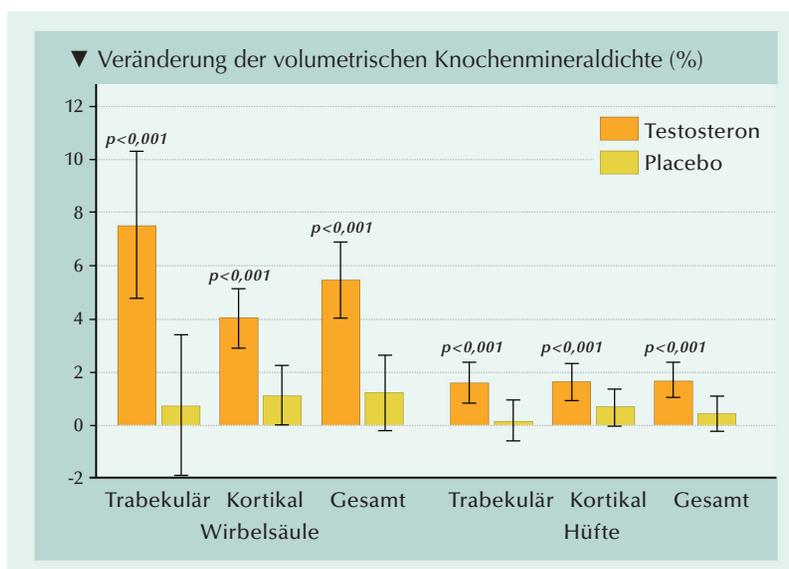


Abb.: Effekte der zwölfmonatigen Testosteron- oder Placebo-Behandlung auf die mit quantitativer Computertomographie bestimmte volumetrische Mineraldichte der trabekulären, kortikalen und gesamten Knochen der Lendenwirbelsäule und der Hüfte.

Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. 2017. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone. A controlled clinical trial. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9539

Testosteronausgleichstherapie bei älteren Männern mit Anämie

Im Alter kommt es bei etwa jeder zehnten Person zu Anämie, wobei Männer trendmäßig eher betroffen sind als Frauen. Häufig liegen dem Eisenmangel, unzureichende Vitamin-B12-Versorgung, chronische Entzündungskrankheiten, chronische Niereninsuffizienz und Myelodysplasien zugrunde. Andererseits lässt sich bei etwa jedem dritten Patienten keine Ursache ermitteln. Da bei älteren Männern häufig auch ein Testosteronmangel vorliegt, wird dieser als mögliche Ursache ungeklärter Anämien in Betracht gezogen, zumal Testosteronausgleich bei hypogonadalen Männern mit einem Anstieg des Hämoglobinspiegels einhergeht. Bislang wurde dieser Testosteroneffekt aber noch nicht bei Männern mit Anämie kontrolliert untersucht. Ganz und gar Fehlanzeige sind Erkenntnisse zu Testosteroneffekten bei Männern mit Anämie ungeklärter Ursache. In einer kontrollierten klinischen Prüfung sollte geklärt werden, ob sich bei Männern mit zweifelsfrei niedrigem Gesamttestosteronspiegel und nicht geklärt Anämie im Alter von 65 Jahren oder darüber die Hämoglobinkonzentration unter einer Testosteronausgleichstherapie erhöht (Roy et al. 2017):

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Anämie-Studie ist Teil einer Serie von sieben miteinander abgestimmten klinischen Prüfungen (The T-Trials) zur Effizienz der Testosteronbehandlung von älteren Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln. Von insgesamt 788 für die T-Trials rekrutierten Männern waren 126 zu Baseline mit einem Hämoglobinspiegel zwischen $\geq 10,0$ g/dl und $\leq 12,7$ g/dl leicht anämisch und bildeten das Studienkollektiv in der Anämie-Studie. In acht Fällen war Myelodysplasie, in 42 Fällen Eisenmangel, in zehn Fällen eine chronische Entzündung und in einem Fall Plasmazell dyskrasie die Ursache. Bei den restlichen 62 Männern lag eine ungeklärte Anämie vor.

Als Intervention wurden die Testosteronspiegel mit Testosteron-Gel auf einen für junge Männer normalen Wert eingestellt und zwölf Monate aufrechterhalten. Die Kontrollgruppe erhielt entsprechend ein Placebo-Gel.

In der Testosterongruppe war der prozentuale Anteil der Männer mit ungeklärter Anämie, die gegenüber dem Baseline-Wert eine $\geq 1,0$ g/dl Erhöhung der Hämoglobinkonzentration erfuhren, größer als in der Placebo-Gruppe (primärer Studienendpunkt; **Abb. A**, $p=0,002$). Nach zwölf Monaten war das Verhältnis 54% zu 15%. Ganz ähnliche Effekte wurden bei den Männern mit bekannter Anämieursache ($p=0,003$) und bei den

Männern ohne Anämie ($p=0,001$) registriert.

In der kontinuierlichen Analyse erhöhte sich die Hämoglobinkonzentration bei den mit Testosteron behandelten Männern ohne Kenntnis der Anämieursache im 12-monatigen Studienzeitraum deutlich, während sie in der Placebo-Gruppe nahezu unverändert blieb (sekundärer Studienendpunkt; **Abb. B**, $p=0,02$). Bei den Männern mit unbekannter Ursache der Anämie und bei den nicht anämischen wurden ebenfalls signifikante Erhöhungen der Hämoglobinkonzentration ermittelt ($p=0,02$ bzw. $p=0,001$). Der Einfluss des Testosterons auf die kontinuierliche Veränderung der Hämoglobinspiegel unterschied sich zwischen den Anämie-Klassifikationen nicht signifikant ($p=0,43$).

