

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Fortgeschrittenes RCC
Weiterbehandlung mit
Nivolumab nach Progression

Blasenkrebs
PD-L1-Expression auf
Primärtumor und Metastasen

Andrologie

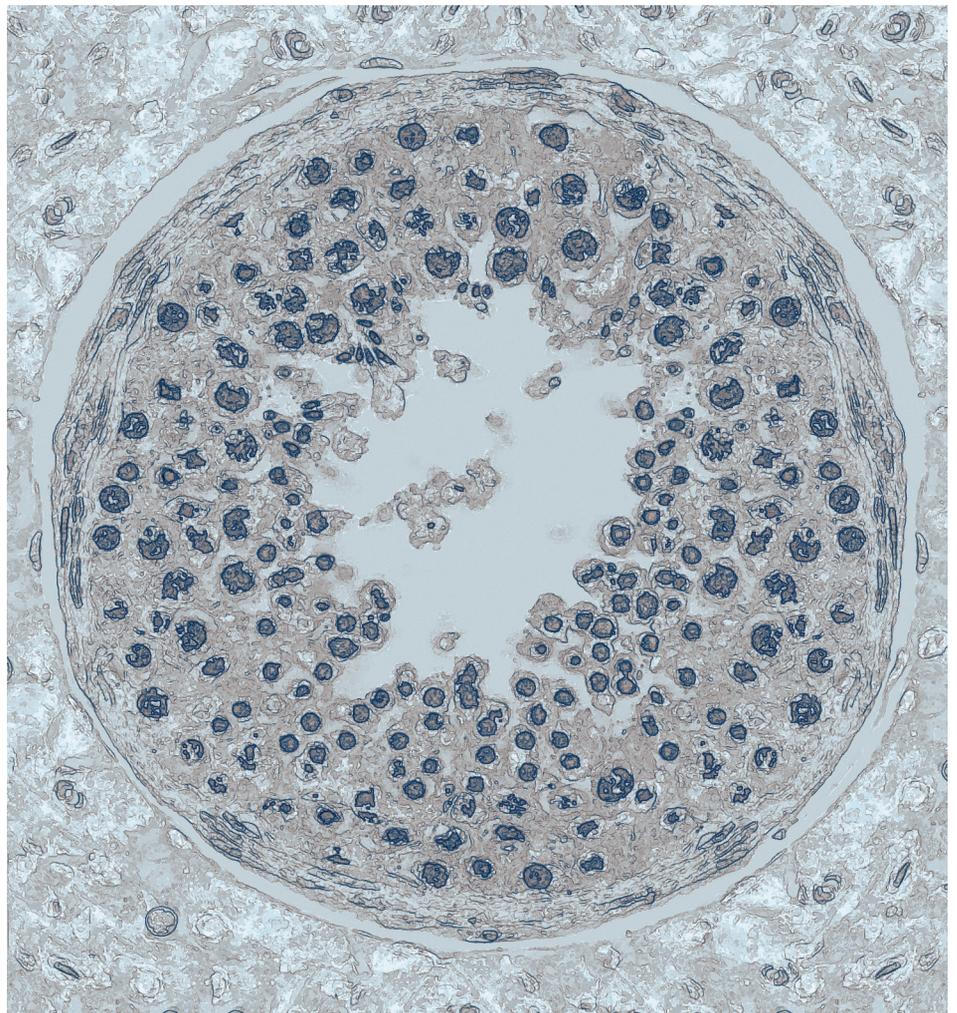
Besserung der erektilen
Funktion allein mit
Testosterontherapie?

Urologie

Belastungsinkontinenz
Implantation des künstlichen
Schließmuskels der Frau

Pelvic Floor-Sonographie
Ein neues Ultraschallkonzept
in der Urogynäkologie

Sakrale Neuromodulation in
der Urologie



Anzeige

UROLOGIE

182-191 Roboterassistierte Implantation des künstlichen Schließmuskels der Frau – Renaissance in der Therapie der komplizierten Belastungsinkontinenz

Pelvic Floor-Sonographie

Ein neues Ultraschallkonzept in der Urogynäkologie

Sakrale Neuromodulation in der Urologie

Vesiko-vaginale Fistel

Eine besondere urogynäkologische Herausforderung

ANDROLOGIE

192-196 Spermatogenese beim Mann
Entschlüsselung der Genexpressionsprofile einzelner Keimzell-Subtypen

Kinderwunsch bei Azoospermie

Testikuläre Spermienextraktion und Risiko für Testosterondefizienz

Hypogonadismus: Häufiger Diabetes und Hypertonie?

Inwieweit kann die erektile Funktion allein mit Testosteron-Substitutionstherapie verbessert werden?

URO-ONKOLOGIE

196-200 Gezielt gegensteuern, wenn der Tumor die Richtung ändert

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Fortsetzung der Behandlung mit Nivolumab bei Progression nach RECIST-Kriterien

Blasenkrebs

PD-L1-Expression auf Primärtumor und Metastasen als Biomarker für onkologische Ergebnisse nach Zystektomie

Perkutane Kryoablation versus partielle Nephrektomie bei sporadischem Tumor in Solitärniere

URO-ONKOLOGIE

- 200-201** Urothelkarzinom des oberen Harntrakts
Vorhersagekraft des Verhältnisses von Neutrophilen zu
Lymphozyten bei Patienten mit radikaler Nephroureterektomie
- Prostatakarzinom
Therapieoptimierung durch frühzeitigen Einsatz von
Kombinationen

Mit Recht an Ihrer Seite

- 202-203** Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner

Pharmaforum / Meldungen / Impressum

- 204-211** EU-Zulassung für Atezolizumab – Neuer Therapieansatz beim mUC
- Therapie der überaktiven Blase
Polymedikation überprüfen und interaktionsarmes,
nicht ZNS-gängiges Anticholinergikum einsetzen
- Starkes Gewicht – schwache Blase
- Mirabegron erweitert das Spektrum der
OAB-Therapie
- Tabuthema: Inkontinenz
- Rezidivierende Zystitis
- Erste Patientenleitlinie zum Blasenkrebs
- Sport hilft, Nebenwirkungen der Chemotherapie zu reduzieren
- Testosterontherapie bei Hypogonadismus
- Instillationstherapie bei Interstitieller und Chronischer Zystitis
- Abirateronacetat: Indikationserweiterung für die Therapie des neu
diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC
- Impressum

Roboterassistierte Implantation des künstlichen Schließmuskels der Frau – Renaissance in der Therapie der komplizierten Belastungsinkontinenz

Die Belastungsharninkontinenz ist die dominante Form der Harninkontinenz bei der Frau und stellt ein gesellschaftliches Gesundheitsproblem höchster Tragweite dar. Die Betroffenen sind im Alltag in vielen Lebensbereichen beeinträchtigt. Zur Behandlung wurden in den letzten zwanzig Jahren zahlreiche effektive Systeme und suburethrale Bänder (miniaturisierte, nicht-adjustierbare, adjustierbare Schlingen) entwickelt. Die Versagerquote ist nach solch chirurgischen Behandlungen jedoch sehr unterschiedlich und hängt von der Definition des Operationsmisserfolgs und der Fallkomplexität zusammen. Bei Persistenz oder Rezidiv-Belastungsinkontinenz stehen für die Betroffenen und die Behandelnden wenige Therapieoptionen zur Wahl [1]. Die Implantation ei-

nes künstlichen urethralen Sphinkters (AUS) sollte als Therapieoption in solchen Fällen überprüft und ggf. angeboten werden. Anders als bei dem artifiziellen Sphinkter des Mannes findet diese Form der Harninkontinenz-Therapie bei Frauen in Deutschland noch wenig Akzeptanz [2]. Mit der Nutzung des minimalinvasiven robotergestützten Chirurgie-System „da Vinci“ bei der artifiziellen Schließmuskimplantation erlebt dieses Operationsverfahren eine Renaissance in der Domäne der weiblichen Harninkontinenztherapie. Daten aus französischen Implantationszentren demonstrieren Vorteile gegenüber offenen (offen-vaginale, abdominelle oder kombiniert abdominell-vaginale Zugangswege) oder klassischen laparoskopischen Verfahren. Peyronnet et al. konnten in ihrer ersten Serie einen deutlichen, aber nicht-

signifikanten Unterschied zwischen offen und roboterassistiert operierten Patientinnen hinsichtlich Intra- und Frühkomplikationen darstellen [3]. Hohe Zufriedenheit und Kontinenzraten wurden in ihrem Kollektiv registriert. Langzeitdaten stehen allerdings noch aus.

Indikation und Evidenz zum artifiziellen Schließmuskel der Frau

Die Evidenz zur Therapie der komplizierten Belastungsinkontinenz der Frau (persistierenden bzw. rezidivierenden Belastungsinkontinenz) ist eingeschränkt [4,5]. Bevor bei der Patientin eine Harnableitung erwogen wird, sollte der artifizielle Sphinkter als Therapieoption mit der Betroffenen diskutiert werden. Solche Beratungsgespräche sind aktuell wegen der uneinheitlichen nationalen und internationalen Empfehlungen für die AUS bei der Frau nicht einfach. Exakte Empfehlungen zur Indikation und Implantationszeitpunkt fehlen. Mit einem Empfehlungsgrad B und niedrigem Evidenzlevel (LOE 3) weist die deutsche, interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau auf die Nutzung der AUS bei Frauen hin: „Die Implantation eines künstlichen Schließmuskels kann eine komplizierte Belastungsharninkontinenz der Frau verbessern oder heilen (LOE 3). Mechanisches Versagen und die Notwendigkeit der Sphinkterexplantation oder des Sphinkterersatzes sind typische Risiken eines artifiziellen Schließmuskels (LOE 3)“. Eine langfristige ärztli-

	Offene AUS-Implantation n=16	Roboterassistierte AUS-Implantation n=8	p-Wert
Mean Follow-up (Monate)	28,1 (±4,1)	5 (±5,8)	0,004
Art der Komplikation	3 (18,8%)	1 (12,5%)	0,32
mechanisch	0 (0%)	0 (0%)	
nicht-mechanisch	3 (18,8%)	1 (12,5%)	
AUS-Revision	2 (12,5%)	0 (0%)	0,30
AUS-Explantation	3 (18,8%)	1 (12,5%)	0,70
Kontinenzlage			
komplett kontinent	11 (68,8%)	6 (75%)	0,75
nicht komplett kontinent	5 (31,2%)	2 (25%)	
Mittlerer postoperativer urethraler Verschlussdruck (cm H ₂ O)	44,1 (±7,7)	32,2 (±8,4)	0,32
De novo-überaktive Blase	4 (25%)	0, (0%)	0,12
AUS = artifizieller Sphinkter			

Tab. 1: Komplikationen und Ergebnisse nach AUS im Vergleich (nach Peyronnet et al. [3]).

che Betreuung der Patientin sollte gewährleistet sein. Ebenfalls sollte präoperativ die manuelle und geistige Fähigkeit der Patientin zur einwandfreien Bedienung des Systems überprüft werden [4].

In den aktuellen europäischen Leitlinien für Harninkontinenz 03/2017 wird einerseits zwar erwähnt, dass die Implantation eines AUS die Inkontinenz bei Frauen mit Belastungsinkontinenz aufgrund Sphinkterinsuffizienz verbessern oder heilen kann, andererseits wird jedoch das Fehlen von randomisierten Studien und die unzureichende Evidenz ein solches Verfahren bemängelt [5]. Über die hohe Komplikationsrate, mechanische Defekte und die etwaige Notwendigkeit der Sphinkterexplantation oder Reoperation auch in den Händen von Experten sollen die Patientinnen vor der

AUS-Implantation hingewiesen werden: „Warn women receiving artificial urinary sphincter or ACT device that, even in expert centres, there is a high risk of complications, mechanical failure or a need for explantation“. Diese Faktoren schränken die Ausweitung der Etablierung und Entwicklung dieses Verfahrens enorm ein. Von den Chirurgen wird den Patientinnen die Therapiemöglichkeit aus Sorge und der Befürchtung juristischer Konsequenzen in vielen deutschen Kontinenzzentren vorenthalten.

Um diesen Effekt entgegenzuwirken, haben insbesondere französische Implantationszentren in den letzten zehn Jahren viel Arbeit investiert und Indikationen für AUS der Frau ausgearbeitet. Nach Versagen anderer chirurgischer Behandlungen (max. zwei Inkontinenz-Operatio-

nen) wird ein artifizieller Sphinkter angeboten. Die meisten Patientinnen weisen eine höhergradige Belastungsinkontinenz (24-h-Vorlagentest) auf. Ursächlich ist meistens eine intrinsische Sphinkterinsuffizienz – definiert als die Kombination aus niedrigem Urethraverschlussdruck (<30 cm H₂O), geringer Mobilität der Urethra und negativem Marshall/Bonney Test [3, 6, 7].

Ein weiterer Aspekt der französischen Urologen zur Verbreitung und Etablierung des Verfahrens ist die Einhaltung einer standardisierten Operationstechnik. Inzwischen wird die AUS der Frau in den beteiligten Zentren roboterassistiert durchgeführt. Zugangswege und Implantationsschritte wurden standardisiert. Die Daten und Follow-ups der beteiligten Implantationszentren werden in einer elektronischen Studienda-



*Dr. med. M. Addali
St. Antonius-Hospital,
Gronau.*

Anzeige

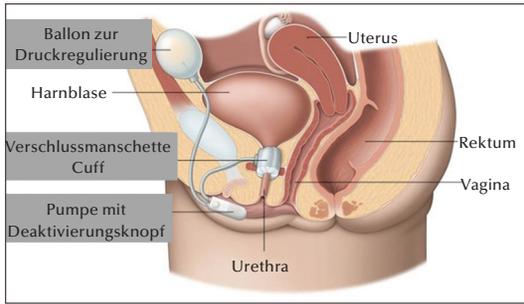


Abb. 1: Lage und Komponente des künstlichen Sphinkters bei der Frau (mod. nach EAU Patient Information-Uroweb).

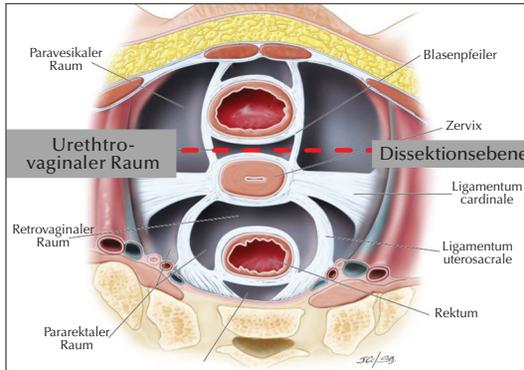


Abb. 2: Avaskuläre Räume im weiblichen Becken (mod. nach Walters et al, Elsevier).

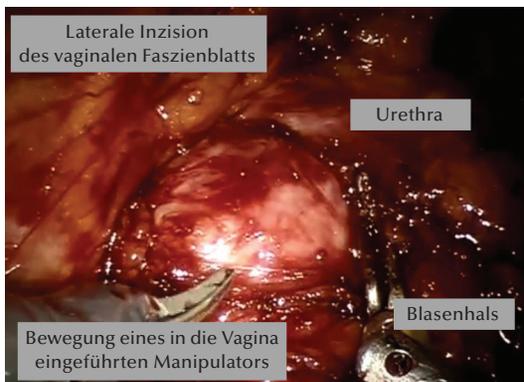


Abb. 3: Inzision der endopelvinen Faszie.



Abb. 4: Dissektion des urethrovaginalen Raumes.

tenbank gespeichert. Erste klinische Ergebnisse dieser Multi-Center-Studie wurden auf dem diesjährigen EAU-Kongress in London präsentiert: 87,5 % der therapierten Patientinnen wurden geheilt (0 Vorlagen). In 7,5% der Fälle kam es zu einer Verbesserung der Kontinenz (definiert als <80% Vorlagengebrauch/Tag). Bei einer Patientin wurde der künstliche Sphinkter wegen Vaginalerosion explantiert [8].

Operatives Vorgehen

Die moderne Ära der Inkontinenzbehandlung begann bereits 1972 durch Scott et al. mit der Entwicklung der ersten modernen Generation des künstlichen Sphinkters. Das vierteilige AMS-Modell 721 (American Medical Systems) wurde damals bei einer 36-jährigen Frau mit Spina bifida und Myelomeningozele implantiert [9,10]. Der heutige künstliche Sphinkter (AMS 800®) ist ein dreiteiliges Implantat aus Harnröhren-Verschlussmanschette (Cuff), Pumpe zum Öffnen der Verschlussmanschette und Flüssigkeitsreservoir (Ballon zur Druckregulierung) (Abb. 1). Er ist mittlerweile auch antibiotika-beschichtet erhältlich (AMS 800 InhibiZone®).

Am Center for Robotic Medicine Germany [CRMG] und Kontinenz- und Beckenbodenzentrum NordWest am St. Antonius-Hospital Gronau, mit der Erfahrung von über 10.000 roboterassistierten Operationen und hoher Expertise in Inkontinenz und Implantatchirurgie, haben wir unser Spektrum mit der Einführung der roboterassistierten Implantation des künstlichen Schließmuskels bei der Frau erweitert. Im Folgenden werden die wichtigsten Operationsschritte dieser Operationstechnik dargestellt.

Schritt 1

Patientenlagerung und Trokarplatzierung (transperitoneal):

- 20-30 Grad Kopftieflage mit leicht

gespreizten Beinen (leichte Trendelenburg-Lagerung)

- Platzierung des Optiktrokar in der Medianlinie ca. 18 cm oberhalb der Symphyse in Hasson Technik
- Unter Sicht Platzierung der 3 Armports (8-mm-Port) sowie zwei Assistentenports (ein 5-mm-Port und 12-mm-Port). Es folgt das Side Docking des Roboters um die vaginale Manipulation während der Operation zu ermöglichen.

Schritt 2

Adhäsiole und Sigmamobilisation:

- Lösung der Verklebungen bei Vorliegen von peritonealen Verwachsungen.
- Mobilisierung des Colon sigmoideum entlang der Toldt-Linie.

Schritt 3

Anteriore Mobilisation der Harnblase:

- Zugang zum Retzius-Raum und ventrale Mobilisation der Harnblase.
- Identifikation von Blasenhalshals und Harnröhre.

Schritt 4

Blasenhalspräparation (Abb. 2,3):

- Inzision der endopelvinen Faszie auf beiden Seiten ca. 1 cm von der Harnröhre.
- Seitliche Präparation der Levator-Fasern.
- Mobilisation der vorderen Scheidenwand. Scharfe als auch stumpfe Präparation mit der Schere bis die Vagina vollständig sichtbar ist.
- Zur besseren Orientierung kann durch Bewegung eines in die Vagina eingeführten Stieltupfers oder Manipulators die Grenzen der Präparation visualisiert werden.