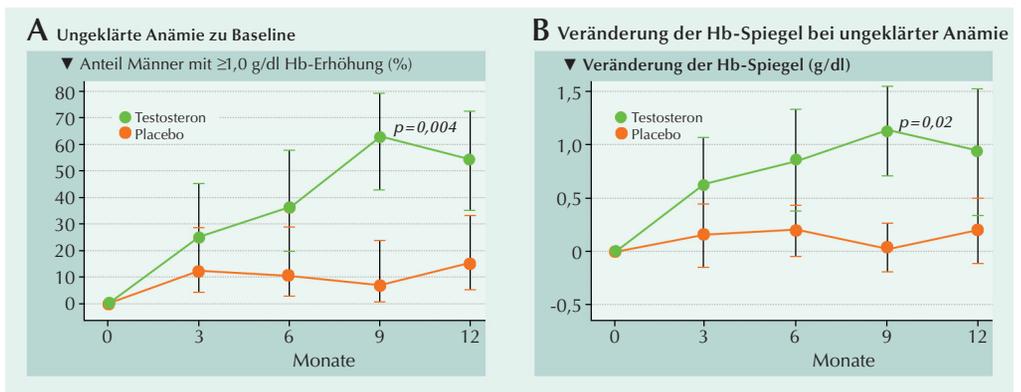
Nach zwölf Monaten waren zwölf von 24 (58,3%) mit Testosteron behandelten Männern mit zu Baseline ungeklärter Anämie nicht mehr

anämisch, während es in der Placebo-Gruppe sechs von 24 Männern waren (22,2%). In der Subgruppe der Männern mit bekannter Anämieursache zu Baseline, waren 15 von 25 (60%) nach zwölf Monaten bei Behandlung mit Testosteron nicht länger anämisch. In der Placebo-Gruppe waren es vier von 27 (14,8%).

Für eine exploratorische Analyse wurde bei allen mit Testosteron behandelten anämischen Männern der Sechs-Minuten-Gehtest durchgeführt und zur Hämoglobinerhöhung in Beziehung gesetzt. Die Hämoglobinzunahme stand signifikant mit einer geringfügig erhöhten Gehdistanz und erhöhter Vitalität gemäß der FACIT-Fatigue-Skala im Zusammenhang. *Red. ◀*

Bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln und Anämie bekannter oder nicht geklärt Ursache führte Testosteronausgleich zu signifikant erhöhten Hämoglobinspiegeln. Das Ausmaß der Erhöhungen weist auf klinische Bedeutsamkeit hin. Testosteronbestimmungen bei Männern ab 65 Jahren, die eine ungeklärte Anämie und Symptome eines Androgenmangels aufweisen, sollten erwogen werden.

Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. 2017. Association of testosterone levels with anemia in older men. A controlled clinical trial. JAMA Intern Med February 21, doi:10.1001/jamainternmed.2016.9540





Anzeige

Anzeige

Betreuungsrecht in der urologischen Praxis – Umgang mit Einwilligungsunfähigen, Betreuern und Gerichten

Der Arzt hat in seinem Praxisalltag nicht selten mit betreuungsrechtlichen Fragestellungen zu tun, wenn auch nicht immer auf den ersten Blick. Oft versorgen Ärzte ihre Patienten in Altenheimen, wo die Bewohner durchaus auch unter Betreuung stehen können, vor allem in der palliativen Versorgung. Genauso treten Patientenverfügungen oder Vorsorgevollmachten in Erscheinung, mit denen umzugehen ist. Daneben sind Aufklärung und Einwilligung, Einsichtsrechte in die Patientenakte oder die Notwendigkeit der Befassung des Betreuungsgerichts in diesem Zusammenhang wichtige Fragen, die den Arzt durchaus im Einzelfall vor eine Herausforderung stellen können.

Voraussetzungen einer Betreuung

Die Voraussetzungen einer Betreuung sind gesetzlich geregelt. Kann ein Volljähriger aufgrund einer psychischen Krankheit oder einer körperlichen, geistigen oder seelischen

Behinderung seine Angelegenheiten ganz oder teilweise nicht besorgen, bestellt das Betreuungsgericht auf seinen Antrag oder von Amts wegen für ihn einen Betreuer. Der Betreuer erhält in der Regel einen bestimmten Aufgabenkreis. Die Betreuung wird vom zuständigen Gericht für die Bereiche angeordnet, bei denen eine Betreuung tatsächlich erforderlich ist. Große Bereiche sind Vermögenssachen oder persönliche Angelegenheiten. Für den ärztlichen Bereich ist speziell die Gesundheitsorge einschlägig. Die Betreuung kann durchaus auf bestimmte Angelegenheiten beschränkt werden.

Betreuung existiert mit oder ohne sogenannten Einwilligungsvorbehalt. Hintergrund hiervon ist, dass grundsätzlich die rechtliche Handlungsfähigkeit des Betreuten bestehen bleiben soll. Das heißt, wenn trotz Betreuung die Einwilligungsfähigkeit gegeben sein soll, wird kein Einwilligungsvorbehalt des Betreuers angeordnet. Wenn aber eine Schädigung der betreuten Person hierdurch droht, wird ein solcher angeordnet. Der Betreuer ist in diesem Fall der Einzige, der wirksam Erklärungen abgeben kann, die für den Betreuten auch bindend sind. Dieser Einwilligungsvorbehalt ist in dem entsprechenden Ausweis des Betreuers ersichtlich. Sofern die Voraussetzungen der Betreuung nicht mehr vorliegen, wird das Gericht die Betreuung aufheben. In der Regel wählt das Gericht einzelne Personen als Betreuer aus, die dem Betreuten nahe stehen, möglich ist z.B. aber auch die Einsetzung von Berufsbetreuern oder Mitgliedern von Betreuungsvereinen.

Für die Einwilligung in die Heilbehandlung ist stets die individuelle Einwilligungsfähigkeit des Patienten vom Arzt zu prüfen. Dem Begriff der Einwilligungsfähigkeit kann sich

der Behandelnde mit der nachfolgenden Definition nähern. Der Patient muss in der Lage sein, Wesen und Tragweite der geplanten medizinischen Maßnahme zu überblicken und seinen Willen hiernach auszurichten.

Aufklärung und Einwilligung

Das Gesetz schreibt vor, dass vor Durchführung einer medizinischen Maßnahme, insbesondere eines Eingriffs in den Körper oder die Gesundheit, der Behandelnde verpflichtet ist, die Einwilligung des Patienten einzuholen. Sofern der Patient einwilligungsfähig ist, stellen sich hier keine grundlegenden Probleme, jedenfalls was die Person des Aufzuklärenden angeht. Ist der Patient aber einwilligungsunfähig, sind Besonderheiten vorgesehen. In diesem Fall ist die Einwilligung eines hierzu Berechtigten einzuholen, soweit nicht eine Patientenverfügung die Maßnahme gestattet oder untersagt. Die Patientenverfügung ist hier als eine vorweggenommene Zustimmung oder Ablehnung einer konkreten medizinischen Maßnahme zu verstehen.

Zur Einwilligung Berechtigte sind bei Minderjährigen die Sorgeberechtigten und bei erwachsenen Einwilligungsunfähigen gegebenenfalls gerichtlich bestellte Betreuer oder Personen, die im Besitz einer gültigen Vorsorgevollmacht sind. Sie geben die Einwilligung ab und sind in diesem Fall auch der Adressat der Aufklärung. Unabhängig hiervon können selbstverständlich Notfälle auf der Grundlage des mutmaßlichen Willens des Patienten versorgt werden. Das Gesetz sieht vor, dass im Zusammenhang mit der Aufklärung durchaus Aufklärungsbögen ergänzend hinzugezogen werden können. Kern der ärztlichen Tätigkeit ist



jedoch das mündliche Aufklärungsgespräch.

Wenn ein Fall vorliegt, bei dem der betreute Patient noch einwilligungsfähig ist, ist der Patient aufzuklären. Dieser gibt dann auch die Einwilligung ab. Wie hat sich der Arzt jedoch zu verhalten, falls der Betreute als Adressat der Aufklärung sich weigert, die Praxis zum persönlichen Aufklärungsgespräch aufzusuchen? Hier hat der Arzt gegen den Betreuer keine rechtliche Handhabe. Anmerkungen wären hier an das für den Betreuer zuständige Amtsgericht zu adressieren. Auf die ordnungsgemäße Aufklärung zu verzichten ist ein nicht vertretbares Risiko.

Einsicht in die Patientenakte

Wenn der Patient nicht mehr einwilligungsfähig ist, ist es auch hier der Betreuer, der in die Datenerhebung und -verarbeitung einwilligt. Zu gleicher Zeit hat der Betreuer auch ein vollständiges Recht, die Patientendaten einzusehen, weil er hier das Recht des Betreuten wahrnimmt. Dies gilt jedenfalls, wenn auch die Gesundheitsvorsorge zum Aufgabenbereich des Betreuers gehört. Aber auch wenn es sich nur um die Vermögensvorsorge handelt könnte der Betreuer ein entsprechendes Recht haben, wenn er beispielsweise eine Rechnung zu prüfen hat.

Befassung des Betreuungsgerichts bei Maßnahmen mit hohem Risiko

Sollte mit der geplanten Maßnahme die Gefahr einhergehen, dass der Patient verstirbt, kann die Genehmigung des Betreuungsgerichts erforderlich sein, selbst wenn eine Betreuung besteht. Das Gesetz sieht vor, dass die Einwilligung des Betreuers in eine Untersuchung des Gesundheitszustands, eine Heilbehandlung oder einen ärztlichen Eingriff dann der Genehmigung des Betreuungsgerichts bedarf, wenn die begründete Gefahr besteht, dass der

Betreute auf Grund der Maßnahme stirbt oder einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet. Ohne die Genehmigung darf die Maßnahme nur durchgeführt werden, wenn mit dem Aufschub Gefahr verbunden ist. Dasselbe gilt für die Nichteinwilligung oder den Widerruf der Einwilligung. Wenn die Maßnahme medizinisch angezeigt ist und die begründete Gefahr besteht, dass der Betreute auf Grund des Unterbleibens oder des Abbruchs der Maßnahme stirbt oder einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet, ist auch hier die Zustimmung des Gerichts erforderlich.

Patientenverfügung, Betreuungsverfügung und Vorsorgevollmacht

Heute haben viele Patienten sogenannte „Vorsorgevollmachten“ an ihre Vertrauenspersonen erteilt. Vorsorgevollmachten können eine Betreuung ersetzen. Im Umgang in der ärztlichen Praxis ist bei Vorlage einer Vorsorgevollmacht darauf zu achten, dass die entsprechenden ärztlichen Maßnahmen in Befugnis-katalog des Vorsorgebevollmächtigten enthalten sind.

Eine Patientenverfügung wird wie folgt definiert: „[E]in einwilligungsfähiger Volljähriger [hat] für den Fall seiner Einwilligungsunfähigkeit schriftlich festgelegt, ob er in bestimmte, zum Zeitpunkt der Festlegung noch nicht unmittelbar bevorstehende Untersuchungen seines Gesundheitszustands, Heilbehandlungen oder ärztliche Eingriffe einwilligt oder sie untersagt (Patientenverfügung)“. Wenn eine solche Patientenverfügung vorliegt, prüft der Betreuer, ob diese Festlegungen auf die aktuelle Lebens- und Behandlungssituation zutreffen. Ist dies der Fall, hat der Betreuer dem Willen des Betreuten Ausdruck und Geltung zu verschaffen. Mit anderen Worten: Er gibt die entsprechende Erklärung für den Betreuten ab.



Rechtsanwalt
Dr. iur.
Oliver Pramann
(Hannover)

Falls keine Patientenverfügung vorliegt oder die Festlegungen einer Patientenverfügung nicht auf die aktuelle Lebens- und Behandlungssituation zutreffen, hat der Betreuer die Behandlungswünsche oder den mutmaßlichen Willen des Betreuten festzustellen und auf dieser Grundlage zu entscheiden. Der mutmaßliche Wille ist aufgrund konkreter Anhaltspunkte zu ermitteln. Zu berücksichtigen sind insbesondere frühere mündliche oder schriftliche Äußerungen, ethische oder religiöse Überzeugungen und sonstige persönliche Wertvorstellungen des Betreuten.

Fazit

Zusammenfassend bedeutet die betreuungsrechtliche Fragestellung in der Arztpraxis also, dass insbesondere die Person des Betreuers daraufhin überprüft werden muss, ob dieser rechtlich in der Lage ist, Fragestellungen der Gesundheitsvorsorge für den Betreuten abzugeben und ob der Patient selbst einwilligungsfähig ist. Wenn dies nicht der Fall ist, die der Betreuer Adressat der Aufklärung und gibt die Einwilligung ab. Die Einschätzung, ob der Patient einwilligungsfähig ist, muss im Einzelfall vom Arzt getroffen werden. Sofern sich eine Person als Betreuer oder Vorsorgebevollmächtigter ausgibt, ist anzuraten, sich einen entsprechenden Nachweis zeigen zu lassen und diesen in Kopie zur Patientenakte zu nehmen und dies zu dokumentieren. ◀

Verfasser: Rechtsanwalt Dr. iur. Oliver Pramann, Fachanwalt für Medizinrecht, Königstr. 34, 30175 Hannover, Tel.: 0511-99053-14, E-Mail: pramann@kanzlei34.de

Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) 2017

Aktive Überwachung und Immuntherapien beim Nierenzellkarzinom

Mit verbesserter Bildgebung werden immer häufiger Nieren-Läsionen in einem Stadium T1a mit einem Durchmesser von $\leq 4,0$ cm entdeckt, die in der Regel ein geringes metastatisches Potential haben. Die „active surveillance“ wird bei diesen Läsionen als Alternative zur primären Intervention diskutiert. Ebenfalls ein Höhepunkt in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms ist der Einsatz von Immuntherapien – so auch beim ASCO GU in Orlando.