Schritt 5

Periurethrale / vordere Scheidenwand Dissektion (Abb. 4):

- Einführen des Prograsp forceps in den zuvor präparierten Raum (periurethrale-vordere Scheidenwand).

- Sukzessive Expansion mit dem Prograsp forceps.
- Ggf. Erweiterung des Schnittes (um eine spannungsfreie Manschettenplatzierung zu ermöglichen).
- Kontrolle auf Vaginal- (kein Blut auf den Handschuhen) oder Blasenläsion (Wasserdichtigkeitstest).

Schritt 6

Bestimmung der Manschettengröße und Positionierung der Verschlussmanschette (Abb. 5, 6):

- Einführen des Harnröhrenmaßband durch den Assistenten über den 12 mm Trokar.
- Bestimmung der Manschettengröße (+1 cm über dem gemessenen Wert).
- Positionierung und Einrasten der Verschlussmanschette.

Schritt 7

Platzierung von Ballon und Pumpe (Abb. 7):

- Einführung des Ballons durch eine kleine Inzision in der Fossa iliaca an der linken oder rechten Seite der Blase.
- Platzierung der Pumpe in einer Tasche, die in den Labien geschaffen wird.

Schritt 8

Konnektierung von AUS-Komponenten:

- Anschließen der Schläuche nach Füllung des Ballons, Funktionstest und Deaktivierung des Systems.

Schritt 9

Fortlaufende Peritonealnaht (Abb. 8):

- Verschluss der Peritonealinzision mit einem doppelt armierten Faden.

Zusammenfassung

- Die Evidenz zur Therapie der komplexen Belastungsincontinenz bei Frauen ist limitiert.
- Die Implantation des künstlichen Harnröhrensphinkters ist weiterhin eine Domäne der Harninkontinenz beim Mann.

- Der AUS stellt für Frauen bei entsprechender Indikation dennoch eine Alternative zur Harnableitung oder Katheterdauerversorgung dar, die mit den Patientinnen besprochen werden sollte.

- Die aktuellen französischen Implantationszahlen geben neue Impulse und Hoffnung für die Betroffenen und tragen maßgeblich zur Renaissance dieses Verfahrens bei.

- Durch die Vorteile der roboterassistierten Chirurgie kann die Weiterentwicklung der AUS-Implantation bei der Frau positiv beeinflusst werden. ◀

Literatur:

- [1] Soave A, Dahlem R, et al. 2014. Therapieoptionen der rezidivierenden oder persistierenden Belastungsharninkontinenz. Urologe 53:346-353.
- [2] Sperling H, Zaum M. et al. 2017. Artificieller Schließmuskel der Frau – zu selten? Urologe <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0527-9>
- [3] Peyronnet B, Manunta A, et al. 2016. Artificial urinary sphincter implantation in women with stress urinary incontinence: preliminary comparison of robot-assisted and open approaches. Int Urogynecol J 27:475-481.
- [4] Reisenauer C, Anthuber C, et al. Stand: 21.07.2013 gültig bis 21.07.2018. Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsincontinenz der Frau. AWMF online Register Nr.015/005.
- [5] Burkhard FC, et al. Urinary incontinence. EAU Guideline 2012, update Mar: 2017
- [6] Biardeau X, Marcelli F, et al. 2015. Robot-assisted laparoscopic approach for artificial urinary sphincter implantation in 11 women with urinary stress incontinence: surgical technique and initial experience. Eur Urol 67:937-942.
- [7] Chartier-Kastler E, Ollanas R et al. 2011. Artificial urinary sphincter (AMS 800) implantation for women with intrinsic sphincter deficiency: a technique for insiders? BJU Int 107:1618-1626.
- [8] Peyronnet B, Capon G, et al. 2017. Robot-assisted artificial urinary sphincter implantation in female patients: a multi center study. Eur Urol Suppl. 16:e1496.
- [9] Scott FB, Timm GW et al. 1974. Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic urinary sphincter. J Urol 112:75-80.
- [10] Furlow WL. 1981. Implantation of a new semiautomatic artificial genitourinary sphincter: experience with primary activation and deactivation in 47 patients. J Urol 126:741-744.

Verfasser: Dr. med. M. Addali

Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, EBU Certified Training and Sub-speciality Centre, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Möllenweg 22, 48599 Gronau.



Abb. 5: Bestimmung der Manschettengröße.

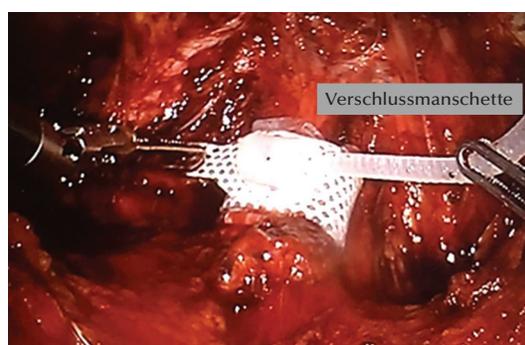


Abb. 6: Positionierung der Manschette.

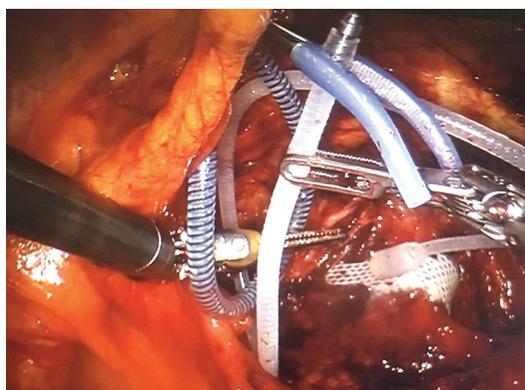


Abb. 7: Platzierung von Ballon in cavum Retzii.

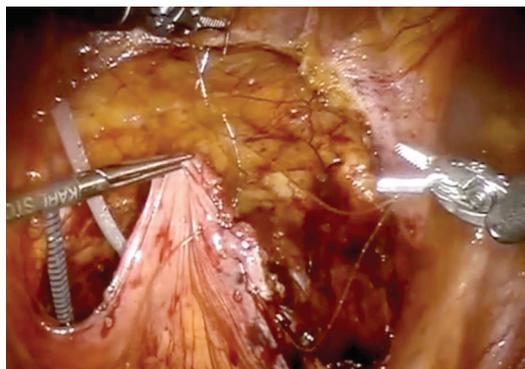


Abb. 8: Fortlaufende Peritonealnaht.

Pelvic Floor-Sonographie

Ein neues Ultraschallkonzept in der Urogynäkologie

Zur urogynäkologischen Diagnostik gehören neben der eingehenden Anamnese die urogynäkologische Untersuchung, Funktionstests mit voller Blase wie z.B. der Hustentest, eine funktionelle Überprüfung des Harnröhrenverschlussmechanismus und der Blasenfunktion in Form einer urodynamischen Messung sowie die morphologische Abklärung der bindegewebigen und muskulären Veränderungen des kleinen Beckens mithilfe eines bildgebenden Verfahrens.

Die Sonographie des unteren Harntraktes hat sich in der urogynäkologischen Diagnostik als einfaches, schnelles und reproduzierbares, dynamisches Verfahren etabliert (Harms et al. 2007; Masata et al 2006; Skala et al. 2004; Tunn et al 2005; Viereck et al. 2005; Bader et al. 2004). Das ermöglicht uns die so genannte Pelvic Floor-Sonographie (PFS).

Die PF-Sonografie stellt ein neues Ultraschallkonzept dar, in dem Introitus-/Vaginal-/Endoanal-/ und die Abdominalsonographie in einem Untersuchungsgang sowohl in der 2D- als auch 3D-Technik kombiniert werden können (Tunn et al. 2014).

Im Gegensatz zu den bereits etablierten sonographischen Standardverfahren wie Perineal- und Introitus-Sonographie können mit der PF-Sonografie die Kom-

partimente des Beckenbodens mit zweidimensionalen Technik in real time d.h. in bester Qualität in drei möglichen Ebenen: sagittal, frontal und axial dargestellt werden.

Die PF-Sonographie wird ähnlich wie eine bimanuelle gynäkologische Untersuchung auf einem Untersuchungsstuhl durchgeführt. Sie unterteilt sich in zwei folgende Untersuchungsschritte:

1. Pelvic Floor-Sonographie transabdominal (PFS-TA):

Mit einem Curved-Array-Scanner können am besten Defekte des vorderen Kompartiments im Level II erfasst und zusammen mit dem klinischen Untersuchungsbefund analysiert und verglichen werden.

2. Pelvic Floor-Sonographie transvaginal (PFS-TV):

Mit dem Vaginalscanner können alle drei Kompartimente dargestellt und beurteilt werden.

Die präoperative vaginale PF-Sonographie (PFS-TV)

Eine PF-Sonographie spielt eine wesentliche Rolle, um mögliche Risikofaktoren bereits vor dem Eingriff zu erkennen. In Sagittalebene wird zuerst die Harnröhrenlänge bei einer möglichst standardisierten Blasenfüllung von ca. 300 ml ausgemessen. Ein solches Vorgehen berücksichtigt leider nicht die individuell vorhandene anatomische Variation der Urethralänge (Wlzlak et al. 2016).

Um eine optimale und tatsächlich bei jeder Patientin die gleiche Lage des Bandes zu gewährleisten, empfehlen wir bei der TVT-Bandeinlage die sog. „1/3-Regel“ (1/3 der sonographischen Urethralänge entspricht dem Inzisionsbeginn vom Meatus urethrae externus) und bei der Implantation eines TOT-Bandes die „1/2-Regel“ anzuwenden.

So platzierte Bänder liegen in Ruhe immer im mittleren Drittel der sonographisch gemessenen Urethralänge. Während Val-

salva-Manöver können die Bänder, aufgrund geringer kranio-ventralen Verschiebung, seine gewünschte Wirkung in der „high pressure zone“ entfalten und die Harnröhre suffizient stabilisieren. Unsere Untersuchungen zeigen, dass diese Lage der Bänder zu deutlich besseren Operationsergebnissen führt (Kociszewski et al. 2012; Viereck et al. 2016).

Enorm wichtig bei der Wahl einer passenden Schlinge ist die Kenntnis der Urethrabeweglichkeit. Je geringer die Mobilität der Urethra ist, desto präziser muss ein Band gelegt werden. Eine starre Urethra stellt eine Kontraindikation für ein Band dar, da in diesem Fall ein sehr hohes Risiko besteht, dass die Harnröhre bei einer Belastung nicht in Kontakt mit der Vaginalschlinge tritt und auf diese Weise keine Kontinenz über eine transiente Kompression erzielt werden kann.

Eine hypermobile Urethra stellt ebenfalls einen Risikofaktor für die Implantation einer Schlinge dar. In diesem Fall ist das Risiko für ein urethrales Kinking über dem Band und eine postoperative Blasenentleerungsstörung deutlich erhöht. Als eine sinnvolle Alternative wäre in solchen Fällen eine Kolposuspension zu diskutieren.

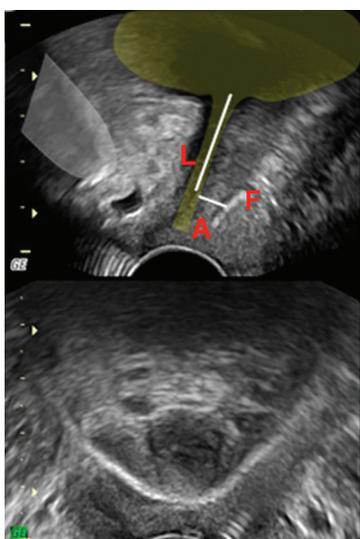
Die postoperative vaginale PF-Sonographie (PFS-TV)

Die postoperative PF-Sonografie bietet die ideale Voraussetzung nach eingebrachten spannungsfreien Vaginalschlingen und/oder Netzen die Platzierung und Funktion des Implantates zu überprüfen (Duckett et al. 2010, Kociszewski et al. 2010, Chantarasorn et al. 2011, Flock et al. 2011, Kociszewski et al. 2012).

Kriterien und Normwerte in der Beurteilung einer orthotopen, spannungsfreien Vaginalschlinge

A. In Sagittalebene haben wir drei Kriterien (Abb.):

1. Die Lage (L) des Bandes im Verhältnis zur Länge der Harnröhre in Ruhe: Idea-



Lage (L)
des Bandes

Abstand (A)
des Bandes

Form (F)
des Bandes

Symmetrie
des Bandes

lerweise befindet sich eine retropubische Schlinge am Übergang des unterem zum mittleren Drittel der Harnröhrenlänge (TOT mittig unter der Harnröhre). Ist diese Lage gewährleistet, kann die Schlinge in der Belastungssituation unter die Mitte der Harnröhre gleiten und auf diese Weise optimal auf Höhe der sog. „high pressure zone“ die Harnröhre suffizient unterstützen (Kociszewski et al. 2003, Fabian et al. 2015, Kociszewski et al. 2017)

2. Der Abstand (A) des Bandes zum Harnröhre: Ein optimaler Abstand einer Schlinge zur Harnröhre beträgt 3-5 mm. Liegt die Schlinge näher, kann der Urinfluss und die Blasenentleerung behindert sein und das Risiko von de novo OAB steigt. Liegt die Schlinge von der Harnröhre zu weit entfernt, kann es infolge insuffizienter Stabilisierung der Harnröhre zu persistierender Harninkontinenz kommen (Kociszewski et al. 2003, Fabian et al. 2015, Kociszewski et al. 2017).

3. Die Form (F) des Bandes: Idealerweise liegt eine Schlinge parallel zur Harnröhre, glatt ausgestreckt ohne hufeisenförmige Beugung in Ruhe. In der Belastungssituation verändert sie kurzfristig ihre Form im Sinne des Aufbrauchs der Elastizitätsreserve des Implantates, was für eine gute „Tape Funktionalität“ spricht (Kociszewski et al. 2008).

B. In Frontal- oder Axial-Ebene haben wir ein viertes Kriterium:

4. Die Symmetrie (S) des Bandes: Ohne seitliche Berührung oder Imprimierung der Harnröhre.

Die beste Voraussetzung für ein optimal arbeitendes Band ist neben den bereits oben genannten drei Faktoren eine symmetrische Lage. In der Axialebene ist der Bezug der Bandschenkel seitlich zur Harnröhre im Querschnitt darstellbar. Eine asymmetrische Lage mit seitlicher Berührung der Harnröhre verschlechtert die mögliche Funktion des Bandes und kann durch Irritationen der Harnröhre zu de novo OAB, Dysurie oder Blasenentleerungsstörungen führen (Kociszewski et al. 2015).

Das Komplikationsmanagement sollte immer darauf basieren mit minimalem operativem Aufwand den maximalen Nutzen zu erzielen.

Bei der postoperativ am häufigsten aufgetretenen Komplikation wie die Blasenentleerungsstörung oder Drangbeschwerden (Kuuva et al. 2002, Reich et al. 2011, Yang et al. 2012, Serati et al. 2012, Fabian et al. 2014) stellt sich die entscheidende Frage, ob diese von einer Fehlposition des Bandes herrührt, oder ob andere Gründe für diese Situation verantwortlich sind. Bei orthotoper Position des Bandes kann eine Cystitis verantwortlich sein, eine postoperative Schwellung des operierten Gebietes, ein Hämatom welches die Harnröhre imprimiert oder auch ein Fehlverhalten bei Miktio: Ein ungünstig eingeübtes Pressen bei Miktio kann nach Bandeinlage zu einem Quetschharnphänomen führen.

Bei Fehlposition des Bandes (dystope Position) gilt als erstes durch die Lagebestimmung des Bandes zu klären, ob das Band gerettet werden kann.

Besonders wichtig erscheint uns deswegen in den ersten postoperativen Tagen jedes Band sonographisch zu beurteilen, denn in einem Zeitraum von bis zu sieben Tagen (sogenannte **Frühkomplikationen**) lassen sich die notwendigen Korrekturen teilweise noch vornehmen und das Band kann in den meisten Fällen noch erhalten bleiben (Rautenberg et al. 2013, Kociszewski et al. 2015).

Bei einer guten Lage aber zu geringem Abstand des Bandes zu Urethra (Abstand des Bandes zu Urethra <3 mm) lässt sich die Schlinge bis zu sieben Tage postoperativ problemlos lockern.

Die gesamte Breite eines Bandes sollte dabei möglichst hoch para-urethral mit einer Overholt / Pean-Klemme gefasst werden (Rautenberg et al. 2013).

Bei Fehlpositionen, die zu einem späteren Zeitpunkt auftreten, sprechen wir von sog. **Spätkomplikationen**, die häufiger in der Therapieempfehlung münden, das Band zunächst zu entfernen, um nach erfolgter Abheilung evtl. ein neues Band implantieren zu können (Viereck et al. 2013, Fabian et al. 2015, Kociszewski et al. 2016).

Eine Ausnahme stellt hier ein sogenanntes „Tethered tape“ dar. Häufig infolge von vaginaler Atrophie verwächst ein Band langsam mit der Vaginafascie. Das führt zum klinischen Bild des sekundären „Tethered

Dr. med.
Andrzej Kuszka,
Ev. Krankenhaus
Hagen-Haspe



Dr. med. dr. habil.
Jacek Kociszewski,
Ev. Krankenhaus
Hagen-Haspe



Tape“. Das mit der Scheide verklebtes Band kann beim Wechsel der Körperlage, zunächst beim Aufstehen, zur Eröffnung der Harnröhre mit konsekutivem Urinverlust führen. Eine entsprechende Lösung des Bandes aus der vaginalen Adhäsion beseitigt sofort das Problem beim Erhalt der Schlinge (Kociszewski et al. 2014).

Zusammenfassung

Die Pelvic Floor-Sonographie (**PF-Sonographie**) als neues Ultraschallkonzept erweitert das Spektrum der vollständigen urogynäkologischen Funktionsdiagnostik.

Die PF-Sonographie ist ein einfaches, schnelles, reproduzierbares und dynamisches bildgebendes Dokumentationsverfahren.

Die **präoperative PF-Sonographie** hilft bei der Ausarbeitung eines konservativen Therapieschemas ebenso wie bei der Erkennung von Risikofaktoren einer Operation.

Die **postoperative PF-Sonographie** dient der Kontrolle und ggf. Korrektur der eigenen OP-Technik, hilft bei der Diagnostik postoperativer Komplikationen und Planung eines spezifischen Komplikationsmanagements. ◀

(Literatur bei Verfassern)

Verfasser:

Dr. med. Andrzej Kuszka und
Dr. med. dr. habil. Jacek Kociszewski,
Frauenklinik - Urogynäkologie, Ev. Krankenhaus
Hagen-Haspe, Brusebrinkstr. 20, 58135 Hagen-
Haspe, E-Mail: kuszka@evk-haspe.de

Sakrale Neuromodulation in der Urologie



Dr. med.
Stephanie C. Knüpfer
(Kiel)

Weltweit leiden Millionen von Menschen an Blasenfunktionsstörungen, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten oft erheblich beeinträchtigen.