Active surveillance oder primäre Intervention bei T1-Tumoren?

In einer im Jahr 2009 gestarteten prospektiven nicht-Unterlegenheitsstudie wurden 615 Patienten eingeschlossen, von denen eine Hälfte primär operiert und die andere Hälfte aktiv überwacht wurde [1]. Die Patienten entschieden nach ausführlicher Beratung selbst, welche Therapie sie erhalten wollten. Bei aktiver Beobachtung wurden Patienten alle 6-12 Monate bildgebend untersucht. Eine Intervention wurde empfohlen bei Progress, definiert als Wachstum $>0,5$ cm/Jahr, Erreichen eines Tumordurchmessers $>4,0$ cm und Identifizierung von Metastasen. Mit einer Nachbeobachtungszeit von median drei Jahren und ≥ 5 Jahren bei einem Drittel der Patienten zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen bezüglich des Tumorspezifischen Überlebens (7-Jahres-tumorspezifisches Überleben: 100% vs. 98,9%; $p=0,3$) und dem progressionsfreien Überleben (PFS). Ein signifikanter Unterschied wurde im Gesamtüberleben gesehen (7-Jahres-OS: 62,8% vs. 85,1%; $p=0,001$), was die Autoren auf das höhere Alter und den schlechteren Gesundheitszustand der Patienten unter aktiver Beobachtung zurückführten. Trotz Progress bei 73,7% der Patienten im Beobachtungsarm in sieben Jahren gab es keinen Fall von metastasieren-

dem Progress und keinen Tumor-spezifischen Tod aufgrund metastasierter Erkrankung. Die aktive Überwachung von kleinen Nierenzellkarzinomläsionen sei somit einer primären Intervention bezüglich des mittelfristigen Therapieerfolgs nicht unterlegen, folgerten die Autoren.

Bevacizumab plus Atezolizumab beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom erreichte die Kombination von Bevacizumab plus Atezolizumab in einer dreiarmligen Phase-II-Studie vielversprechende Ergebnisse [2]. 305 Therapie-naive Patienten erhielten 1:1:1-randomisiert Atezolizumab plus Bevacizumab versus Atezolizumab versus Sunitinib. Bei Krankheitsprogress war der Wechsel in den Kombinationsarm erlaubt. Die ko-primären Endpunkte waren das PFS der ITT-Population sowie der PD-L1-positiven Population, definiert als Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$. Bezüglich der ITT-Population wurde kein Unterschied im PFS gesehen: Im Median lebten Patienten 8,4 Monate (Sunitinib) versus 6,1 Monate (Atezolizumab plus Bevacizumab) progressionsfrei. Waren Patienten PD-L1-positiv, so wurde mit der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib das Risiko eines Tumorprogresses um 36% reduziert ($HR=0,64$), wogegen das PFS-Risiko im Vergleich zwischen Atezolizumab-Monotherapie und Sunitinib vergleichbar war ($HR=1,03$). Das mediane PFS betrug 7,8 Monate unter Sunitinib, 5,5 Monate unter alleinigem Atezolizumab und 14,7 Monate unter Atezolizumab plus Bevacizumab. Im Kombinationsarm sprachen 32% der ITT-Population und 46% der PD-L1-positiven Patienten auf die Therapie an, im Sunitinib-Arm 29% und 27%. Das Nebenwir-

kungsprofil der Kombination entsprach den bekannten Daten der Einzelsubstanzen.

Daten aus der alltäglichen Praxis bestätigen Immuntherapie beim RCC

In einer retrospektiven Analyse des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), welches auf die Daten von mehr als 7.700 Patienten aus 35 internationalen Tumorzentren zurückgreift, wurde der Therapieerfolg von 255 Patienten, die mit Checkpoint-Inhibitoren (am häufigsten mit Nivolumab) behandelt wurden, ausgewertet [3]. 63 Patienten wurden in der Erstlinie, 116 in der Zweitlinie, 82 in der dritten und 51 in der vierten Therapielinie behandelt. Im Ergebnis scheinen die Ansprechraten auf die Checkpoint-Inhibition ungeachtet der Therapielinie vergleichbar hoch zu sein [3]. Im Vergleich zu den Daten der klinischen Studien, in denen median knapp ein halbes Jahr behandelt wurde, konnte in der alltäglichen Praxis eine wesentlich längere Therapiedauer festgestellt werden. Die Daten zum Gesamtüberleben sind vielversprechend, bedürfen aber längerer Nachbeobachtungszeiten. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Genitourinary Cancers Symposium 2017 (ASCO GU), Orlando, 16.-18. Februar 2017

Referenzen:

- [1] Alam R, et al. 2017. Intermediate-term outcomes from the DISSRM registry: A prospective analysis of active surveillance in patients with small renal masses. ASCO GU 2017, Abstr. #430
- [2] McDermott D, et al. 2017. A phase II study of atezolizumab with or without bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma patients. ASCO GU 2017, Abstr. #431
- [3] Yip SM, et al. 2017. Real world experience of immuno-oncology agents in metastatic renal cell carcinoma: Results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium (IMDC). ASCO GU 2017, Abstr. #492.

Jahrestagung der European Association of Urology

Alte und neue Herausforderungen in der Urologie meistern

Es gelte in der Medizin und im Gesundheitswesen, wie auch in der Politik und dem Finanzsektor, den Herausforderungen ins Auge zu sehen, bemerkte Chris Chapple, Generalsekretär der European Association of Urology (EAU) bei der Begrüßung zur EAU-Jahrestagung. Probleme in der Urologie bereiten zum Beispiel die Antibiotikaresistenz oder auch die Ängste von Patienten nach einer Prostatakrebskrankung. Es wurden viele Herausforderungen beim EAU in London diskutiert, im Folgenden einige Anregungen.

Depressionen und Angstzustände nach radikaler Prostatektomie

In einer Auswertung der deutschen prospektiven Datenbank „Familial prostate cancer“ wurden 4.719 Prostatakarzinompatienten, die einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden und zu den Langzeitüberlebenden gehören, eingeschlossen [1]. Im Schnitt waren diese Männer zur Zeit der Auswertung 75,2 Jahre alt und die Zeit seit der Operation betrug durchschnittlich 11,5 Jahre. Ihre Lebensqualität bewerteten die Patienten im Schnitt mit 75,0 von 100 Punkten. Relevante Depressionen und Angstzustände wurden von 9,4% bzw. 7,9% der Männer angegeben. 12,5% der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Auswertung noch in Therapie. Befragt nach ihrer Angst bei der Verzögerung des PSA-Tests, der Wiederholung eines PSA-Tests oder der Durchführung des PSA-Tests bei einem anderen Arzt, waren es nur 3-3,5% der Langzeitüberlebenden, die eine moderate bis starke Angst angaben. Die Angst vor der Krebserkrankung selbst war für bis zu einem Fünftel der Patienten auch lange Jahre nach der Diagnose noch präsent: 21,4% der Männer gaben starke Emotionen bezüglich des Prostatakarzinoms an, 16,8% haben Angst vor dem Ergebnis des PSA-Tests, 16,3% fühlen sich in der Zeit vor dem PSA-

Test ängstlich und 14,2% gaben übergreifende Ängste an. Das Risiko von Angstzuständen war höher bei jüngeren Patienten, Patienten mit geringerer Lebensqualität oder höheren Depressions- und Angst-Scores, Patienten mit einem höheren letzten PSA-Wert und bei Patienten mit kürzerer Zeit seit der radikalen Prostatektomie. Daher solle insbesondere bei Patienten mit diesen Merkmalen auf die Entwicklung von Angstzuständen während der Nachsorge geachtet werden.

Antibiotikaeinsatz bei akuter Nierenkolik überdenken

Patienten, die sich mit akuter Nierenkolik (ACR) vorstellen, werden häufig aufgrund des Verdachts auf einen Harnwegsinfekt prophylaktisch mit Antibiotika behandelt. Um unnötigen Antibiotika-Gebrauch einzuschränken, wurden 200 ACR-Patienten der Universität Regensburg auf die Prävalenz von Harnwegsinfektionen untersucht [2]. In der prospektiven Studie konnten die Daten von 151 Männern und 45 Frauen ausgewertet werden. Bei 26 Patienten wurde eine Harnwegsentszündung nachgewiesen. 25 dieser Patienten zeigten keine typischen Symptome und bei 18 der Patienten war die Urinanalyse nicht auffällig. Es wurde auch kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Harnwegsinfektionen bei Vorliegen einer erhöhten Leukozytenzahl ($p=0,502$), die bei der Mehrheit der Patienten festgestellt wurde, oder eines moderat erhöhten CRP-Wertes $\geq 0,32$ ($p=0,186$) gesehen. Signifikant häufiger lag eine Harnwegsinfektion vor, wenn der CRP $\geq 1,50$ mg/dl betrug oder eine auffällige Urinanalyse vorlag ($p=0,001$). Eine manifeste Harnwegsinfektion sei bei Patienten mit akuter Nierenkolik mit einer Inzidenz von 13,3% eher selten, schlossen die Autoren. Eine Antibiotikaprophylaxe sei daher nicht notwendigerweise zu verabreichen, auch dann

nicht, wenn die Leukozytenzahl erhöht ist. Bei einer CRP-Erhöhung $< 1,5$ mg/dl und ohne auffällige Urinproben könne der Antibiotikagebrauch eingeschränkt werden.

Neue Wege zur schnellen, korrekten Antibiotika-Behandlung

Die wachsende Resistenz von Bakterienstämmen gegen die verfügbaren Antibiotika ist eine bleibende Herausforderung in der Urologie. Infekte werden häufig ohne vorherige Bakterienbestimmung mit einem Antibiotikum behandelt. Das ist nicht verwunderlich, da der Nachweis einer bakteriellen Infektion etwa 24 Stunden und die Identifizierung für die korrekte Antibiotikaauswahl noch einmal 24-36 Stunden beansprucht. Eine israelische Forschergruppe entwickelt derzeit einen Silikon-Biosensor-Chip, mit dem das optimale Antibiotikum innerhalb von 2-6 Stunden bestimmt werden kann [3]. Auch wenn das System noch nicht offen verfügbar ist, so verspricht die Forschung doch eine zeitnahe Lösung des dringlichen Problems, an dem verschiedene Labore mit verschiedenen Ansätzen arbeiten. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: 32. Jahresversammlung der European Association of Urology (EAU), 24.-28. März 2017, London

Referenzen:

- [1] Meissner VH, et al. 2017. Prostate cancer-specific anxiety in long-term survivors after radical prostatectomy. EAU 2017, Poster #938
- [2] Schnabel MJ, et al. 2017. Acute renal colic, urinary tract infection and leucocytosis - is there any relationship? A prospective trial. EAU 2017, Poster #409
- [3] Leonard H, et al. 2017. Adhesive silicon micropillar arrays for bacteria capture: A method for rapid antibiotic susceptibility testing. EAU 2017, Poster #144.

Intrafasziale radikale Prostatektomie

Aktuelle Zahlen belegen die hohe Sicherheit und die hervorragenden Resultate eines am Universitätsklinikum Frankfurt neu etablierten Verfahrens zur minimal-invasiven Entfernung der Prostata.

Radikale Prostatektomie ist die erste Wahl bei der Behandlung eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Um diesen substanzialen Eingriff so schonend wie möglich zu gestalten, kommt ein minimal-invasives Verfahren zum Einsatz. Die Technik hat PD Dr. Wael Khoder, Leitender Oberarzt in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums vor etwa einem Jahr etabliert: Bei der sogenannten intrafaszialen radikalen Prostatektomie werden zunächst fünf kleine Hautschnitte gesetzt, die 0,5 bis 2 cm groß sind. Durch sie werden die Roboterarme beziehungsweise die laparoskopischen Instrumente im Bauch positioniert. Die Präparation der Prostata erfolgt durch eine nichtdurchblutete Schicht zwischen Prostatakapsel und der umliegenden Beckenfaszie. Der Operateur kann dank dieser Schnitte mit dem Da-Vinci-Operationssystem präzise an der Prostatakapsel entlang schneiden und die Prostata behutsam entfernen. So werden sämtliche Faszien des Beckens, Gefäße und Nerven um die Prostata maximal geschont, um Kontinenz und

Potenz zu erhalten. Auch die postoperativen Schmerzen und die vorübergehende Arbeitsunfähigkeit sind dank der kleinen Schnitte drastisch reduziert.