Die sakrale Neuromodulation (SNM) ist mittlerweile ein gut etabliertes Behandlungsverfahren für die therapierefraktäre überaktive Blase (overactive bladder syndrome, OAB) und die chronische nicht mechanisch/anatomisch bedingte Blasenentleerungsstörung [1-5] und zu einem wichtigen Bestandteil des urologischen Armentariums geworden.

Die klassischen Indikationen für eine SNM sind die therapierefraktäre OAB und die chronische nicht mechanisch/anatomisch bedingte Blasenentleerungsstörung bei Patienten ohne neurologische Erkrankung. Aktuelle Studien zeigen aber, dass auch neurologische Patienten mit therapierefraktären Blasenfunktionsstörungen von diesem Therapieverfahren zu profitieren scheinen [6]. Allerdings liegen von dieser Population noch keine Daten von randomisierten Studien vor [7] und es ist unklar, welche Typen der neurogenen Blasenfunktionsstörungen am besten auf die SNM ansprechen.

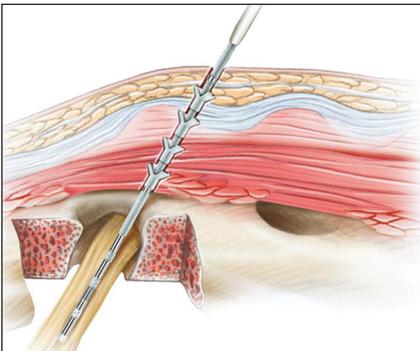


Abb. 1: Nach Austesten der optimalsten sensomotorischen Antwort wird die Elektrode ein- oder beidseitig ins Sakralforamen S3 und/oder S4 implantiert. Eine Art Widerhaken minimiert das Dislokationsrisiko. Im Englischen wird diese Elektrode deshalb „tined lead“ genannt (Bild: Aus [13] mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons).

Technik der SNM

Die SNM ist ein komplett reversibles minimal-invasives zwei-Schritt-Verfahren. Vor Implantation des Neuromodulators muss getestet werden, ob die Patienten auf diese Therapieform ansprechen. Im ersten

Schritt werden die Sakralforamina S3 und/oder S4 mit einer Foramen-nadel punktiert. Unter elektrischer Stimulation wird die optimalste sensomotorische Antwort ausgetestet. Im Anschluss werden die Foramen-nadeln entfernt und die Elektrode (Abb. 1) wird ein- oder beidseitig in Seldinger-Technik implantiert, perkutan ausgeleitet und mit einem externen Impulsgeber konnektiert. In einer mehr-wöchigen Testphase unter elektrischer Stimulation wird die Blasenfunktion beurteilt. In dieser Zeit führen die Patienten ein Blasentagebuch mit Angaben der Trinkmenge, Miktionsvolumina, Restharnvolumina, Harndranggefühl, Inkontinenzepisoden und Einlagenverbrauch. Ist die Testphase erfolgreich, wird in einem zweiten Schritt der Neuromodulator subkutan gluteal (oder seltener unter die Bauchdecke) implantiert (Abb. 2).

Patienten-Selektion

Eine sorgfältige Patienten-Selektion ist für eine erfolgreiche SNM entscheidend. Patienten mit therapierefraktärer OAB (d.h. ungenügendes Ansprechen auf Änderungen des Lebensstiles, Blasentraining, Pharmakotherapie mit mindestens zwei Antimuskarinika) und chronischer nicht mechanisch/anatomisch bedingter Blasenentleerungsstörung sind Kandidaten für eine SNM.

Patienten mit akutem Harnwegsinfekt, anatomischer Low-Compliance-Harnblase, malignen Tumoren des Harntraktes und rasch progredienter neurologischer Grunderkrankung [8] sollten nicht einer SNM zugeführt werden.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus der SNM ist bis heute nicht abschließend geklärt, doch afferente Bahnen scheinen eine zentrale Rolle zu

spielen. Über die Stimulation peripherer Afferenzen kann sowohl die Speicher- als auch die Entleerungsphase positiv beeinflusst werden, wobei angenommen wird, dass die SNM via afferente Bahnen Rückenmarkreflexe und Gehirnzentren moduliert [5].

Es wird postuliert, dass bei Patienten mit OAB die SNM den Detrusor inhibiert, ohne den urethralen Widerstand oder die Detrusorkontraktilität während der Entleerungsphase zu beeinflussen [9]. Bei Patienten mit chronischer nicht mechanisch/anatomisch bedingter Blasenentleerungsstörung scheint die SNM durch Änderung der Gehirnaktivität auf die Blasenfunktion zu wirken [10].

Bei Patienten mit kompletter Querschnittlähmung wurde durch eine frühe SNM im spinalen Schock die Entwicklung eines überaktiven Detrusors und einer Urininkontinenz verhindert, was auf eine Modulation direkt auf Rückenmarkebene hindeuten könnte [11].

Wirksamkeit

Brazzelli et al. [1], Herbison et al. [2], Siddiqui et al. [12] evaluierten 8-34 Studien und fanden eine Erfolgsrate von 52-80% unter Testphase der eingeschlossenen Patienten mit OAB und Dranginkontinenz sowie 46-80% der eingeschlossenen Patienten unter permanenter SNM. Kessler et al. [6] fokussierten sich auf Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen. Es wurden 26 Studien analysiert und die Daten in einer Metaanalyse gepoolt. Die gepoolte Erfolgsrate der Testphase betrug 68% (95% credibility interval (CRI) 50-85%) und der permanenten SNM 92% (95% CRI 81-98%).

Nebenwirkungen

Unter Berücksichtigung aller vier systematischen Übersichtsarbei-

ten [1, 2, 6, 12] waren Schmerzen im Bereich des Neuromodulators (5–25%), Elektrodendislokation (7–16%) und Infekte (5–11%) die häufigsten Nebenwirkungen. Eine chirurgische Re-Intervention war bei 3–33% der Patienten nötig.

Besonderes Patienten mit implantiertem Neuromodulationssystem sind nicht eingeschränkt in ihren Alltagsaktivitäten und auch Sport oder Saunabesuche sind problemlos möglich.

Bei bestimmten Untersuchungen ist Vorsicht geboten, so sollte z.B. auf eine Magnetresonanztomographie (MRT) möglichst verzichtet werden. Die Gefährlosigkeit der SNM während der Schwangerschaft ist bislang nicht bewiesen, so dass sich ein Ausschalten des Neuromodulators empfiehlt. ◀

Verfasserin: Dr. med. Stephanie C. Knüpfer Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Arnold-Heller-Strasse 3, 24105 Kiel.

Literatur:

- [1] Brazzelli M, Murray A, Fraser C, 2006. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *J Urol* 175(3 Pt 1):835-841.
- [2] Herbison GP, Arnold EP, 2009. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004202.
- [3] Kessler TM, Buchser E, Meyer S, et al. 2007. Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunction: results of a nationwide registry in Switzerland. *Eur Urol* 51:1357-1363.
- [4] van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, et al. 2007. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol* 178: 2029-2034.
- [5] Kessler TM, Fowler CJ, 2008. Sacral neuromodulation for urinary retention. *Nat Clin Pract Urol* 5:657-666.
- [6] Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, et al. 2010. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 58:865-874.
- [7] Knüpfer SC, Liechti MD, Mordasini L, et al. 2014. Protocol for a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial investigating sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BMC Urol* 14:65.
- [8] Kessler TM, Maric A, Mordasini L, et al. 2014. Urologists' referral attitude for sacral neuromodulation for treating refractory idiopathic overactive bladder syndrome: discrete choice experiment. *Neurourol Urodyn* 33:1240-1246.
- [9] Groen J, Ruud Bosch JL, van Mastrigt R, 2006. Sacral neuromodulation in women with idiopathic detrusor overactivity incontinence: decreased overactivity but unchanged bladder contraction strength and urethral resistance during voiding. *J Urol* 175(3 Pt 1):1005-1009; discussion 1009.
- [10] Dasgupta R, Critchley HD, Dolan RJ, Fowler CJ, 2005. Changes in brain activity following sacral neuromodulation for urinary retention. *J Urol* 174:2268-2272.
- [11] Sievert KD, Amend B, Gakis G, et al. 2010. Early sacral neuromodulation prevents urinary incontinence after complete spinal cord injury. *Ann Neurol* 67:74-84.
- [12] Siddiqui NY, Wu JM, Amundsen CL, 2010. Efficacy and adverse events of sacral nerve stimulation for overactive bladder: A systematic review. *Neurourol Urodyn* 29 Suppl 1:18-23.
- [13] Wollner J, Hampel C, Kessler TM, 2012. Surgery Illustrated - surgical atlas sacral neuromodulation. *BJU Int* 110:146-159.

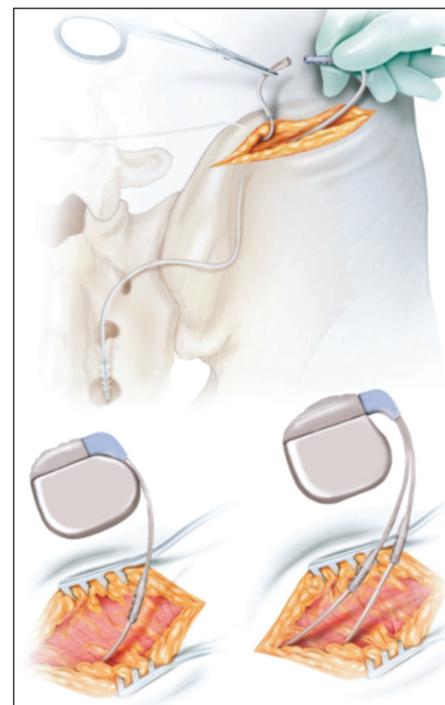


Abb. 2: Im Falle einer erfolgreichen Testphase wird die Verlängerung explantiert und der einem Herzschrittmacher gleichende Neuromodulator meist subkutan gluteal (seltener in die Bauchdecke) implantiert und mit der Elektrode / den Elektroden konnektiert (Bild: Aus [13], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons).

9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für roboterassistierte Urologie Live-roboterassistierte Chirurgie auf höchstem Niveau

Vom 23.-24. November 2017 fand in Bochum die 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für roboterassistierte Urologie (DGRU) statt. Der Kongress wurde gemeinsam mit dem Arbeitskreis Laparoskopie und roboterassistierte Chirurgie der DGU ausgerichtet. Der diesjährige Tagungspräsident PD Dr. med. Burkhard Ubrig (Bochum) hatte ein sehr vielseitiges und hochklassiges Programm für das Deutsche Roboterasistierte Urologie Symposium (DRUS) zusammengestellt. Die Teilnehmer – Ärzte und Pflegekräfte – hatten die Möglichkeit in vier OP-Sälen Operationen simultan zu verfolgen. Die Operationen

wurden in voller Länge übertragen und die Teilnehmer konnten sich jeweils über Headsets in die Moderation und kommentierte Live-Übertragung einwählen. Das Programm deckte die gesamte roboterassistierte Chirurgie ab.

Neben der roboterassistierten Chirurgie wurden auch minimal-invasive Verfahren aus der Endo-Urologie des oberen Harntrakts, der fokalen Therapie, Prostatakarzinomdiagnostik und transurethralen Operationen an Blase und Prostata von national führenden Urologen demonstriert. Impulsvorträge zu aktuellen urologischen Fragestellungen ergänzten das Programm.

Die roboterassistierte Chirurgie ist seit langem aus der Urologie nicht weg zu denken und stellt zweifelsfrei einen festen Bestandteil der modernen Chirurgie in der Urologie dar. Dies zeigt sich auch an den stetig wachsenden Teilnehmerzahlen des DRUS. Das diesjährige Symposium in Bochum besuchten ca. 300 Ärzte.

Das 10. Deutsche Roboterasistierte Urologie Symposium wird vom 29.-30.11. 2018 in Pforzheim stattfinden. Die Tagungspräsidenten im nächsten Jahr sind Dr. Volker Zimmermann und PD Dr. Sven Lahme.

Red. ◀



Vesiko-vaginale Fistel

Eine besondere urogynäkologische Herausforderung

In den Industrieländern sind vesiko-vaginale Fisteln selten und in der Regel Folge einer vorherigen operativen Komplikation. Sie können z.B. durch Verletzung der Blasenwand bei Hysterektomi-

en oder diversen uro-gynäkologischen Operationen entstehen. In den Entwicklungsländern, vor allem in Zentralafrika, sind vesiko-vaginale und andere urogenitale Fistel häufiger. Die häufigste Ursache ist eine verlängerte Geburt, bei der es zu Drucknekrosen der Scheiden- und Harnblasenwand kommen kann. Risikofaktoren sind eine schlechte medizinische Versorgung und ein junges Alter der Gebärenden. In Westafrika wird eine Inzidenz von 3-4 vesiko-vaginalen Fisteln pro 1.000 Geburten angegeben. Weltweit gibt es ca. fünf- bis sechshunderttausend bis zwei Millionen Frauen mit bisher nicht behandelten vesiko-vaginalen Fisteln. Auch Vergewaltigungen und Genitalverstümmelung können zu Fisteln führen.

Urogenitale Fisteln werden wie folgt eingeteilt:

- Uretero-vaginale Fistel – zwischen Harnleiter und Scheide
- Urethro-vaginale Fistel – zwischen Harnröhre und Scheide
- Vesiko-vaginale Fistel – zwischen Harnblase und Scheide
- Vesiko-uterine Fistel – zwischen Harnblase und Gebärmutter
- Ureterektomie bzw. ektoper Harnleiter (angeborener Harnleiterfehlbildung mit vaginaler Mündung).

Diagnostik

Zur sicheren Differenzierung kann eine vaginale Spekulumeinstellung nach intravesikaler Methylenblau-Instillation, ein Pad-Test sowie eine Introitus- (Pelvic-Floor-)Sonographie durchgeführt werden. Das Zystogramm dient als das bildgebende Verfahren der Wahl zur Darstellung der Lage und des Verlaufs des Fistelgangs, wobei ein intravenöses Urogramm (IVP) oder ein retrogra-

des Urogramm ergänzend zum Ausschluss einer uretero-vaginalen Fistel eingesetzt werden können. Eine Magnetresonanztomographie des Beckens liefert genaue Informationen bezüglich der Lokalisation, der Größe und der Konfiguration der Fistel sowie über das Vorhandensein anatomischer Anomalien. Eine diagnostische Urethrozystoskopie kann zur Lokalisierung der Fistel beitragen und andere Pathologien der Harnblase detektieren bzw. ausschließen.

Therapie

Zur Therapie von vesiko-vaginalen Fisteln werden in der Literatur sowohl konservative als auch operative Strategien beschrieben. Durch eine Harnableitung der Harnblase über einen transurethralen Katheter für 4-8 Wochen unter antibiotischer Abdeckung wird in ca. 5% der Fälle ein Spontanverschluss der Fistel berichtet. Ein konservativer Therapieversuch sollte nur kurzzeitig nach dem Trauma eingesetzt werden. Bei postmenopausalen Frauen ist eine präoperative Östrogensubstitution sinnvoll, um die Vaskularisation und den Turgor der vaginalen Wand zu verbessern.

Die Therapie der Wahl bei späterer Diagnose oder bei großen Fisteln ist eine operative Versorgung. Zum operativen Fistelverschluss werden je nach Lokalisation und Verlauf des Fistelgangs transvaginale oder transabdominale Zugangswege beschrieben. Goldstandard ist die Exzision des gesamten Fistelgangs von der Blasenschleimhaut bis zur Scheide und der separate Verschluss der betroffenen Organe.

Auch im Fall einer frühen Diagnose nach Sectio bzw. Trauma kann eine operative Therapie eingesetzt werden,

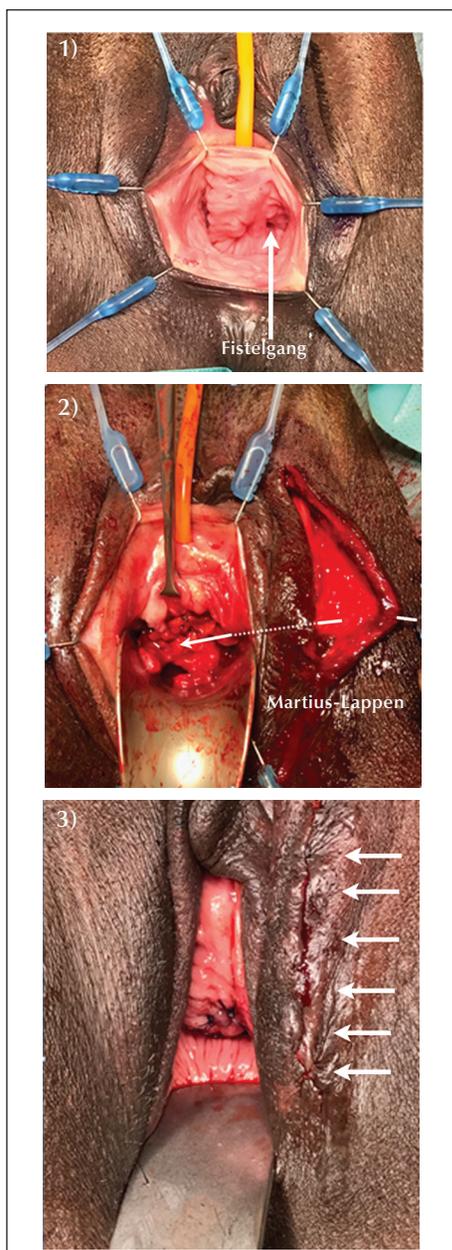


Abb. 1-3: Martius-Fettlappen (Urethro-vaginale Fistelverschluss nach gynäkologischer Voroperation).

aufgrund der zunächst inflammatorischen Verhältnisse des Gewebes wird in der Literatur zusammengefasst eine verzögerte operative Korrektur nach einer Abheilungsphase von etwa drei Monaten als Therapie der Wahl empfohlen.

Hauptkomplikation nach operativer Korrektur ist ein Fistelrezidiv. Die Interposition von vitalem Gewebe zwischen Blase und Vagina sollte bei großen Fisteln, sklerotischem Randgewebe oder Rezidiven großzügig gestellt werden. Das Rezidivrisiko wird durch eine Gewebeinterposition mittels Martius-Lappen, Gracilis-Muskel oder Omentum majus minimiert.