Ein Jahr nach der Einführung des Verfahrens in Frankfurt kommt die Klinik zu einem sehr positiven Ergebnis. „Die große Zahl an Patienten, die wir mit dem Verfahren komplikationslos operieren konnten, zeigt, dass wir unser Ziel eines verbesserten funktionalen Ergebnisses bei gleichbleibender onkologischer Sicherheit mehr als erreicht haben“, betonte Khoder.

Die bisherigen Behandlungsmethoden führen häufig zu langfristigen Kontinenz- und Potenzproblemen. PD Dr. Khoder hatte bereits im Klinikum der Universität München in einer Studie belegt, dass mit der intrafaszialen radikalen Prostatektomie operierte Patienten nach zwölf Monaten zu 86% vollständig kontinent waren. Sogenannte Sicherheitsvorlagen waren nicht nötig. In der Gruppe der behandelten Männer im Alter von 60 Jahren oder jünger lag der Anteil sogar bei fast 89%. Weitere 10% der Patienten verwendeten eine Sicherheitsvorlage am Tag, sodass insgesamt 96% der Patienten maximal täglich eine Vorlage benötigten. Diese Zahlen konnten in Frankfurt nun bestätigt werden.

Auch mit Blick auf die Potenz hat sich das neue Verfahren als erfolgreich erwiesen. Etwa 90% der Patienten hatten nach der Operation eine Punktzahl von 15 oder höher auf der Skala des International Index of Erectile Function (IIEF). Das bedeutet, es lag keine oder nur eine schwache erektile Dysfunktion vor. Bei den Männern im Alter von 60 Jahren oder jünger waren es sogar 100% (Punktzahl ≥ 15).

Auch die Zuverlässigkeit der intrafaszialen radikalen Prostatektomie konnte nachgewiesen werden. Bei Tumoren in frühem Stadium (bis T2-Tumore) wurden bei nur 9,3% aller Operationen noch Krebszellen in den Schnittändern gefunden. Sie liegt damit auf demselben hohen Niveau wie die besten alternativen Verfahren. Einschränkungen bestehen bei der Verwendung dieses Verfahrens einzig hinsichtlich der Größe des behandelten Tumors. Bei einem T3-Tumor müssen auch umliegende Faszien durchtrennt werden. ◀



PD Dr. Wael Khoder, Leitender Oberarzt der Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Frankfurt/Main.

Quelle: Universitätsklinikum Frankfurt

Testosteron ist nicht schuld am männlichen Haarausfall

Testosteron und Haarausfall – dieser Zusammenhang gehört zu den hartnäckigsten Vorurteilen gegenüber männlichen Hormonen. In einer der bislang größten Studien wurde dieser Mythos nun von Wissenschaftlern der Universitätsmedizin Greifswald systematisch untersucht und widerlegt. Die Auswertung der Daten von 373 männlichen Teilnehmern der Bevölkerungsstudie SHIP-TREND ergab keinen Zusammenhang zwischen Sexualhormonen wie Testosteron, Androstendion oder DHEAS und Haarausfall.

„Der unterstellte Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und männlichem Haarausfall wurde noch nie in einer so großen Bevölkerungsstudie bei gesunden Männern untersucht“, sagt Dr. Hanna Kische

(Greifswald), die Erstautorin der Studie ist. „Diese Lücke haben wir mit unserer Publikation nun geschlossen.“ Prof. Dr. Robin Haring, DFG-Projektleiter und Seniorautor der Studie fügt hinzu, dass „die vorliegende Beobachtungsstudie eine wichtige Ergänzung der bisherigen Ergebnisse aus klinischen Studien darstellt, die nur auf sehr kleinen Fallzahlen basieren“.

Da weder Haardichte noch Haarwachstum in einem direkten Zusammenhang mit Testosteron stehen, werden verschiedene alternative Erklärungsansätze diskutiert. Neben genetischen Faktoren, steht neuen Erkenntnissen zufolge sowohl das Hormon DHT, ein potentes Folgeprodukt von Testosteron, als auch das Gewebshormon Prostaglandin D2 unter Verdacht, männli-

che Haare dünner werden zu lassen. Weil die wirkliche Ursache noch nicht abschließend geklärt ist, existieren zur Therapie des männlichen Haarausfalls bisher nur wenige Wirkstoffe, mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen. In diese Richtung wird künftig also noch intensiv geforscht werden. ◀

Quelle: Universitätsmedizin Greifswald

Kische H, Arnold A, Gross S, et al. 2017. Sexhormones and hair loss in men from the general population. *JAMA Dermatology*. 2017 April, doi:10.1001/jamadermatol.2017.0297

Kontakt: Prof. Dr. habil. Robin Haring, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald Tel.: +49 381 8087 264, E-Mail: robin.haring@uni-greifswald.de

Neu: Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g für eine Patienten-individuelle Dosierung

Testogel® 1% ist zur Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus das führende Testosteron-Gel in Deutschland [1]. Im März 2017 kam nun das neue Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g mit einer höheren Konzentration und im innovativen Dosierspender auf den Markt. Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g enthält 1,62% Testosteron. Durch den eigens entwickelten Dosierspender ist eine an den individuellen Hormonbedarf angepasste Dosierung möglich. Dieser gewährleistet somit eine besonders kontrollierte und sichere Behandlung. Bei gleicher Wirksamkeit wird eine geringere Gelmenge pro Dosis benötigt und das Gel wird nur noch auf kleiner Fläche aufgetragen. So wird die Compliance der Pa-

tienten verbessert, was sich positiv auf den Behandlungserfolg auswirkt.

Testogel® 1% wird in Sachets mit 25 mg Testosteron (2,5 g Gel) und 50 mg Testosteron (5 g Gel) angeboten. Zusätzlich ist seit März 2017 Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g erhältlich. Das neue Dosiergel weist eine höhere Wirkstoffkonzentration von 16,2 mg Testosteron pro Gramm Gel auf.

Der eigens entwickelte Dosierspender enthält 88 g Gel, das entspricht mindestens 60 Einheiten von je 1,25 g Gel. Bei einer Standarddosierung von zwei Pumpübungen pro Tag ist damit eine Packung Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g für einen Monat ausreichend. Jedoch sollte die benötigte Dosis mittels Kontrolle des Testosteron-Serum-

spiegels immer so angepasst werden, dass physiologische Normwerte im mittleren Bereich erzielt werden. Das neue, höher konzentrierte Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g erlaubt eine besonders individuelle, auf den persönlichen Hormonbedarf ausgerichtete Dosierung, die gut steuerbar ist und durch die eine optimale Anhebung des Testosteronspiegels ermöglicht wird.

Ein weiterer Nutzen des neuen Dosiergels: Aufgrund der höheren Wirkstoffkonzentration werden eine geringere Gelmenge und eine kleinere Auftragsfläche benötigt. Daher kann das neue Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g, anders als andere Gele im Markt, kleinflächig im Bereich der Oberarme und Schultern aufgetragen werden, was die Compliance der Patienten erhöht. ◀

[1] IMS Health, MAT 12/2016

Weitere Informationen unter www.testogel.de

Quelle: DR. KADE / BESINS

Produkt	Packungsgröße	PZN	HAP*/AVP**
Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g	1 x 88 g	11666162	40,30 €/61,94 €
Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g	3 x 88 g	11666179	120,90 €/163,84 €

*Herstellerabgabepreis

** Apothekenverkaufspreis

mCRPC: Welche Sequenz in der Erstlinientherapie?

In der Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) werden heute vor allem Abirateronacetat* und Enzalutamid eingesetzt. Beide Substanzen hatten ihre Effektivität für das mediane Gesamtüberleben in Placebo-kontrollierten Studien bewiesen. Aber welches Medikament sollte als erstes eingesetzt werden? Weil es keine „Head-to-Head“-Studien gibt, die die Wirksamkeit der beiden Substanzen vergleichen, orientiert sich die Wahl der Erstlinientherapie an Kriterien hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile oder der Vermeidung von Komplikationen, berichtete Prof. Dr. Margitta Retz (München) auf einer Pressekonferenz der Firma Janssen-Cilag.

Wie in einer Metaanalyse ermittelt wurde, traten unter Enzalutamid Fatigue und ZNS-Ereignisse wie Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen sowie Störungen der Kognition auf, während unter Abirateron das kardiovaskuläre Risiko erhöht war [1]. „Bei einem Patienten, der bereits un-

ter Fatigue leidet oder kognitiv verlangsamt ist, würde ich kein Enzalutamid einsetzen“, sagte Retz in ihrem Vortrag. In einer retrospektiven Analyse von über 3000 unterschiedlich vorbehandelten mCRPC-Patienten wurden nach zwölf Monaten unter Abirateron weniger ZNS-Nebenwirkungen sowie Fatigue beobachtet als unter Enzalutamid [2].

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Therapieentscheidung ist die Vermeidung von Knochenkomplikationen. Es gibt Hinweise darauf, dass mCRPC-Patienten, die in der Erstlinientherapie Abirateron erhalten und zu Beginn noch keine skelettalen Ereignisse (SRE) hatten, auch seltener SRE entwickelten als Patienten, die mit Enzalutamid begonnen hatten [3].

Abirateron unter Alltagsbedingungen

Mittlerweile liegen für Abirateron Daten unter Alltagsbedingungen vor. Eine aktuelle retrospektive Analyse liefert Hinweise darauf, dass Abirateron in der Erstlinientherapie

des mCRPC auch unter Alltagsbedingungen gut wirksam ist [4]. Die Auswertung aus 18 europäischen Zentren hinsichtlich des medianen radiologisch progressionsfreien Überlebens ist mit den Resultaten der Zulassungsstudie vergleichbar. Das Ergebnis sei deshalb bemerkenswert, weil in der Studie unter Alltagsbedingungen ebenfalls Patienten mit viszeralem Metastasen und mit einem höheren ECOG-Status eingeschlossen worden waren, lautete das Fazit von Dr. Martin Bögemann (Münster). ◀

Malgorzata Klafke

Quelle: Fachpressekonferenz „Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms: Aktuelle Daten und Analysen im Kontext des klinischen Alltags“, am 5. April 2017 in München. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.

[1] Moreira R, et al. 2016. JCO 34 (suppl 2S; abstr 73) & poster

[2] Pilon D, et al. 2016. JCO 34 (suppl; abstr 5078) & poster

[3] Engel-Nitz N, et al. 2016. JCO 34 (suppl; abstr e16537)

[4] Bögemann M, et al. 2017. JCO 35 (suppl 6S; abstract 239) & poster.

*mit Prednison oder Prednisolon

ASCO GU 2017:

Enzalutamid effektiv in der Behandlung des mCRPC

Für die Therapie des Prostatakarzinoms ist die Sequenz der verschiedenen verfügbaren Behandlungsoptionen häufig unklar. Beim Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) 2017 widmeten sich verschiedene Präsentationen der Behandlung mit den Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Therapien. Im Ergebnis wurde die vergleichbar hohe Effektivität von Enzalutamid nach Abirateron am Beispiel einer von Johann S. de Bono präsentierten Studie bestätigt.

In der von der European Medicines Agency (EMA) geforderten multizentri-

schen, einarmigen, open-label Phase-IV-Studie erhielten 214 Chemotherapie-naive und -vorbehandelte mCRPC-Patienten Enzalutamid nach Versagen der median 54-wöchigen Abirateron-Behandlung. Bei 26,5 Prozent der Patienten wurde ein PSA-Ansprechen mit einer medianen Dauer von 5,7 Monaten beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben (OS) war in der Kohorte der Chemotherapie-naiven Patienten zur Zeit der Auswertung nicht erreicht und betrug für Chemotherapie-vorbehandelte Patienten 18,1 Monate. Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFA) hielt in beiden

Patientenkohorten über median 8,1 bzw. 7,9 Monate an. Die Nebenwirkungen waren in der Phase-IV-Studie mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Enzalutamid konsistent. Aufgrund des Designs dieser einarmigen Studie lässt sich keine Präferenz einer möglichen Reihenfolge verschiedener Therapien beim mCRPC ableiten. ◀

De Bono JS, et al. 2017. Efficacy and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with abiraterone acetate: A multicenter, single-arm, open-label study. ASCO GU 2017, Abstr. #165

Quelle: Astellas Pharma GmbH

Neu für die urologische Praxis

„Pap-Test für den Mann“ zur Früherkennung HPV-bedingter Karzinome

HPV-bedingte Karzinome sind nicht nur ein Frauen-Thema. In Europa erkranken jährlich über 15 000 Männer an Karzinomen durch HPV16 oder HPV18. Mit dem Schnelltest Prevo-Check® können Urologen jetzt auch Männern eine Früherkennungsuntersuchung anbieten. Der Test lässt sich einfach und schnell mit einer Probe Vollblut oder Serum direkt in der Praxis durchführen.