Der Martius-Fettlappen ist der am einfachsten zur Verfügung stehende Interpositions-lappen beim transvaginalen Fistelverschluss. Dieser Lappen kann durch eine vertikale Inzision über einer der großen Schamlippen und durch die Exposition des tiefen labialen Fettgewebes präpariert werden. Der Fettlappen wird unter Erhalt der pudendalen Gefäßversorgung von anterior zunächst mobilisiert, dann wird teils stumpf, teils scharf ein Tunnel von den großen Labia bis zur Vagina gebildet, durch den der gestielte Fettlappen zur Fistel verlagert werden kann. Nach Fixierung des Fettlappens zwischen Blasen- und Vaginalwand kann die Vaginalwand verschlossen werden (**Abb. 1-3**). Ein Martius-Interpositions-lappen ist auch für Patientinnen mit Fisteln, die den Blasenhalsh involvieren sowie für reine Urethrovaginalfistel geeignet. Der transvaginale Zugang hat verschiedene Vorteile: Reduzierte postoperative Schmerzsymptomatik, schnellere postoperative Rekonvaleszenz und verkürzte Hospitalisation.

Der roboterassistierte laparoskopische vesiko-vaginale Fistelverschluss

Die roboterassistierte Operationstechnik bietet eine hervor-

ragende Visualisierung in Kombination mit einer hohen Präzision und deutlich erleichterter Nahttechnik und erscheint damit prinzipiell wie geschaffen für eine Vielzahl an urogynäkologisch-rekonstruktiven Eingriffen. Die zukünftige Weiterentwicklung der roboterassistierten Technik hin zu noch kleineren Instrumenten (und Linsensystemen) bis hin zu Single-Port-Zugangssystemen birgt reichliches Potential für eine Ausweitung der Technik.

Je nach Vorerkrankung und genauer Lokalisation der Fistel kann auch minimalinvasiv der sogenannte Davinci-Fistelverschluss durchgeführt werden. Oft steht nach einer Voroperation oder einer Radiatio nur vernarbt und wenig gut vaskularisiertes Gewebe zur Verfügung, so dass zusätzlich körpereigenes Gewebe zum Fistelverschluss verlagert werden muss. Dazu kann nach dem Ausschneiden des Fistelgangs zwischen Blase und Vagina ein Peritoneal-Flap oder Omentum majus Lappen eingelegt werden.

Im klinischen Alltag stellt die kontinuierlichen Anwendung der roboterassistierten urogynäkologischen Chirurgie auch eine wirtschaftliche Herausforderung dar, da keine zusätzlichen DRG-Einnahmen generiert werden können. Die Anwendung ist allerdings einfach und sicher durchzuführen. Komplikationen wie Darmläsion oder Ureterverletzungen wurden in der Literatur nur selten berichtet.

Fazit für die Praxis

Der therapeutische Goldstandard der vesiko-vaginalen Fistel ist die operative Sanierung mittels Fistel-exzision und ggf. Martius-Lappen Interposition bei komplizierten Fisteln. Bei früh diagnostizierten Fisteln kann ein konservativer Heilungsversuch diskutiert werden.

Für eine erfolgreiche operative Korrektur ist eine exakte diagnostische Abklärung sowie eine individuelle, zeitlich abgestimmte chi-

urgische Technik, die sich an den grundlegenden chirurgischen Prinzipien der Fistelchirurgie orientiert, notwendig. Die Heilungschancen hängen von der Ursache der Fistelbildung ab. In der Literatur werden allerdings Heilungsraten bei ansonsten gesunden Patientinnen von 80-95% beschrieben. Der roboterassistierte laparoskopische Verschluss einer hohen vesiko-vaginalen Fistel ohne Ureter-Beteiligung kann zuverlässig analog zur offenen Technik durchgeführt werden. Das Verfahren kombiniert die Sicherheit des abdominalen Zugangs mit den Vorteilen der minimal-invasiven Chirurgie.

(Literatur bei Verfassern)

Verfasser: Prof. Dr. med. Vahudin Zugor, Dr. med. Markus Grabbert, Leonidas Karapanos, Universitätsklinikum Köln



Prof. 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



FISTULA e.v.
Hilfe für geburtsverletzte
Frauen in Äthiopien

Im Fistula Hospital in Äthiopien werden Frauen behandelt, die bei der Geburt schwerste innere Verletzungen erlitten haben. Das Krankenhaus ist ganz auf die Behandlung von Blasen-Scheiden-Fisteln spezialisiert.

Jedes Jahr erleiden etwa 100.000 Frauen in Entwicklungsländern solche Verletzungen und leiden unter schwerster Inkontinenz. Nur eine Operation ermöglicht es ihnen wieder ein menschenwürdiges Leben führen zu können. Ohne Hilfe wären die Frauen für den Rest ihres Lebens stigmatisiert.

Fistula e.V. ist ein gemeinnütziger Verein mit Sitz in Deutschland und sammelt Spenden für das Fistula-Krankenhaus. Mehr Informationen unter www.fistula.de

Spermatogenese beim Mann

Entschlüsselung der Genexpressionsprofile einzelner Keimzell-Subtypen

Mit der Fähigkeit, Genexpressionsprofile den verschiedenen Keimzell-Subtypen zuordnen zu können, erschließen sich neue Einsichten zu einem tieferen Verständnis der molekularen Kontrolle des Spermatogenese-Prozesses beim Mann.

Die Profile können zukünftig dazu dienen, durch Vergleiche mit Transkriptom-Daten von Patienten mit arretierter Spermatogenese die molekularen Ursachen der Azospermiefaktoren zu enträtseln.

Bisherige Erkenntnisse über die molekulare Kontrolle der Spermatogenese beim Mann basieren im Wesentlichen auf der Extrapolation von Daten, die in Studien mit Mäusen gewonnen wurden. Das berücksichtigt allerdings nicht, dass die Keimzellendifferenzierung bei der Produktion funktionaler Spermatozoen speziesspezifischen Regulierungsmechanismen unterliegen kann. Im Spermatogenese-Prozess – mitotische Teilungen der Spermatogonien Typ A und Typ B, Meiose I und II, Differenzierung und Umbau der Chromatinstruktur – lassen sich bestimmte Keimzell-Subtypen anhand ihres mikroskopischen Erscheinungsbildes identifizieren. Deren Isolierung und die Entschlüsselung Zelltyp-spezifischer Transkriptomuster verschafft Einblicke in die zugrundeliegenden molekularen Prozesse und hilft, die Pathobiologie der Spermatogenesestörung und Infertilität zu verstehen. Denn in jeder Spermatogenese-Phase können fehlgesteuerte molekulare Regulationsprozesse zu defekter Samenzellbildung führen. Durch kombinierte Anwendung der Laser-Capture-Mikrodissektion (LCM) und der Next-Generation-Sequenzierung (NGS)-Technologien gelang eine erste detaillierte Analyse der Genexpressionsmuster spermatogener Zellen aus menschlichem Gewebe.

Trotz enger Nachbarschaft der heterogenen Keimzell-Subtypen im Hoden ließen sich mit LCM gezielt einzelne Zelltypen isolieren und eine Kontaminierung mit angrenzenden Zellen, die möglicherweise in einem unterschiedlichen Entwicklungsstadium sind, minimieren. Aus fixiertem humanem Hodengewebe wurden damit Pools von jeweils 500 spezifischen Zellen gewonnen. Nach RNA-Isolierung und Amplifikation wurden mittels NGS Subtyp-spezifische Transkriptom-Profile er-

stellt. Diese Analysen der sukzessiven Keimzell-Subtypen enthüllen die Transkriptionsdynamik von mehr als 4000 Genen.

Es gelang sechs charakteristische Keimzell-Subtypen auseinanderzuhalten und zu isolieren. Die prämeiotische Phase war mit A_{dark}- und A_{pale}-Spermatogonien vertreten. Für die längste Phase der Meiose – die Prophase – wurden drei Spermatozyt-Subtypen ausgewählt: Leptotän/Zygotän (L/Z), frühes Pachytän und spätes Pachytän. Die postmeiotische Phase repräsentieren runde Spermatisiden.

Die A_{dark}- und A_{pale}-Spermatogonien weisen deutliche Ähnlichkeiten ihrer Transkriptomuster auf. Das lässt erkennen, dass das Umschalten der Zelle aus einem ruhenden in einen aktiven Zustand nicht auf transkriptioneller Ebene kontrolliert wird. Es zeigt sich ferner, dass zahlreiche Transkripte, deren Proteinprodukte bekanntermaßen in späteren Phasen benötigt werden, bereits in Spermatogonien vorkommen.

Die Analyse der zwischen Keimzell-Subtypen differentiell exprimierten Gene zeigt, dass Genexpressionsveränderungen überwiegend im Rahmen dreier Schritte auftreten: Initiation der Meiose (A_{pale}-Spermatogonien zu Leptotän/Zygotän-Spermatozyten), homologe Chromo-

som-Synapsis (Leptotän/Zygotän zu frühen Pachytän-Spermatozyten) und der Beginn der Spermiogenese (späte Pachytän-Spermatozyten zu runden Spermatisiden). Eine K-Means-Clusteranalyse aller differentiell exprimierten Gene bei aufeinanderfolgenden Entwicklungsschritten während der Spermatogenese offenbarte vier hauptsächliche Genexpressionscluster.

Des Weiteren wurde eine signifikante Zelltyp-spezifische Expression posttranskriptioneller Regulatoren nachgewiesen. Darunter waren 110 RNA-bindende Proteine. Ihre Rolle als posttranskriptionelle Regulatoren während der Spermatogenese war nur bei zwölf von ihnen bereits bekannt. Von weiteren 23 Genen war zwar bekannt, dass sie im Hoden exprimiert werden, doch ohne Kenntnis der posttranskriptionellen Regulationsfunktion.

Ferner wurden 137 lange, nicht-kodierende RNAs vorgefunden, die während der Spermatogenese nach Zelltyp-spezifischem Muster differentiell exprimiert werden. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der posttranskriptionellen Genregulierung und der Umstrukturierung des Chromatins. Red. ◀

Jan SZ, Vormer TL, Jongejan A, et al. 2017. Unraveling transcriptome dynamics in human spermatogenesis. *Development* 144:3659-3673.

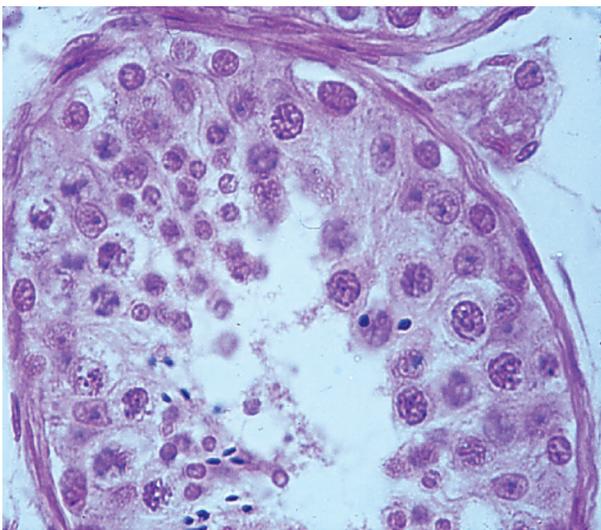


Abb.: Histologisches Querschnittspräparat des Tubulus seminiferus contortus beim Mann. Im Keimepithel treten Zellen in gleichartigen Reifungsstadien gruppenweise auf. Andererseits sind in einem Tubulusanschnitt oft nicht alle Stadien der Spermatogenese vertreten.

Kinderwunsch bei Azoospermie

Testikuläre Spermienextraktion und Risiko für Testosterondefizienz

Die in der Sterilitätstherapie etablierte testikuläre Spermienextraktion (TESE) ist für Männer mit Azoospermie die einzige Option, Vater eigener Kinder zu werden. Der Eingriff kann allerdings Komplikationen nach sich ziehen (Entzündung, Kalzifikationen, gestörter Blutfluss, Devaskularisierung). Ob kurz- und langfristig auch Symptome eines Testosteronmangels auftreten, haben niederländische Kliniker anhand einer systematischen Übersicht zu ermitteln versucht.

Eine TESE beeinflusst temporär die Hormonspiegel der betroffenen Männer. Es ist jedoch nicht klar, ob der Eingriff zu einer höheren Inzidenz hypogonadaler Symptome führt. Dieser Gesichtspunkt ist für eine umfassende Beratung wichtig.

Studien zu einem TESE-induzierten Hypogonadismus sind selten und weisen widersprüchliche Ergebnisse aus. Reproduktionsmediziner der Universität Amsterdam haben bei ihrer Literaturrecherche 1.525 Studien gescreent, 45 Volltextartikel gesichtet und 13 davon in die systematische Übersicht aufgenommen. Alle enthielten Angaben zum Testosteronspiegel, acht zum LH-Spiegel. Nur fünf Studien enthielten Angaben zu potenziellen Symptomen eines Testosterondefizits. Die Größe der Kohorten variierte zwischen 26 und 120 Teilnehmern. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen einem und 46 Monaten.

In einer einzigen Studie wurde die Inzidenz neu aufgetretener Erektionsprobleme berichtet. Sechs Monate nach dem

Eingriff waren 13 von 66 Patienten (20%) betroffen. Die Testosteronwerte waren um 17,4 nmol/l gesunken.

Vier andere Studien enthielten Details zur Hodengröße: In drei davon fand sich keine oder nur eine geringe (<2 ml) Abnahme, während in einer bei zwölf von 120 Männern (10 %) eine stärkere Volumenabnahme dokumentiert wurde. Diese ging jedoch nur bei zwei Männern mit reduzierten Testosteronspiegeln einher. Es fanden sich keine Studien, in denen andere Symptome eines Testosteronmangels beschrieben wurden wie etwa verminderte Libido, zunehmendes Körperfett, verminderte Muskelmasse und -kraft.

Die kurz- und langfristigen Auswirkungen auf den Testosteronspiegel unterschieden sich bei Patienten mit nicht-obstruktiver und obstruktiver Azoospermie (NOA/OA) im Vergleich mit Klinefelter-Patienten: Bei Letzteren wurden zu allen Kontrollpunkten signifikant verminderte Spiegel berichtet. Bei den NOA- und OA-Männern dagegen „erholten“ sich die

zwischenzeitlich signifikant verminderten Werte im Verlauf von neun bis zwölf Monaten und waren langfristig (>12 Monate) wieder normalisiert.

FAZIT: Bei NOA- und OA-Patienten bewirkt die TESE einen vorübergehenden Testosteronmangel, bei Klinefelter-Patienten mit per se niedrigeren Testosteronwerten einen langfristig verminderten Androgenspiegel. Es bleibt unklar, ob vermehrt Symptome eines Hypogonadismus induziert werden.

Kommentar:

Die Autoren betonen die eingeschränkte Aussagekraft ihrer Untersuchung, die beim Jahreskongress der ESHRE in Genf präsentiert wurde: Die Studien, die in die Analyse einbezogen wurden, stuften sie bezüglich der TESE-Techniken als sehr heterogen ein – multiple Biopsien versus mikrochirurgische Intervention. ◀

Eliveld J, et al. 2017. Incidence of symptoms associated with testosterone deficiency after TESE: a systematic review. Hum Reprod 2017; supp 1, i179 Poster 092

Hypogonadismus: Häufiger Diabetes und Hypertonie?

Die Ergebnisse der großen „20.000er-Testosteronstudie“ der Deutschen Gesellschaft für Mann und Gesundheit (DGMG) liegen vor: Bei acht Prozent der Untersuchten lag der Testosteronwert unter 2,5 µg/ml, über 23 % hatten Werte zwischen 2,5 bis 3,5 µg/ml. Beeinflussen derartige Defizite Herz-Kreislaufkrankungen, Hypertonie und/oder Diabetes mellitus sowie Übergewicht?

In einer bundesweiten Querschnittsstudie ließ die DGMG fünf Jahre lang (2012 – 2016) bei über 20.000 Männern im Alter zwischen 18 und 100 Jahren den Testosteronwert messen. Die Auswertung der Studie ergab, dass fast jeder 12. Mann (8 %) unter

erheblichem Testosteronmangel (<2,5 µg/ml) litt und beinahe jeder 4. Mann (23 %) im „Graubereich“ der Testosteronkonzentration (<3,5 µg) lag, in dem es bereits zu ersten unspezifischen Symptomen eines Hypogonadismus kommen kann. Vor allem litten diese Männer häufiger unter Hypertonie (+41 %) und/oder an einem Diabetes mellitus (+68 %) im Gegensatz zu Männern mit normalem Hormonwert. Auch hatten sie einen höheren BMI (29,5 kg/m² vs. 26,7 kg/m²) sowie einen größeren Bauchumfang (109,1 cm vs. 100,5 cm). Andererseits sinkt bekanntlich der Testosteronspiegel bei Übergewicht bzw. einer Zunahme des BMI. Das Mortalitätsrisiko (Gesamt-

Testosteron <2,5 µg/ml) ist für hypogonadale Männer mehr als doppelt so hoch. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen Testosteron und kardiovaskulären Risikofaktoren.

FAZIT: Bei entsprechenden Beschwerden, vor allem bei Diabetes mellitus, sollte auch der Testosteronspiegel gemessen werden. Nicht zu vergessen: Gewichts- und BMI-Reduktion sowie sportliche Betätigung heben den Testosteronspiegel an. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Pressekonferenz „Deutsche Testosteronstudie auf Weltniveau“ der Deutschen Gesellschaft für Mann und Gesundheit am 24.10.2017 in München.

Inwieweit kann die erektile Funktion allein mit Testosteron-Substitutionstherapie verbessert werden?

Prinzipiell kann anhand zahlreicher Studien, Metaanalysen und systematischen Reviews von einer eindeutigen Datenlage bezüglich hinreichender Nachweise der Besserung sexueller Symptome bei hypogonadalen Männern unter einer Testosteron-Substitutionstherapie ausgegangen werden. Nachdem aber die Diskussion über den sexuellen Benefit unter einer Testosterontherapie jüngst dennoch wieder entfachte, sahen sich ausgewiesene Andrologie-Experten veranlasst, darauf mit einer aktuellen Metaanalyse zu reagieren. Dabei diente der validierte International Index of Erectile Function (IIEF) einheitlich als Bewertungsmaßstab für die erektile und andere sexuelle Funktionen. Anhand von IIEF-Scores aus Placebo-kontrollierten, randomisierten klinischen Prüfungen wurde eine Metaanalyse zur Bewertung der Effekte einer Testosteronsubstitution auf die männliche Sexualfunktion angefertigt (Corona G, et al. 2017):

Eine ausgedehnte Internetabfrage nach einschlägigen Studien in verschiedenen Datenbanken ergab als Rohergebnis 284 Artikel aus den Jahren 2004 bis 2016. Vierzehn von ihnen wurden für die aktuelle Analyse als geeignet ausgewählt. Sie beinhalteten insgesamt 2.298 Teilnehmer und hatten ein mittleres Follow-up von 40,1 Wochen. In jeweils sechs Studien lag der Spiegel an Gesamttestosteron (TT) <8 nmol/l und <12 nmol/l.