Pro Jahr erkranken in Europa fast 15.500 Männer an einem Karzinom infolge einer Infektion mit Humanen Papillomaviren (Abb.). Etwa 12.700 der Fälle betreffen den Mund-

Rachen-Raum, ca. 1.100 treten am Penis und ca. 1.700 in der Analregion auf [1]. Mehr als 90% der HPV-bedingten Karzinome im Mund-Rachen-Raum werden durch HPV16 ausgelöst [2]. Die Zahl der Neuerkrankungen ist in den letzten Jahren stark gestiegen.

Urologen nehmen eine Schlüsselrolle bei Vorsorgeuntersuchungen für Männer ein und können dazu beitragen, dass HPV-bedingte Karzinome rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Derzeit werden betroffene Patienten meistens erst in späten Tumorstadien mit entsprechend schlechter Prognose diagnostiziert.

Prevo-Check® (Hersteller: Abviris Deutschland GmbH, Vertrieb: concile GmbH) ist ein innovativer Schnelltest zur Leitlinienkonformen [3] Früherkennung von HPV-bedingten Karzinomen. Der Schnelltest weist Antikörper gegen HPV16, die in direktem Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Krebsvorstufe oder eines Tumors stehen, hochspezifisch nach.

Der Schnelltest weist eine sehr hohe Spezifität auf, so dass falsch-positive Ergebnisse kaum zu erwarten sind. Besonders hoch ist die Sensitivität bei Präkanzerosen und in Frühstadien. Positiv getestete Patienten sollten daher intensiv auf HPV-bedingte Karzinome des Anogenitaltrakts untersucht und zum Ausschluss einer Präkanzerose oder eines Karzinoms des Mund-Rachen-Bereichs zum HNO-Facharzt überwiesen werden.

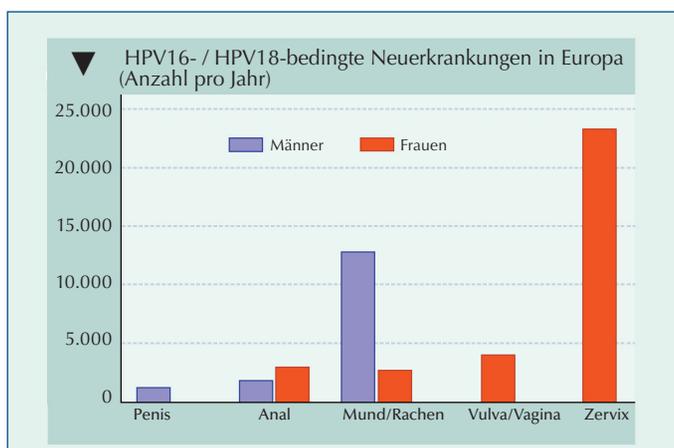
Die Hands-on-Time für den Schnelltest durch das Praxispersonal beträgt nur knapp zwei Minuten. Der Test ist eine privatärztliche bzw. individuelle Gesundheitsleistung. ◀

[1] Hartwig S, et al. 2012. BMC Cancer 20:12-30

[2] Gillison ML. 2008. J Adolesc Health 43(4):52-60

[3] Seit 2012 ist HPV16 als Risikofaktor in der S3 Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom - Diagnose und Therapie“ explizit beschrieben. Der Prevo-Check® entspricht dem darin genannten Nachweis von HPV16 im Serum.

Quelle: concile GmbH, Freiburg



Forschungspreis Prostatakarzinom ausgeschrieben

Bereits zum siebten Mal stiftet Astellas Pharma GmbH den Forschungspreis Prostatakarzinom, der von der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) verliehen wird. Damit wird erneut der wissenschaftliche Nachwuchs aus Klinik und Praxis unterstützt. Gefördert werden Forschungsprojekte, die sich mit Fragen zur Entstehung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms beschäftigen. **Junge Urologen sind aufgerufen, sich noch bis zum 1. Juni 2017 für den mit 10.000 Euro dotierten Preis zu bewerben.**

Ziel der Initiative ist es, herausragende Forschungsprojekte engagierter junger Wissenschaftler aus dem Bereich der Urologie zu unterstützen, die sich mit Fragen zur Entstehung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms beschäftigen. Das Prostatakarzinom ist nach wie vor die häufigste Krebsart

beim Mann. Ein weiteres Ziel ist es daher, den Tumor besser zu verstehen und neue Therapien zu entwickeln. Mit der Ausschreibung des Preises soll ein Beitrag zu weiterführenden Studien geleistet und damit letztendlich die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

Teilnahmevoraussetzungen

Für den Forschungspreis Prostatakarzinom können sich Wissenschaftler bis zum einschließlich 40. Lebensjahr bewerben, die ihren Forschungsstandort in Deutschland haben. Einzureichen ist ein Projektplan, der Ziele, Methoden und Ressourcen sowie eine Zeitplanung und eine Zusammenfassung enthält. Das Forschungsprojekt darf noch nicht abgeschlossen oder veröffentlicht sein.

Forschungspreis als Grundstein für Projekte und Karrieren

Die Auszeichnung wird im Rahmen der 69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) in Dresden im September 2017 verliehen. Für die Preisträger ist die Auszeichnung nicht nur eine finanzielle Unterstützung, sondern auch eine Anerkennung ihres Forschungsengagements. Die Preisträger der vergangenen Jahre betonten, dass die Auszeichnung für ihr Fortkommen enorm wichtig gewesen sei. Sie konnten ihre Arbeiten fortführen und ihre Ergebnisse bereits zum Teil publizieren. Für zwei der Preisträger war die ausgezeichnete Forschungsarbeit sogar der Grundstein für die spätere Habilitation. ◀

Quelle: Astellas Pharma GmbH

urologen.info

15. Jahrgang 2017
www.andrologen.info
www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:
Dr. med. Jörn H. Witt
Dr. med. Heribert Schorn

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

Bilder/Grafiken:
M. Klafke (mk)

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

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

IT-Technik:
D. Machein
www.securait.de

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

Druckauflage: 4 600



Lektorat:
Martin Werner

Anzeigenpreise:
Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2017

Druck:
Walter Perspectives 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, Anwendungs-
weisen, 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 Verantwortungs-
bereich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck
sowie Reproduktion bedürfen der schriftli-
chen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

Anzeige