EF-Komponente

Zur Beurteilung des Effektes einer Testosteron-Substitutionstherapie auf die erektile Funktion (EF) waren die auf sechs oder fünf Punkte verkürzten Versionen IIEF-EFD bzw.

IIEF-5 des ursprünglich 15 Punkte umfassenden IIEF angewandt worden. Die kombinierten Daten der IIEF-EFD- und IIEF-5-Scores ergaben für die Behandlung mit Testosteron gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der EF-Komponente ($p < 0,0001$).

Die Metaregressionsanalyse ergab für Studien mit einem höheren Anteil Diabetiker oder adipöser Männer im Studienkollektiv erniedrigte Effektivitätsraten für die Testosterontherapie. Das weist darauf hin, dass bei Männern mit leichter erektiler Dysfunktion (ED) der Ausgleich eines Testosterondefizits zur Behebung der Erektionschwäche ausreichend sein kann. Dagegen können zusätzliche Behandlungsmethoden wie die Gabe

eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors bei schwereren ED-Formen mit zugrundeliegenden Krankheiten angezeigt sein. Unabhängig von Anteil der Männer mit metabolischen Entgleisungen wirkte sich die Dauer der Behandlung positiv auf die EF aus (Abb.). Signifikante Effekte ergaben sich allerdings bereits nach dreimonatiger Testosteronbehandlung.

Bei Patienten mit stärker ausgeprägtem Hypogonadismus (TT <8 nmol/l) wurde abschließend ein stärkerer Anstieg des IIEF-EFD-Scores registriert als bei jenen mit moderaterem Testosteronmangel (TT <12 nmol/l; 2,95 vs. 1,47). Die Verbesserung der EF-Komponente war vom mittleren Alter der Männer, dem mittleren Testosteronspiegel und dem IIEF-Score zu Baseline unabhängig.

Andere Sexualfunktionen

Bewertungen der Subdomänen Libido, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und allgemeine sexuelle Zufriedenheit anhand des IIEF-Scores ergaben bei Männern mit Testosterontherapie anders als jenen mit Placebo-Gabe ebenfalls signifikante Verbesserungen im IIEF-Score. *Red.* ◀

Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, et al. 2017. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on International Index of Erectile Function scores. Eur Urol doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.032. [Epub ahead of print].

Bei hypogonadalen Männern führt die Substitution mit Testosteron – am Anstieg des IIEF-Scores ablesbar – zur Verbesserung der erektilen Funktion und anderer Sexualparameter. Sexuelle Dysfunktion kann somit als kennzeichnender Parameter für Testosteronmangel berücksichtigt werden. Mit dem Ausgleich eines Testosterondefizits alleine lässt sich milde erektile Dysfunktion zufriedenstellend behandeln, während bei schwererer Ausprägung zusätzliche Therapieformen wie etwa die Einnahme eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors zweckmäßig ist.

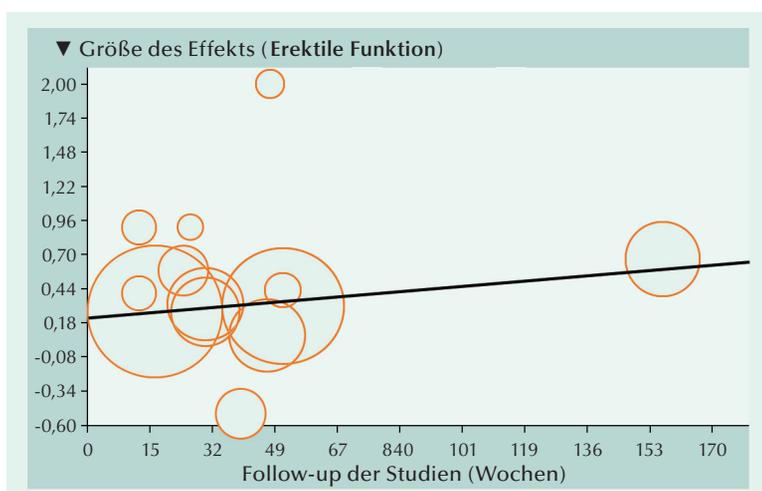


Abb.: Der positive Effekt einer Testosteronsubstitution auf die erektile Funktion nahm mit längerer Studiendauer zu. Die Kreisdimensionen veranschaulichen die Größe der jeweiligen Teilnehmerzahl.

Gezielt gegensteuern, wenn der Tumor die Richtung ändert

Nierenkrebs lässt sich in vielen Fällen mit zielgerichteten Medikamenten gut behandeln, selbst wenn bereits Therapieresistenzen aufgetreten sind. Die Wahl des richtigen Medikaments ist dann allerdings entscheidend, um die Krebszellen erneut unter Kontrolle zu bringen. Wissenschaftler des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK), des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) analysierten in einer laufenden klinischen Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs erstmals die Mutationsmuster vom Primärtumor und den Metastasen. Die identifizierten Muster sollen helfen, für jeden Patienten auch im fortgeschrittenen Stadium das richtige Mittel für die weitere Behandlung empfehlen zu können.

In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 etwa 5.530 Frauen und 9.500 Männer an Nierenkrebs. Gefährlich ist die Krebsart vor allem, weil häufig Metastasen entstehen: Die Nieren gehören

zu den Organen, die am besten durchblutet sind. Wuchernde Krebszellen verbreiten sich daher schnell über die Blut- und Lymphgefäße.

Metastasierter Nierenkrebs lässt sich heute bei vielen Patienten länger als bisher kontrollieren“, erklärt Holger Sültmann, der mit seinen Mitarbeitern die genetischen Veränderungen in Krebszellen im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) erforscht. „Auch wenn Resistenzen entstehen – was leider bei den meisten Patienten nach einer gewissen Zeit der Fall ist – lässt sich mit zielgerichteten Therapeutika gut gegensteuern, wenn das passende Medikament bekannt ist.“

MORE-Studie – die ersten Ergebnisse

Mit der klinischen Studie MORE (Molecular Renal Cancer Evolution) untersucht Sültmann gemeinsam mit Carsten Grulich vom NCT und Kollegen vom Universitätsklinikum Heidelberg, welches Medikament das richtige ist, wenn sich der Krebs nach einer Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht kontrollieren lässt. Mit der seit 2014 laufenden Studie untersuchen die Heidelberger Forscher die molekularen Veränderungen bei metastasiertem klarzelligem Nierenkrebs und die Entwicklungen von Resistenzen unter dieser zielgerichteten Therapie. „Wir haben erstmals das komplette genetische Profil von Metastasen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom analysiert, die zuvor mit sogenannten Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden und darauf nicht mehr angesprochen haben“, berichtet der Arzt und Wissenschaftler Grulich. Tyrosinkinase-Inhibitoren greifen gezielt in den Stoffwechsel der Tumorzellen ein und bremsen deren Wachstum und die Ausbreitung von Metastasen.

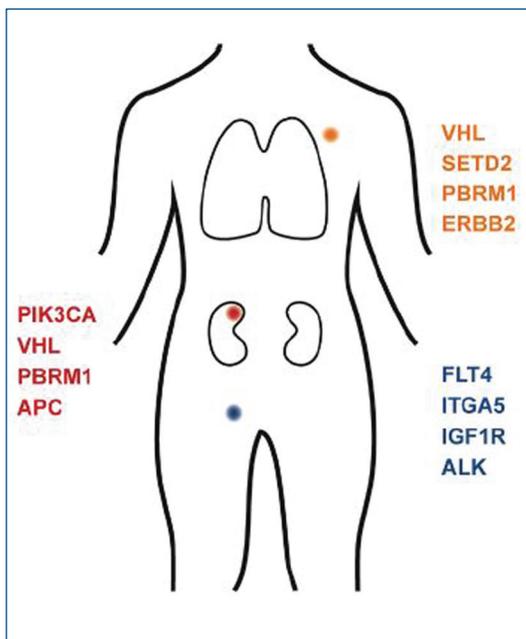
Die ersten veröffentlichten Ergebnisse der MORE-Studie zeigten jetzt, dass Metastasen, die bei Patienten trotz der Behandlung auftreten, im Vergleich zum Ursprungstumor zusätzliche Mutationen in bekannten Krebsgenen anhäufen. Unter anderem in dem als „Brustkrebsgen“ bezeichneten BRCA1, das auch an der Entwicklung von Eierstock- und Prostatakrebs beteiligt ist. Bei einigen dieser Krebsarten wird das Medikament Olaparib erfolgreich eingesetzt, um die Krebszellen an der DNA-Reparatur zu hindern und so in den programmierten Zelltod zu treiben. Das wäre prinzipiell auch bei Nierenkrebs-Patienten mit Mutationen im BRCA1-Gen denkbar, sagt Sültmann.

Bevor Mutationsmuster der Metastasen als Bestandteil der Therapieplanung bei Nierenkrebs eingesetzt werden können, müsse man die Ergebnisse jedoch mit einer größeren Patientenzahl bestätigen. Und neben zielgerichteten molekularen Therapien müssten auch weitere Behandlungsmöglichkeiten, zum Beispiel eine Immuntherapie, in Betracht gezogen werden.

In dem molekularen Ansatz von MORE sieht Sültmann entscheidende Vorteile für die Patienten und die Gesundheitsversorgung: Von der Probenentnahme bis zur Sequenz vergehen nur vier Wochen, und im Vergleich zu einer unspezifischen Chemotherapie sind die molekularen Analysen deutlich kostengünstiger. Zielgerichtete Therapeutika und Immuntherapien sind zudem mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Anhand der Mutationsmuster der Metastasen könnten wir auch die Zweittherapie individuell an die Patienten anpassen, um Tumorzellen so schonend und effektiv wie möglich auszuschalten. ◀

Dietz S, et al. 2017. Patient-specific molecular alterations are associated with metastatic clear renal cell cancer progressing under tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncotarget* May 23. doi: 10.18632/oncotarget.18200

Quelle: Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ).



Identifizierte Mutationsmuster im Primärtumor und den Metastasen. Quelle: H. Sültmann, C. Grulich DKFZ/NCT.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Fortsetzung der Behandlung mit Nivolumab bei Progression nach RECIST-Kriterien

Bei einigen Krebsentitäten darunter dem Nierenzellkarzinom können Patienten von bestimmten zielgerichteten Therapien auch dann weiter profitieren, wenn diese nach Progression des Tumors gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien fortgesetzt werden. Eine Rationale hierfür wird bei Immuntherapien wie Nivolumab in dem Wirkprinzip gesehen, dessen Ansprechmuster sich von dem anderer zielgerichteter Therapien unterscheidet. Aktuell wurde über eine Subgruppen-Analyse der Phase-III-Studie CheckMate 025 berichtet, bei der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom trotz Eintritts der Progression nach RECIST-Kriterien mit Nivolumab weiterbehandelt worden waren.

Die im Voraus geplante Subgruppen-Analyse der CheckMate-025-Studie umfasste 153 von 316 Patienten (48 %) mit Progression unter Nivolumab-Therapie, bei denen die Behandlung mit Nivolumab (3 mg/kg intravenös alle 2 Wochen) fortgesetzt worden war. Als erste RECIST-Progression – mit oder ohne initialem Ansprechen – war eine ≥ 20 %ige

erhöhte Summe der Zielläsionen oder das Auftreten ≥ 1 neuen Läsion definiert worden. Weiterbehandelte und nicht weiterbehandelte Patienten hatten bis auf einen besseren Karnofsky-Index der ersteren weitgehend vergleichbare Baseline-Charakteristika.

Nach der ersten Progression wurde median 3,4 Monate mit Nivolumab weiterbehandelt. Bei 74/153 Pati-

enten wurde eine Reduktion der Tumorlast festgestellt. In 20 Fällen betrug die Reduktion ≥ 30 %. Bei 8/29 Patienten (28 %), die vor der ersten Progression ein komplettes oder partielles Ansprechen erreicht hatten, führte die Weiterbehandlung zu einer ≥ 30 %igen Abnahme der Tumorlast (Abb. 1). Auch 3/47 Patienten (6 %), die bis zur ersten Progression mit stabiler Krankheit angesprochen hatten, und 9/66 Patienten mit progredienter Krankheit vor der ersten RECIST-Progression reagierten mit einer ≥ 30 %igen Abnahme der Tumorlast auf die Fortsetzung der Nivolumab-Behandlung (Abb. 2).

Eine exploratorische Analyse ergab, dass die 20 Patienten mit ≥ 30 %iger Tumorreduktion während der Therapieverlängerung gegenüber denen, die darauf nicht ansprachen (n=133), proportional häufiger einen günstigen Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risiko-Score (55 % vs. 35 %) und Lungenmetastasen (75 % vs. 44 %) hatten. Auch ihr Lebensqualität-Index war höher (33 vs. 31).

Die Häufigkeit behandlungsbedingter Nebenwirkungen war bei den Patienten während der Weiterbehandlung niedriger (59 %) als vor der ersten Progression (71 %). In beiden Behandlungsabschnitten trat überwiegend Fatigue auf. *Red.* ◀

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurde bei Fortsetzung der Behandlung mit Nivolumab nach Progression gemäß RECIST-Kriterien eine Schrumpfung des Tumors und verlängerte Überlebensdauer festgestellt. Exploratorische Daten weisen darauf hin, dass insbesondere ein günstiger MSKCC-Risiko-Score und Lungenmetastasen für die Weiterbehandlung prädestinieren könnten.

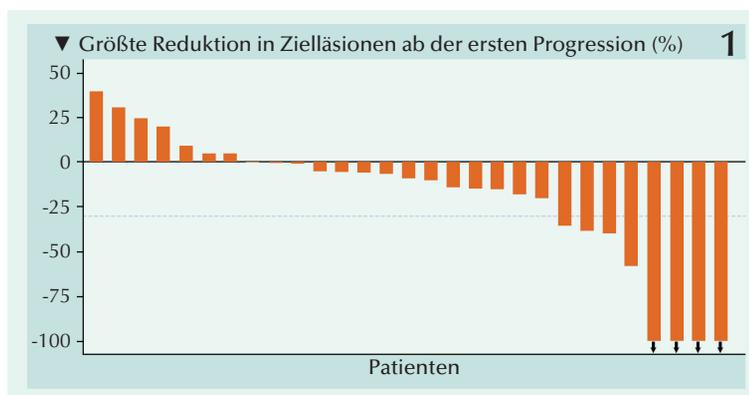


Abb. 1: Entwicklung der Tumorlast unter Weiterbehandlung mit Nivolumab bei Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen in Zielläsionen vor der ersten Progression.

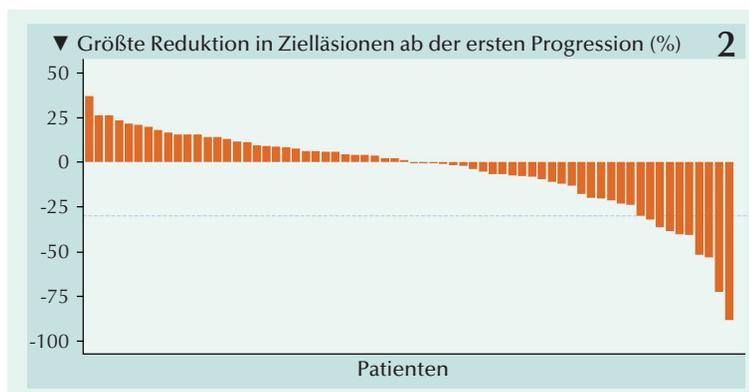


Abb. 1: Entwicklung der Tumorlast in Zielläsionen bei Weiterbehandlung mit Nivolumab trotz progredientem Tumor vor der ersten Progression.

Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. 2017. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol* 72: 368-376.

Blasenkrebs

PD-L1-Expression auf Primärtumor und Metastasen als Biomarker für onkologische Ergebnisse nach Zystektomie

Erhöhte PD-L1-Expression auf Tumorzellen im Zystektomiegewebe von Chemotherapie-naiven Patienten stand in Verbindung mit ungünstigem klinischen Ergebnis hinsichtlich krankheitsspezifischem und Gesamtüberleben. PD-L1 Bestimmungen sind ein potenzieller Marker zur Voraussage des Chemotherapie-Ansprechens bei metastasiertem Blasenkrebs. Möglicherweise führen sie zu individualisierter zielgerichteter Therapie, mit der Patienten ausgewählt werden können, die am ehesten von einer Chemotherapie oder einer Immuntherapie profitieren können.

Die Platin-basierte Chemotherapie ist bei metastasiertem Blasenkrebs Behandlungsstandard. Andererseits ist Blasenkrebs eine hoch immunogene Malignität, deren Behandlungsmodalität seit Einführung verschiedener Immun-Checkpoint-Inhibitoren revolutioniert wurde. Allerdings sind deren Ansprechraten in Abhängigkeit von der Expression des programmed death ligand 1 (PD-L1) auf allenfalls knapp die Hälfte der Patienten beschränkt. Neben einer prädiktiven Rolle von PD-L1 für das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Therapien wurde PD-L1 auch als Biomarker zur Voraussage onkologischer Ergebnisse bei muskelinvasivem Blasenkrebs nach radikaler Zystektomie und dem Ansprechen auf eine Chemotherapie mit allerdings uneinheitlichem Ergebnis in Betracht gezogen. Dahingehend sollte ermittelt werden, ob die PD-L1-Expression auf Tumorzellen und Tumor-infiltrierenden Immunzellen als prädiktiver Biomarker für onkologische Ergebnisse bei radikal zystektomierten Blasenkrebs-Patienten mit Rezidiventwicklung und resultierender Erstlinien-Chemotherapie dienen kann.

Das Studienkollektiv umfasste 61 Chemotherapie-naive Blasenkrebs-Patienten, bei denen nach radikaler Zystektomie ein Rezidiv aufgetreten war. Sie erhielten eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie. Für Gemcitabin/Cisplatin waren 33 Patienten tauglich und bei 28 wurde auf Gemcitabin/Carboplatin ausgewichen.

Die Expression der PD-L1 wurde auf Tumorzellen und Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) in allen Primärtumoren sowie in 27 Metastasen-Biopsien bestimmt. Der Prozentsatz an PD-L1-positiven Tumorzellen (<1%=IC0, ≥1% bis <5%=IC1 und ≥5%=IC2/3) war als PD-L1-Score auf Tumorzellen im Zystektomiegewebe und in Metastasenbiopsien definiert worden. Auf Immunzel-

len war der PD-L1-Score entweder positiv oder negativ.

Zwischen der PD-L1-Positivität auf Tumorzellen und der auf Immunzellen bestand in den Primärtumoren wie auch in Metastasenbiopsien die Tendenz zu einer positiven Korrelation ($r_s=0,267$; $p=0,038$) bzw. ($r_s=0,234$; $p=0,240$).

Rezidivfreies Überleben (RFS) ab radikaler Zystektomie (RZ) bis zur Metastasierung

Das mediane RFS der Studienkohorte ab der RZ betrug 9,8 Monate. Die Expressionsdichte auf den Tumorzellen und TIC hatte keinen signifikanten Einfluss auf das RFS (IC0: median 10,2 Monate; IC1: 4,4 Monate und IC2/3: 7,3 Monate; $p=0,409$ sowie TIC-positiv: median 10,0 Monate und TIC-negativ: 7,8 Monate; $p=0,759$).

Patienten mit Tumoren $\leq pT2$ bei der RZ und hohem PD-L1-Score auf den Tumorzellen hatten die Tendenz zu verkürztem RFS (IC2/3 vs. IC0: median 6,1 vs. 17,2 Monate; $p=0,362$. Tendenziell verkürztes RFS wurde bei Tumoren $\geq pT3$ registriert (7,4 vs. 3,9 Monate). Bei negativem gegenüber positivem PD-L1-Score auf Immunzellen wurde auch bei $\leq pT2$ -Tumoren und $\geq pT3$ -Tumoren ein nicht signifikant verkürztes RFS ermittelt (median 7,8 vs. 17,2 Monate; $p=0,854$ bzw. 3,9 vs. 5,7 Monate; $p=0,324$).

Krankheitsspezifisches Überleben (DSS) ab Rezidiv

Für die Gesamtkohorte wurde ein medianes DSS ab Rezidiv von 9,9 Monaten ermittelt. Mit hohem PD-L1-Score auf dem Primärtumor und in Metastasen-Biopsien (jeweils IC2/3-Gruppe) waren es 3,2 bzw. 6,1 Monate. Signifikant länger war das DSS in den entsprechenden IC0-Gruppen (13,8 bzw. 21,8 Monate). In der IC0-Gruppe, der IC1-Gruppe und der IC2/3-Gruppe des PD-L1-Scores auf den Tumorzellen des Primärtumors betrug die Rate der Patienten mit 6-monatigem DSS 82,4%, 63,6% bzw. 37,5%. Bei den entsprechenden PD-L1-Scores der Tumorzellen auf Metastasenbiopsien waren es 88,2%, 80% bzw. 80%.

Gesamtüberleben (OS) ab radikaler Zystektomie

Das mediane OS im Gesamtkollektiv nach radikaler Zystektomie erreichte 25,5 (95% KI: 10,1-40,8) Monate. Es stand mit der PD-L1-Dichte auf den Tumorzellen signifikant im Zusammenhang (Abb.). Dagegen hatten PD-L1-positive TIL keinen signifikanten Einfluss auf das OS. Red. ◀

Pichler R, Heidegger I, Fritz J, et al. 2017. PD-L1 expression in bladder cancer and metastasis and its influence on oncologic outcome after cystectomy. *Oncotarget* 8: 66849-66864.

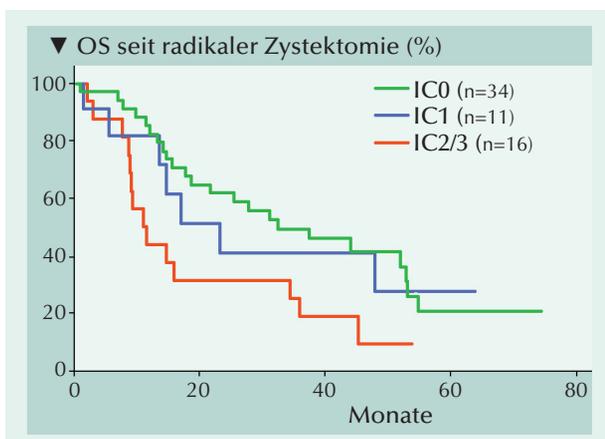


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (OS) nach PD-L1-Score auf dem Primärtumor (IC0: <1%, IC1: ≥1% bis <5% und IC2/3: ≥5%).

Perkutane Kryoablation versus partielle Nephrektomie bei sporadischem Tumor in Solitärniere

Mit verschiedenen Analysenverfahren ergab sich bei der Entfernung eines Tumors in einer Solitärniere mittels perkutaner Kryoablation oder partieller Nephrektomie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Risikos für jedwede Komplikationen, der Nierenfunktion nach drei Monaten und der onkologischen Ergebnisse.

Die partielle Nephrektomie (PN) gilt bei Tumoren in Solitärnieren seit langem als standardgemäße Behandlung. Alternativ dazu wurde im letzten Jahrzehnt auch die perkutane Kryoablation (PKA) als Nephron-schonende Behandlungsoption durchgeführt. Vergleichende Daten zu Sicherheit und Effektivität beider Verfahren stehen bislang nur begrenzt zur Verfügung. Von daher sollten das Komplikationsrisiko wie auch Nierenfunktions- und onkologische Ergebnisse zwischen Patienten nach Tumorentfernung in einer Solitärniere mittels PKA oder PN verglichen werden.

Anhand von Registern der Mayo-Klinik wurden Patienten identifiziert, die sich zwischen 2005 und 2015 aufgrund eines sporadischen Primärtumors in einer Solitärniere einer PKA oder PN unterzogen hatten. Um Baseline-Unterschiede der Patienten zu berücksichtigen, wurden Sensitivitätsanalysen per Propensity-Score-Matching und Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Schätzung durchgeführt.

In der unkorrigierten Analyse war das Risiko für Komplikationen nach der Behandlung mit PKA deutlich geringer als nach PN (15% vs. 31%;

$p=0,04$). Der Unterschied war nach IPTW-Korrektur nicht mehr signifikant (28% vs. 29%; $p=0,9$).

In der ungewichteten Analyse war der Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei der Entlassung nach PKA geringer als nach PN. Kein unterschiedlicher eGFR-Abfall wurde nach drei Monaten registriert. In der IPWT-Analyse bestand zu beiden Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit PKA und Patienten mit PN.

Zwischen der PKA- und der PN-Behandlungsgruppe bestanden bezüglich Lokalrezidiven (Hazard Ra-

tio [HR]: 0,87, 95% KI, 0,38–1,98; $p=0,7$), Fernmetastasen (HR: 0,60, 95% KI, 0,30–1,20; $p=0,2$) und krebspezifischer Mortalität (HR: 1,13, 95% KI, 0,32–3,98; $p=0,8$) keine Unterschiede. Auch mit IPTW-Korrekturen war PKA in der Gesamtkohorte und in einer Subgruppe mit histologisch bestätigtem NZK mit verkürztem Gesamtüberleben behaftet (HR: 2,23; 95% KI 1,32–3,77; $p=0,005$). **Red.** ◀

Bhindi B, Mason RJ, Haddad MM, et al. 2017. Outcomes after cryoablation versus partial nephrectomy for sporadic renal tumors in a solitary kidney: a propensity score analysis. Eur Urol doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.009. [Epub ahead of print].

Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (UKOH)

Vorhersagekraft des Verhältnisses von Neutrophilen zu Lymphozyten bei Patienten mit radikaler Nephroureterektomie

Die Behandlung des UKOH stellt für Therapeuten immer wieder eine Herausforderung dar. Erschwerend dabei ist das nur bedingt verlässliche präoperative Tumorstaging mit aktuell begrenzt präzisen Bildgebungsverfahren. Andererseits wurde in kleinen Kohorten das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLV) retrospektiv als prognostischer Marker bei UKOH gewertet. Diesbezüglich sollten die prädiktiven und prognostischen Fähigkeiten des NLV vor radikaler Nephroureterektomie (RNU) bei einer großen multiinstitutionellen Kohorte validiert werden.

Bei 2.477 UKOH-Patienten war innerhalb von 30 Tagen vor der RNU das NLV bestimmt worden. Als abnormes NLV galt die >2,7-fache Relation. Bei 729 Patienten (32,1 %) wurde eine regionale Lymphadenektomie durchgeführt.

Ein abnormes NLV war bei 1.428 Patienten (62,8 %) feststellbar und stand mit einem fortgeschrittenen pathologischen Tumorstadium im Zusammenhang ($p<0,001$). Zudem lagen bei abnormer NLV unvorteilhafte pathologische Merkmale vor. In uni- und multivariater Analyse,

war NLV ein prädiktiver Faktor für Lymphknotenmetastasen, muskelinvasiven und nicht organbegrenzten Tumor (jeweils $p=0,001$).

Während eines 40-monatigen Follow-up (20–76 Monate), kam es zu 548 (24,1 %) Rezidiven und 453 Patienten (19,9 %) starben krebbsbedingt. Sowohl Rezidivfreiheit als auch krebspezifisches Überleben (CSS) waren bei abnormem NLV verkürzt ($p<0,003$ bzw. $p=0,002$). Die Raten der 3-Jahres-Rezidivfreiheit und des 3-Jahres-CSS betrugen 78 % bzw. 85,8 % bei normalen NLV und 74,5 % bzw. 81,1 % bei abnor-

mem NLV. In multivariaten Analysen mit Korrekturen für die Einflüsse klinisch-pathologischer Merkmale verlor abnormales NLV den unabhängigen Prognosewert.

Von den Patienten mit Lymphadenektomie hatten 239 (3,8 %) ein Rezidiv und 192 (26,3 %) starben am UKOH. Das NLV stand unabhängig mit dem CSS im Zusammenhang ($p=0,03$). **Red.** ◀

Vartolomei MD, Mathieu R, Margulis V, et al. 2017. Promising role of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients treated with radical nephroureterectomy. World J Urol 35:121-130.

Bei Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts steht ein abnormes präoperatives NLV mit ungünstigen klinisch-pathologischen Parametern in Verbindung und ist unabhängiger Prädiktor für biologisch und klinisch aggressive Eigenschaften wie Lymphknotenmetastasen oder Muskelinvasivität.

Prostatakarzinom

Therapieoptimierung durch frühzeitigen Einsatz von Kombinationen

Beim Prostatakarzinom ist die Einordnung der neuen Therapien in Therapiealgorithmen nicht so einfach, werden doch häufiger Studien präsentiert, die eine Therapieoptimierung durch den früheren Einsatz etablierter Therapien zeigen können. So wurden auch beim ESMO 2017 Studienergebnisse vorgestellt, die einen Vorteil früher Kombinationstherapien belegen.

Die japanische Studie JCOG0401 konnte zeigen, dass bei einem Drittel der Patienten mit Krankheitsrückfall nach radikaler Prostatektomie nach einer primären Radiotherapie auf eine endokrine Therapie verzichtet werden kann [1]. In die JCOG0401-Studie wurden 210 Patienten mit PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie randomisiert entweder mit Bicalutamid (Arm A) oder mit Radiotherapie gefolgt von Bicalutamid nach Versagen der Radiotherapie (Arm B) behandelt. Primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) von Bicalutamid.

In Arm B benötigten 47 der 98 Patienten, die die Radiotherapie komplett durchgeführt hatten, kein Bicalutamid. Die mediane TTF von Bicalutamid betrug 5,6 Jahre in Arm A und 8,6 Jahre in Arm B (HR=0,555; $p=0,0013$). Nach fünf Jahren lebten 57% der Patienten in Arm A und 69,7% der Patienten in Arm B ohne Bicalutamid-Versagen. Bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens war der Median in beiden Studienarmen noch nicht erreicht und es konnte bislang kein Unterschied ermittelt werden (HR=0,904 bzw. 1,030).

Abirateron versus Chemotherapie bei hormon-sensitivem Prostatakarzinom

In der STAMPEDE-Studie wurde die zusätzliche Docetaxel-Gabe zur Standardbehandlung (SOC) sowie die zusätzliche Gabe von Abirateronacetat/Prednison zur

SOC untersucht. In den Docetaxel-Arm wurden 189 Patienten und in den Abirateron-Arm 377 Patienten über den gleichen Untersuchungszeitraum rekrutiert. Nun wurden diese zwischen 2011 und 2013 zeitgleich erhobenen Daten in den Studienarmen zu Docetaxel + SOC sowie Abirateron + SOC miteinander verglichen und der möglicherweise vorteilhaftere frühe Einsatz von Abirateronacetat festgestellt [2]. Die Studienarme waren bezüglich der Patientencharakteristik gut balanciert: 60% der Patienten waren in der metastasierten Situation, 22% hatten nur Lymphknotenmetastasen und 17% waren komplett metastasenfrem.

Ein signifikanter Vorteil für Abirateron zeigte sich bezüglich des PSA-Versagen-freien Überlebens (HR=0,51; $p<0,001$) und des progressionsfreien Überlebens (HR=0,65; $p=0,005$). M0-Patienten profitierten mit einer Hazard Ratio von 0,34 bzw. 0,42 insbesondere. Bezüglich des Metastasen-PFS, der Rate symptomatischer skelettaler Ereignisse und dem Gesamtüberleben (OS) wurden keine Unterschiede gesehen.

Verbesserung der Lebensqualität bei Behandlung mit Abirateron

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie LATITUDE zeigte einen klinischen Vorteil für neu diagnostizierte, metastasierte Prostatakarzinompatienten, wenn Abirateronacetat/Prednison zusätzlich zur ADT gegeben wurde. Zusätzlich berichteten Patienten über eine Verbesserung der Lebensqualität [3]. In der LATITUDE-Studie wurde die Lebensqualität durch die Fragebögen BPI-SF, BFI, FACT-P und EQ-5D-5L erfasst.

Mit der zusätzlichen Abirateron-Gabe wurden Schmerzen (HR=0,63; $p<0,0001$), Fatigue (HR=0,65; $p=0,0001$) und die allgemeine gesundheits-bezogene Lebensqualität (HR=0,85; $p=0,0322$) signifikant herausgezögert. Der Gesund-

heitsstatus und der Health-Utility-Score laut EQ-5D-5L waren ebenfalls signifikant verbessert.

Radium-223 und AR-gerichtete Therapien im Klinikalltag

In der prospektiven, einarmigen Beobachtungsstudie REASSURE wurde die langfristige Sicherheit von Radium-223 mit einer Nachbeobachtung über sieben Jahre bei Verfügbarkeit von effektiven Erstlinientherapien wie Abirateronacetat und Enzalutamid geprüft [4]. In der präsentierten Interimsanalyse wurden 583 Patienten ausgewertet, die zumindest eine Radium-223-Injektion erhalten hatten.

Abirateronacetat und/oder Enzalutamid waren vor Beginn der Radium-223-Therapie bei 29% der Patienten und zusammen mit Radium-223 bei 26% der Patienten appliziert worden. Etwa ein Drittel der Patienten hatte Docetaxel und/oder Cabazitaxel vor Beginn der Radium-223-Therapie erhalten, darunter 57% der Patienten mit vorangegangenen Abirateron und/oder Enzalutamid. In der klinischen Routine war Radium-223 mit einem guten Sicherheitsprofil assoziiert. Der Einsatz vor oder zusammen mit Abirateron und/oder Enzalutamid war häufig und ging nicht mit einem Ansteigen der Therapie-assoziierten Nebenwirkungen einher. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Jahreskongress der European Society for Clinical Oncology (ESMO), 08.-12. September 2017, Madrid.

Referenzen:

- [1] Yokomizo A, et al. ESMO Congress 2017, Abstr. #788PD
- [2] Sydes M, et al. ESMO Congress 2017, Abstr. #LBA31_PR
- [3] Chi KN, et al. ESMO Congress 2017, Abstr. #783O
- [4] Harshman LC, et al. ESMO Congress 2017, Abstr. #807P.

Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner

Im Anwaltsbüro Dr. Stebner werden auch Fragen von Mandanten bearbeitet, die über den Fall hinaus Bedeutung haben und für andere Ärzte interessant sein können. Diese Fragen und Antworten werden in urologen.info veröffentlicht.

Rechtsfolgen der Praxisaufgabe

Frage:

Meine Facharztpraxis gebe ich aus Altersgründen 2018 auf. Da ich vor einigen Jahren bereits den Teil Vertragsarztpraxis verkauft hatte, führte ich eine immer weiter zurückgehende kleine Privatpraxis. Zu den juristischen Folgen der Praxisaufgabe habe ich einige Fragen.

1) Mein Versicherungsmakler hat mich, als ich meine Berufshaftpflichtversicherung kündigen wollte, darauf hingewiesen, dass ich noch einige Jahre die Versicherung aufrechterhalten sollte, da sich immer

noch Patienten mit von mir verursachten Schädigungen melden könnten. Wenn dem nicht so ist, wie lange sollte ich dann die Versicherung noch aufrechterhalten? Immerhin habe ich dadurch hohe jährliche Kosten.

2) Muss ich meine Patienten über die Praxisaufgabe informieren? Wenn ja, wie lange im Voraus?

3) Da ich schon recht betagt bin und wir komplizierte Familienverhältnisse haben, habe ich mit meiner Frau beraten, was nach meinem Tod mit den Dokumentationen zu geschehen hat. Mir ist klar, dass ich sie in meinem Keller aufzubewahren habe, und zwar für zehn Jahre. Angenommen, ein Erbschein ist noch nicht erteilt, und Patienten verlangen Karteikarten heraus: Kann meine Frau unbedenklich Kopien der Karteikarten herausgeben, ohne zu wissen, was darin steht, und ohne tatsächlich Erbe zu sein? Was macht meine Frau mit den Karteikarten, solange es keine Rechtsnachfolge gibt?

Antwort:

1) Entscheidend für die Eintrittspflicht der Haftpflichtversicherung ist nicht, wann Haftungsansprüche geltend gemacht werden, sondern wann sie entstanden sind. Dies ist der Zeitpunkt der Behandlung. D.h., die Berufshaftpflichtversicherung ist auch noch nach Jahren, wenn sie gekündigt wurde, eintrittspflichtig. Der Versicherungsmakler geht offensichtlich von den Verjährungsvorschriften aus, die jedoch für die grundsätzliche Eintrittspflicht des Haftpflichtversicherers nicht relevant sind. Der Haftpflichtversicherer kann sich nach den Vorschriften des bürgerlichen Rechts nur unter

bestimmten Voraussetzungen und Zeitabläufen auf eine Verjährung berufen, muss also nicht leisten. Die Auskunft des Versicherungsmaklers ist unzutreffend; Sie können Ihre Berufshaftpflichtversicherung zum Zeitpunkt der Praxisaufgabe kündigen. Nur dann, wenn Sie noch gelegentlich außerhalb einer Niederlassung ärztlich tätig sein wollen, empfiehlt sich eine fortgesetzte Mindestversicherung.

2) Den Stichtag Ihrer Betriebsaufgabe sollten Sie mit Ihrem Steuerberater abstimmen. Zu dem Zeitpunkt erfolgt dann auch Ihre Anzeige an die Ärztekammer, den Praxisbetrieb aufzugeben. Die Mitteilung können Sie um den vorgenannten Zeitpunkt herum an die Kammer senden. Für die Mitteilung an Ihre Patienten gibt es keine festen Regeln. Wichtig ist, dass über den Stichtag hinaus keine Terminvereinbarungen oder sonstige Absprachen für Weiterbehandlungen mit Patienten stehen. Empfehlenswert ist, dass Sie bereits Monate im Voraus die Patienten unterrichten, die sich in laufender Behandlung befinden, damit sich diese um eine Fortsetzung der Behandlung bei Kollegen bemühen können.

3) Patienten haben nach § 630g BGB (www.gesetze-im-internet.de) ein Einsichtsrecht in die Dokumentation, die durch Fertigung von Fotokopien erfüllt werden sollte. Der Anspruch richtet sich gegen die Erben. Stehen diese noch nicht fest, sind diejenigen, die die Sachherrschaft über die Kartei haben, Erbschaftsbesitzer. In Geschäftsführung ohne Auftrag (§ 677 BGB) erfüllen sie die Verpflichtung für die Erben. Die Erbschaftsbesitzer verwalten den Nachlass ebenfalls als Geschäfts-



führung ohne Auftrag für die Erben, bis diese feststehen.

Wenn schon bekannt ist, dass die gesetzliche Erbfolge zu Komplikationen führen wird, empfiehlt sich dringend die Abfassung eines Testamentes. In einem Aufsatz für urologen.info, Ausgabe 12/2015, habe ich mich grundlegend mit erbrechtlicher Gestaltung beschäftigt: „Mit Erbrecht hat irgendwann jeder zu tun – Rechtzeitige Gestaltung ist für Erblasser und Erben wichtig“. Diesen und andere Artikel können Sie einsehen unter: http://www.andrologen.info/uros/zeitschrift/zeitschrift_archiv.php.

Bildliche Darstellung von Behandlungserfolgen

Frage:

Ist es erlaubt, bei Vorträgen sichtbare körperliche Behandlungserfolge (mit Zustimmung des Patienten) in Form von Bildern darzustellen bzw. auch auf der Homepage zu veröffentlichen?

Antwort:

Nach der Liberalisierung des Heilmittelwerbegesetzes (www.gesetze-im-internet.de) ist nach § 11 Abs. 1 Satz 3 HWG nur noch die vergleichende Darstellung von operativen, plastisch-chirurgischen Eingriffen vor und nach dem Eingriff untersagt. Bitte beachten Sie aber auch § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 5. HWG: „Außerhalb der Fachkreise darf für Arzneimittel, Verfahren, Behandlungen, Gegenstände oder andere Mittel nicht geworben werden mit einer bildlichen Darstellung, die in missbräuchlicher, abstoßender oder irreführender Weise Veränderungen des menschlichen Körpers auf Grund von Krankheiten oder Schädigungen oder die Wirkung eines Arzneimittels im menschlichen Körper oder in Körperteilen verwendet.“

Audioaufnahme von Therapiesitzungen

Frage:

Ich erbringe psychotherapeutische Leistungen, die ich nach Nrn. 860 bis 887 GOÄ abrechne. Für mein Therapiekonzept kann es in manchen Behandlungsfällen wichtig sein, Patienten ihre früheren Aussagen und ihr Verhalten in der Psychotherapie später zu spiegeln. Kann ich Audioaufnahmen von den Therapiesitzungen machen und diese dann später ggf. in den Behandlungen verwenden? Selbstverständlich würde alles unter strengster Beachtung der Schweigepflicht erfolgen.

Antwort:

Die von Ihnen überlegten Audioaufnahmen der Therapiesitzungen sind eine Dokumentation im Sinne von § 630f BGB (www.gesetze-im-internet.de). Schriftliche Dokumentationen sind für Ärzte verpflichtend, und eine Einwilligung der Patienten muss nicht vorliegen. Anders ist dies mit Audioaufnahmen. Sie benötigen hierfür die schriftliche Einwilligung der Patienten. Diese muss auch enthalten, wo die Aufnahmen gespeichert bzw. aufbewahrt werden. Empfehlenswert ist, die Einwilligung auf einen Behandlungsfall zu beziehen, d.h., wenn der Patient dann nach Monaten oder Jahren wieder behandelt wird, sollte er eine neue Einwilligung unterzeichnen. Eine Kopie der Einwilligung ist dem Patienten auszuhändigen.

Behandlung von Verwandten und Kostenerstattung

Frage:

Ich bin Urologin in eigener Praxis. Besteht ein Verbot oder eine Einschränkung für die Beratung oder Behandlung von Familienmitgliedern oder Verwandten?



Dr. jur.
Frank A. Stebner,
Fachanwalt für
Medizinrecht,
Salzgitter

Antwort:

Angehörige können und sollen genauso wie Fremde behandelt werden. Die Ehegatten- und Verwandtenbehandlung ist in den Versicherungsschutz der Haftpflichtversicherung mit einbezogen. Sind die Angehörigen privat versichert, ergibt sich jedoch eine Einschränkung bei der Kostenerstattung. § 5 Abs. 1 g Allgemeine Versicherungsbedingungen bestimmt: „Keine Leistungspflicht besteht für Behandlungen durch Ehegatten, Lebenspartner gem. § 1 Lebenspartnerschaftsgesetz, Eltern oder Kinder. Nachgewiesene Sachkosten werden tarifgemäß erstattet.“ Allgemein erfolgt problemlos eine Kostenerstattung beispielsweise von eingelösten Privatrezepten, wenn die Diagnose darauf notiert ist. Soll diese nicht offenkundig werden, kann eine ärztliche Bescheinigung später angeheftet werden. Daraus soll sich dann die medizinische Notwendigkeit der Verschreibung ergeben. ◀

Dr. jur. Frank A. Stebner,
Rechtsanwalt,
Fachanwalt für Medizinrecht
Tel.: +49 5341-85310
Fax: +49 5341-853150
E-Mail: info@drstebner.de,
Internet: www.DrStebner.de

EU-Zulassung für Atezolizumab – Neuer Therapieansatz beim mUC

Seit September 2017 ist Atezolizumab (Tecentriq®▼) als erster PD-L1-Inhibitor für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) zugelassen [1]. Die Zulassung gilt für first-line Cisplatin-ungeeignete oder Platin-vorbehandelte Patienten. Mit Atezolizumab erreichen first-line Cisplatin-ungeeignete Patienten in der zulassungsrelevanten Studie IMvigor210 ein medianes Gesamtüberleben von 15,9 Monaten [2]. Die Behandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor ist dabei zugleich einfach und sicher in der Anwendung.

Beim mUC besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen. Mit der Zulassung von Atezolizumab beginnt in dieser Indikation nun eine neue Therapieära: Betroffenen Patienten bietet sie erstmals seit über 30 Jahren einen relevanten therapeutischen Fortschritt.

Innovativer Wirkmechanismus

Die Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Inhibition mit Atezolizumab steht für die nächste Generation der Krebsimmuntherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC: Der humanisierte monoklonale Antikörper richtet sich selektiv gegen das Protein PD-L1, das sowohl von Tumorzellen (TC) als auch von tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) exprimiert wird. Durch die selektive Wirkung verhindert die PD-L1-Blockade mit Atezolizumab die Interaktion zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 und B7.1. So erreicht der Antikörper eine Reaktivierung und Neu-Initiierung der Immunantwort gegen den Krebs. Im Tumormikromilieu verhindert die PD-L1-Blockade

die Deaktivierung der tumorspezifischen Zellen. Zusätzlich kann Atezolizumab im Lymphknoten die Bildung neuer zytotoxischer T-Zellen potentiell verstärken [3-12]. Zugleich wird die Bindung von PD-L2 an den Rezeptor PD-1 nicht beeinflusst, was das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen minimieren könnte und die Immunhomöostase aufrechterhält [3, 8, 13-15].

First-Line: medianes Gesamtüberleben von 15,9 Monaten

Die Zulassung von Atezolizumab beim mUC basiert auf den Daten der multizentrischen Phase-II-Zulassungsstudie IMvigor210, die zwei Kohorten umfasst [2, 16]: Die Patienten der Kohorte 1 (n=119) waren für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet und erhielten Atezolizumab als First-Line-Therapie. Die Patienten der Kohorte 2 (n=310) waren Platin-vorbehandelt und entweder erneut progredient oder innerhalb von einem Jahr rezidiert. Primärer Studienendpunkt war jeweils die objektive Ansprechrate (ORR).

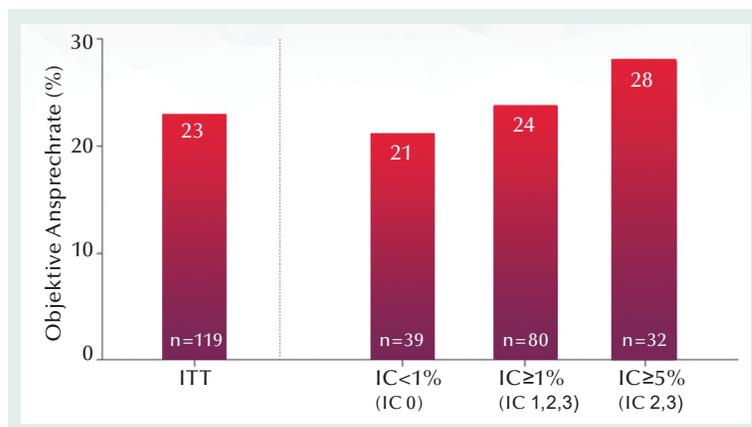


Abb. 1: Jeder vierte Patient mit mUC, für den eine Cisplatin-basierte Therapie nicht in Frage kommt, profitiert von der First-Line-Therapie mit Atezolizumab (ITT-Auswertung). Die hohe Ansprechrate zeigt sich unabhängig von der PD-L1-Expression auf den tumorinfiltrierenden Immunzellen (mod. nach [2]). IC = Immunzellen

Einfache und sichere Anwendung durch Fixdosis

Im klinischen Alltag ist Atezolizumab aufgrund der Fixdosis von 1.200 mg, die alle drei Wochen intravenös appliziert wird, einfach anzuwenden. Die Infusionsdauer beträgt bei der ersten Infusion 60 Minuten und kann danach bei guter Verträglichkeit auf 30 Minuten verkürzt werden [1].

Fast jeder vierte (23 %) der Cisplatin-ungeeigneten Patienten sprach in der Intention-to-treat (ITT)-Population von Kohorte 1 auf die Therapie mit Atezolizumab an. 9,2 % dieser Patienten erreichten eine Komplettremission, 13,4 % eine partielle Remission. Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 5 % auf den tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC 2/3) hatten eine etwas höhere Ansprechrate von 28 %, aber auch Patienten ohne PD-L1-Expression bzw. einer Expression < 1 % (IC 0) sprachen mit 21 % gut auf die Therapie mit Atezolizumab an (Abb. 1) [2].

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten war die mediane Ansprechdauer (DOR) der Cisplatin-ungeeigneten Patienten noch nicht erreicht. 70 % der Patienten mit Therapieansprechen waren in anhaltender Remission. Die mediane Überlebenszeit betrug in der ITT-Population zu diesem Zeitpunkt 15,9 Monate und war damit im Vergleich zur Chemotherapie Gemcitabin/Carboplatin deutlich verlängert (Abb. 2) [2, 17, 18].

Second-Line: lange Ansprechdauer auch nach Platin-Vorbehandlung

Bei den Platin-vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) betrug die ORR 16 % für

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 (0)7624 / 14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 (0)6103 / 77-1234).

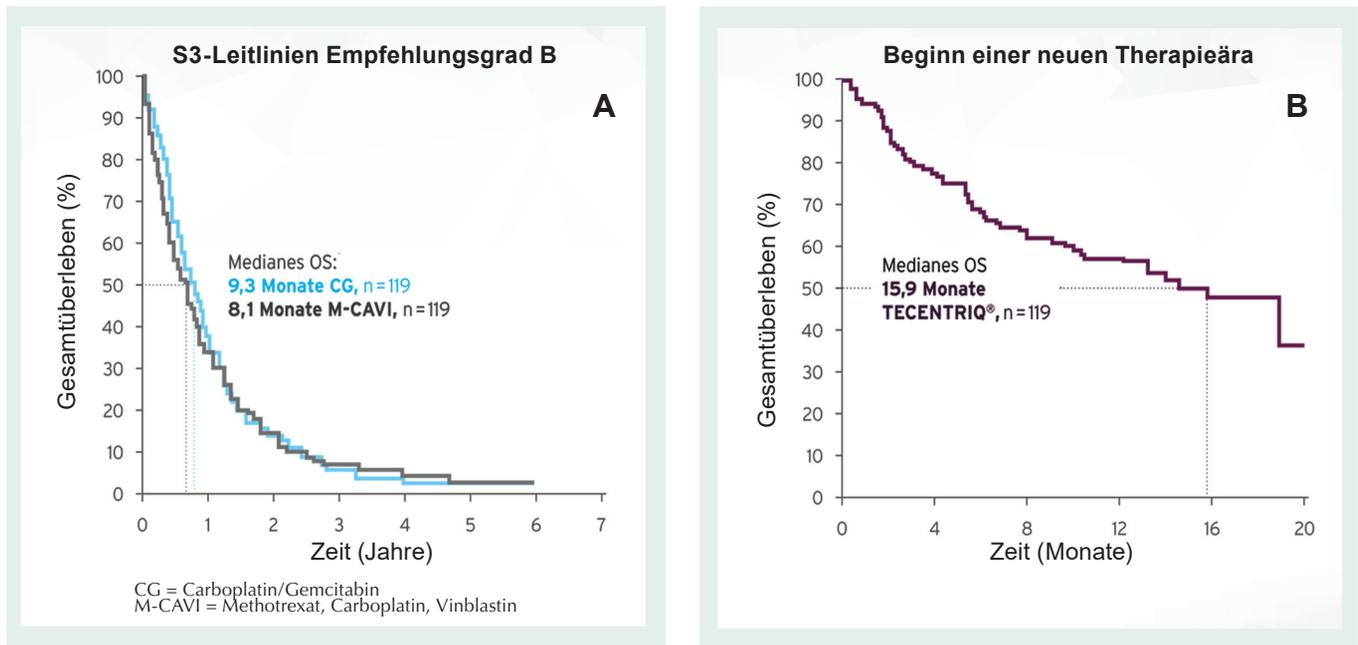


Abb. 2: Gesamtüberleben von Patienten mit mUC, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, a) unter Carboplatin/Gemcitabin oder Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin (mod. nach [17, 18]) und unter b) Atezolizumab (mod. nach [2]).

die ITT-Population (Auswertung eines zentralen unabhängigen Überprüfungs-gremiums [IRF] nach RECIST-Kriterien; Version 1.1) bzw. 20 % (nach den immunmodifizierten RECIST-Kriterien), wobei bei 6 % der Patienten eine Komplettremission beobachtet wurde. Die mediane DOR war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten auch hier noch nicht erreicht. Wie in Kohorte 1 befand sich auch in dieser Patientengruppe die Mehrheit (65 %) derer, die auf die Therapie angesprochen hatten (CR + PR), zum Zeitpunkt der Auswertung weiterhin in Remission. Die mediane Überlebenszeit der ITT-Population betrug 7,9 Monate (95 %-KI: 6,7-9,3) [16].

Phase-III-Studie bestätigt Langzeitwirkung

Die offene, multizentrische Phase-III-Studie IMvigor211 [19] untermauerte bei mehr als 900 Platin-vorbehandelten Patienten mit mUC die Ergebnisse von Kohorte 2 der IMvigor210. Die Patienten erhielten Atezolizumab (n=459) oder eine der folgenden Chemotherapien nach Wahl des Prüfarztes: Vinflunin (n=242), Paclitaxel (n=142) oder Docetaxel (n=53). Bei Pati-

enten mit mittlerer respektive hoher PD-L1-Expression konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten unter der Atezolizumab-Therapie gezeigt werden. Im Gegensatz dazu fand sich in der ITT-Population ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten in der Atezolizumab-Gruppe (explorativer Endpunkt). Insgesamt betrachtet bestätigen die Studienergebnisse der IMvigor211 jedoch die Langzeitwirkung von Atezolizumab in Bezug auf das OS, ORR und DOR.

Überzeugendes Sicherheitsprofil

In beiden Kohorten der IMvigor210-Studie vertrugen Patienten die Behandlung mit Atezolizumab insgesamt sehr gut. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad 3/4 traten bei 16 % (Kohorte 1) bzw. 18 % (Kohorte 2) der Patienten auf. Immunvermittelte UE (Grad 3/4) wurden sogar nur bei 7 % (Kohorte 1) bzw. 5 % (Kohorte 2) der Patienten beobachtet. Hierbei handelte es sich vorwiegend um Pneumonien, Leberwerterhöhungen, Hautausschlag und Dyspnoe [2, 16]. Die IMvigor211 bestätigt das überzeugende Sicherheitsprofil: Die Inzidenz an Grad-3/4-Nebenwirkungen war ver-

gleichlich mit dem Chemotherapie-Arm nur halb so hoch (20 % vs. 43 %) [19].

Fazit für die Praxis: Atezolizumab ist unabhängig von der PD-L1-Expression des Tumors eine wirksame und sichere Therapie für Patienten mit mUC. ◀

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

Literatur:

- [1] Fachinformation Tecentriq®, Stand: November 2017
- [2] Balar AV, et al. 2017. Lancet 389 (10064): 67-76
- [3] Chen DS, et al. 2012. Clin Cancer Res 18 (24): 6580-6587
- [4] Keir ME, et al. 2008. Ann Rev Immunol 26: 677-704
- [5] Pardoll DM. 2012. Nat Rev Cancer 12: 252-264
- [6] Sznol M and Chen L. 2013. Clin Cancer Res 19: 1021-1034
- [7] Herbst RS, et al. 2014. Nature 515: 563-567
- [8] Yang J, et al. 2011. J Immunol 187: 1113-1119
- [9] Herbst RS, et al. 2013. ASCO: Abstract 3000
- [10] Murphy K, et al. 2012. Janeway's Immunobiology 8th ed. New York: Garland Science
- [11] Butte MJ, et al. 2007. Immunity 27: 111-122
- [12] Chen DS, et al. 2012. Clin Cancer Res
- [13] Schmid P, et al. 2016. ASCO: Abstract 11506
- [14] Latchman Y, et al. 2001. Nature Immunol 2: 261-268
- [15] Akbari O, et al. 2010. Mucosal Immunol 3: 81-91
- [16] Loriot Y, et al. 2016. Ann Oncol 27 (Suppl 6): vi270-vi271; Abstract 783P
- [17] De Santis M, et al. 2012. J Clin Oncol 30: 191-199
- [18] S3-Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Kurzversion 1.1 – November 2016. Register: 032/038OL
- [19] Powles T, et al. 2017. EACR-AACR-SIC (Special Conference): Abstract 606.

Therapie der überaktiven Blase

Polymedikation überprüfen und interaktionsarmes, nicht ZNS-gängiges Anticholinergikum einsetzen

Harninkontinenz ist als Funktionsstörung älterer Menschen eine der häufigsten Diagnosen in der urologischen Praxis. Schon jetzt betreuen Urologen den höchsten Anteil an über 65-jährigen und die Zahl älterer, in der Regel multimorbider Patienten unter Multimedikation mit OAB wird steigen. Um sie auf die kommenden Herausforderungen vorzubereiten, wurde mit den Teilnehmern der 21. Bamberger Gespräche der komplexe Zusammenhang zwischen Polypharmazie und Inkontinenz interdisziplinär erarbeitet und Konsequenzen für die OAB-Therapie mit einem Anticholinergikum diskutiert: Wenn es indiziert ist, sollte es interaktionsarm und nicht ZNS-gängig sein.

Polypharmazie im Spiegel der Demografie

„Von 1871 bis heute hat sich unsere Lebenserwartung mehr als verdoppelt“, berichtete Prof. Dr. Ingo Füsgen (Bottrop). Die Lebenserwartung steigt weiter, wenn auch langsamer und ist nicht nur vom Geschlecht, sondern zudem vom Wohnort abhängig unterschiedlich. Aktuell wird für 16 % der heute geborenen Jungen und 22 % der heute geborenen Mädchen prognostiziert, dass sie 100 Jahre alt werden. Damit muss sich auch die Medizin den Bedürfnissen einer großen Zahl Älterer anpassen. Erhebungen zeigen, dass 80-Jährige durchschnittlich 8-9 behandlungsbedürftige Krankheiten haben. Erhalten die Patienten mehr als fünf Wirkstoffe über mehr als drei Monate, spricht man von Polypharmazie. Damit sind Nebenwirkungen sowie Interaktionen zwischen verschiedenen Medikamenten, aber auch

zwischen Medikamenten und Erkrankungen bzw. Funktionsstörungen unvermeidlich, so der Geriater. In den USA gingen z.B. 20-25 % aller Krankenhauseinweisungen bei über 65-jährigen Patienten auf das Konto unerwünschter Medikamentenwirkungen und in NRW war die Polymedikation 2015 nach Angaben des Gesundheitsministeriums für 5 % aller Hospitalisierungen – darunter 4.300 mit tödlichem Ausgang – verantwortlich.

Im Rahmen der Polymedikation kann eine Inkontinenz z.B. durch Medikamente ausgelöst werden, die die Blasenaktivität stimulieren. Dazu zählen einige, gerade im Alter häufig verordnete Medikamente. Füsgen riet, die Medikation bei älteren Menschen regelmäßig zu kontrollieren und ggf. anzupassen. In diesem „geriatrischen Assessment“ gehörten Indikation, Dosierung, Effektivität, Interaktionen und Anwendung der eingesetzten Medikamente auf den Prüfstand.

Teufelskreis Erkrankungs- und Verschreibungskaskade

Werden regelmäßige „Updates“ des Medikationsplanes versäumt, kann z.B. eine arzneimittelinduzierte Urininkontinenz eine typische Erkrankungs- und Verschreibungskaskade bei älteren Patienten nach sich ziehen, erläuterte Dr. rer. medic., Dipl. Pharm. Frank-Christian Hanke (Köln), am Beispiel einer 83-jährigen Patientin. Die Multi-latrigenität bei der alten Dame begann, nachdem sie Therapie der überaktiven Blase Polymedikation überprüfen und interaktionsarmes, nicht ZNS-gängiges Anticholinergikum einsetzen wegen Rechterzinsuffizienz im Krankenhaus eine forcierte Diurese erhalten hatte. Da das Diuretikum nach dem Klinikaufenthalt nicht abgesetzt wurde, exsikierte sie, entwickelte Elektrolytstörungen sowie eine Urininkontinenz, die sie nicht begriff. Die reaktive Depression wurde dann mit Fluoxetin behandelt, was als stark zentral wirksame und in diesem Fall kontraindizierte Substanz nach 14 Tagen zum Delir und Halluzinationen führte. Daraufhin verordnete der Wochenendnotdienst ein hoch dosiertes Neuroleptikum, mit der Folge, dass die Patientin ataktisch wurde, Gangstörungen bekam und stürzte – und mit Ibuprofen gegen die Schmerzen weiter (fehl)versorgt wurde. Eine Kaskade, die nicht nur für den einzelnen Patienten, sondern für unser ganzes Versorgungssystem Konsequenzen hat, da sie laut Hanke vermeidbare arzneimittelinduzierte Pflegebedürftigkeit generiert: Allein im obigen Fall kamen durch unerwünschte Ereignisse, die im direkten zeitlichen Zusammenhang mit einer Arzneimittelgabe stehen (UAE) und in der Regel sehr komplex sind, 120 zusätzliche und „völlig unnötige“ Pflegezeitstunden zusammen.

gikum einsetzen wegen Rechterzinsuffizienz im Krankenhaus eine forcierte Diurese erhalten hatte. Da das Diuretikum nach dem Klinikaufenthalt nicht abgesetzt wurde, exsikierte sie, entwickelte Elektrolytstörungen sowie eine Urininkontinenz, die sie nicht begriff. Die reaktive Depression wurde dann mit Fluoxetin behandelt, was als stark zentral wirksame und in diesem Fall kontraindizierte Substanz nach 14 Tagen zum Delir und Halluzinationen führte. Daraufhin verordnete der Wochenendnotdienst ein hoch dosiertes Neuroleptikum, mit der Folge, dass die Patientin ataktisch wurde, Gangstörungen bekam und stürzte – und mit Ibuprofen gegen die Schmerzen weiter (fehl)versorgt wurde. Eine Kaskade, die nicht nur für den einzelnen Patienten, sondern für unser ganzes Versorgungssystem Konsequenzen hat, da sie laut Hanke vermeidbare arzneimittelinduzierte Pflegebedürftigkeit generiert: Allein im obigen Fall kamen durch unerwünschte Ereignisse, die im direkten zeitlichen Zusammenhang mit einer Arzneimittelgabe stehen (UAE) und in der Regel sehr komplex sind, 120 zusätzliche und „völlig unnötige“ Pflegezeitstunden zusammen.

UAE: integraler Bestandteil jeder Alterserkrankung

Eine retrospektive Beobachtungsstudie (IBFS-Studie) soll nun Häufigkeit und Art der UAE bei urologischen Hochbetagten im Altenheim ermitteln. Dafür wurde zunächst in der Urologischen Klinik über sechs Monate retrospektiv das Medikations-Review nach dem WHO/Naranjo-Assessment überprüft. Anhand einer prospektiven UAE-Detektion und einem Prä-Post-Vergleich im Alten-

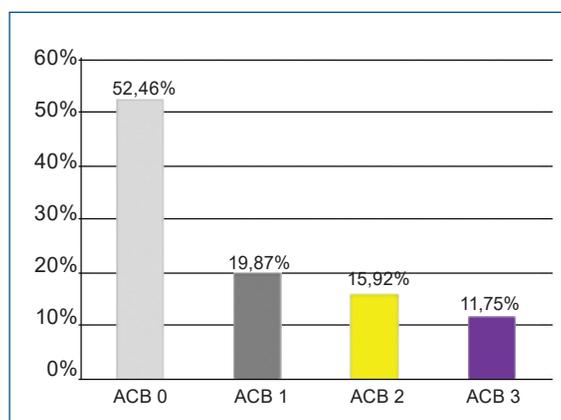


Abb.: Anticholinerge Belastung (ACB: Anticholinergic cognitive Burden Scale) in der urologischen Praxis.

heim soll dann ein Risiko- bzw. Medikations-assessment entwickelt werden. Endpunkte der Studie sind UAE und beteiligte Arzneistoffe, je nach Anzahl und Art sowie Anzahl der ISAR (Identification of Seniors at Risk)-Patienten. Hanke stellte die erste Auswertung der Urologischen Klinik bei 62 hochbetagten Patienten im Alter über 80 vor. Bei einem Durchschnittsalter von 87 Jahren waren 56 % der Patienten weiblich, 77 % ISAR-positiv und 16 % Diabetiker. Sie erhielten 7,9 Medikamente bei Aufnahme und 7,5 bei Entlassung. Die urologisch relevanten Diagnosen wurden angeführt von Blasenentleerungsstörungen (37 %), häufig waren auch Makrohämaturie (19 %) sowie Urininkontinenz (13 %), seltener Harnwegsinfekt (5 %) und Prostatahyperplasie (3 %). An UAEs wurden bei immerhin 26 der 62 Hochbetagten insgesamt 33 detektiert. 42 % litten an mindestens einer und 11 % an 2 UAE, gab Hanke zu bedenken. Damit bestätigt sich in dieser ersten Auswertung, dass UAE kein Einzelfall in der Gerontourologie sind, sondern systematisch auftreten – und eng mit der Multimedikation bzw. Polypharmazie zusammenhängen. Hanke empfahl, die arzneimittelassoziierte Iatrogenität vor allem bei geriatrischen Altenheimbewohnern aktiv zu erkennen, zu beobachten sowie UAE-Risiken in der Gesamtmedikation durch eine Überprüfung der Indikation, der wirksamen Dosis und Interaktion zu minimieren.

Antikoagulation – ein Thema auch für Urologen

Eine Blutverdünnung ist z.B. bei Vorhofflimmern (VHF) indiziert, da sie das Risiko für ischämische Schlaganfälle hochsignifikant verringert, erläuterte PD Dr. med. Barbara M. Richartz, Fachärztin für Innere Medizin/Kardiologie (München). Neben dem „alten“ Marcumar bzw. Phenprocoumon oder Warfarin (VKA) sind heute mittlerweile vier neue orale Antikoagulanzen (NOAKs) zugelassen. Sie sind deutlich einfacher in der Handhabung als VKA, da sie weniger Laborkontrollen erfordern und keine Nahrungsmittelinteraktionen und sehr viel weniger Arzneimittelinteraktionen zu beachten sind. Auch wenn eine Operation ansteht, ist die periprozedurale Patientenführung unter NOAKs verglichen mit VKA

sehr viel einfacher (kein Bridging nur Switching). Zudem sind schwere Blutungen deutlich seltener als unter VKA. Treten sie aber auf, gibt es gute Therapiestrategien. Da NOAKs über die Niere ausgeschieden werden, sollte die Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <50) reduziert werden. Und: Makrohämaturien älterer Patienten sollten auch als Nebenwirkung von NOAKs überprüft werden (s.o.).

Inkontinenz bei psychiatrischen Erkrankungen

Blasenentleerungsstörungen können bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen durch die Krankheit selbst – Inkontinenz z.B. nur bei Morbus Alzheimer – verursacht sein, sind aber nicht selten Folgen einer antipsychotischen Medikation, erklärte Prof. Dr. med Hans-Peter Volz (Schloss Werneck). Abhängig von der Wirkweise der Antipsychotika entstehen Blasenentleerungsstörungen zum einen durch noradrenerge Effekte. Stark noradrenerg wirken z.B. die modernen Antidepressiva Bupropion, Venlafaxin und der auch gegen Harninkontinenz eingesetzte Serotonin- Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetine. Eine zweite häufige Ursache für Blasenentleerungsstörungen sind anticholinerge Wirkungen z.B. durch die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Imipramin und Trimipramin. Volz riet, sich mit der Wirkweise der wichtigsten Psychopharmaka vertraut zu machen und gerade bei Hochbetagten keine stark anticholinerg wirksamen Antipsychotika einzusetzen bzw. sie im Medikationsplan ggf. durch diesbezüglich verträglichere zu ersetzen.

Polypharmazie und Inkontinenztherapie

Urologen betreuen in ihrer Praxis im Vergleich zu anderen Vertragsärzten mit Abstand die meisten über 65-jährigen Patienten, erklärte PD Dr. Andreas Wiedemann (Witten). Die Herausforderung besteht deshalb darin, sich um diese multimorbiden Patienten unter Polymedikation zu kümmern. Sie müssen mögliche klinische Interaktionen (sog. Drug-disease-interactions), aber auch pharmakodynamische (Wirkstoffe verstärken sich oder

heben sich auf) und pharmakokinetische (Hemmung/Induktion metabolischer Enzyme und/oder Transportproteine und Verdrängung aus der Plasmabindung) Medikamentenwechselwirkungen kennen – und bei der Therapie der Harninkontinenz berücksichtigen. Wiedemann plädierte dafür, vor jeder weiteren Verschreibung die anticholinerge Belastung zu prüfen, z.B. anhand der „Anticholinergic burden scale“ nach Boustani. Damit werden Medikamente mit anticholinergischer Wirkung erfasst und bewertet (ACB score 1-3), d.h. die Methode ist nicht invasiv und ubiquitär verfügbar. Dass hier dringender Handlungsbedarf besteht, belegt das Ergebnis einer aktuellen Untersuchung in urologischen Praxen unter Einschluss von 1.007 über 65-jährigen Patienten: Bei jedem Zehnten wurde eine hohe anticholinerge Belastung aufgedeckt. Das bedeutet: Mit mehr als 3 Punkten in der Risikoskala (ACB 3) sind 11,75 % der ambulanten Patienten der Hochrisikogruppe zuzurechnen (Abb.). Zu denken gibt laut Wiedemann, dass dieses Risiko in einer deutschen stationären Geriatrie mit 8,63 % geringer war.

Ist bei OAB aber ein Anticholinergikum indiziert, dann sollte bedacht werden, dass es bei ZNS-Gängigkeit auch die Kognition beeinträchtigen kann. Die ZNS-Gängigkeit wiederum ist an die Lipophilie einer Substanz gebunden. Mit Ausnahme des hydrophilen Trosipiumchlorid (Spasmex®) sind alle gängigen Substanzen als tertiäre Amine lipophil, am stärksten Oxybutynin. Sie verteilen sich damit auch stärker im Fettgewebe und im ZNS, und haben, da sie zum Abbau mischfunktionelle Oxidase benötigen, zudem ein hohes Potenzial für CYPvermittelte Interaktionen. Anders Trosipiumchlorid: Das stark hydrophile und positive geladene Molekül kann die sehr dichte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Es hat keine CYP-Aktivität, kann nicht mit Co-Medikation interagieren und wird unverändert renal ausgeschieden, was einen zusätzlichen lokalen Effekt in der Blase beinhaltet. ◀

Autorin: Ute Ayazpoor, Mainz

(Literatur bei Verfasserin)

Quelle: 21. Bamberger Gespräche „Multimorbidität und Inkontinenz 2.0“, am 2.09.2017, in Bamberg; Veranstalter: Deutsche Kontinenz Gesellschaft

Mirabegron erweitert das Spektrum der OAB-Therapie

Seit August 2017 ist Mirabegron (BETMIGATM) in Deutschland wieder zur Behandlung der Überaktiven Blase (OAB) erhältlich. Der Beta-3-Adrenozeptoragonist hat das Potenzial, sich zum OAB-Präparat der Zukunft zu entwickeln – nicht nur als Option nach Anticholinergika, sondern auch in der Primärtherapie beispielsweise bei Patienten mit anticholinergischer Vorbelastung oder kognitiven Einschränkungen, so die Einschätzung von PD Dr. Gert Naumann (Erfurt).

Die Leitlinien zur Therapie der OAB sehen zunächst verhaltenstherapeutische Optionen sowie Physiotherapie vor. Lässt sich damit keine zufriedenstellende Besserung der Beschwerden erzielen, kommen Pharmaka zum Einsatz. Die primär verordneten Anticholinergika haben jedoch geringe Persistenz und viele Patienten weisen eine anticholinergische Vorbelastung auf.

In einer aktuellen Studie wurde bei 936 OAB-Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren die anticholinergische Vorbelastung untersucht. Dabei zeigte sich, dass etwa die Hälfte der Patienten vor Beginn der OAB-Therapie bereits eine anticholinergische wirksame Medikation einnahm und zwölf Prozent eine relevante anticholinergische Vorbelastung aufwiesen. Das Gefährdungspotenzial durch Anticholinergika – z.B. Schwindel, Konzentrationsmangel und Sturzneigung geriatrischer Patienten – muss auch im Zusammenhang mit Kumulationseffekten durch eine Polypharmazie gesehen werden, mahnte PD Dr. Andreas Wiedemann (Witten).

Aufgrund seines von Anticholinergika verschiedenen Wirkmechanismus ist Mirabegron eine Behandlungsalternative für OAB-Patienten. Von dem Beta-3-Adrenozeptoragonisten können neben therapie-naiven Patienten auch mit Anticholinergika vorbehandelte Patienten sowie Ältere profitieren. Der besseren Verträglichkeit entsprechend liegt die Persistenz der Patienten unter Mirabegron deutlich höher als unter Anticholinergika. ◀

Quelle: Symposium „Mirabegron: Wieder eine Option mehr für Ihre OAB-Patienten“ im Rahmen des Jahreskongresses der Deutschen Kontinenz Gesellschaft, am 10. November 2017 in Dresden. Veranstalter AstellasPharma GmbH.

Starkes Gewicht – schwache Blase

Immer mehr Deutsche sind übergewichtig. Zu den bekannten Folgen gehören Herz-Kreislauferkrankungen, Typ 2 Diabetes und Krebs. Krankhaftes Übergewicht bei einem BMI >30 kg/m² kann auch zu Inkontinenz führen.

Steigendes Körpergewicht belastet nicht nur Kreislauf und Gelenke, es schwächt auch die Blasenmuskulatur und den Beckenboden. Die Folgen sind anhaltender akuter Harnrang oder unfreiwilliger Harnverlust schon bei leichter körperlicher Anstrengung, etwa beim Husten oder Niesen. Obwohl inzwischen fast jeder zweite Deutsche mäßig bis stark übergewichtig ist und jeder Zehnte unter Inkontinenz leidet, wird über den Zusammenhang zwischen Adipositas und Inkontinenz noch nicht genügend informiert.

Die Deutsche Kontinenz Gesellschaft mahnt zu mehr interdisziplinärer Zusammenarbeit. Kaum ein anderes Krankheitsbild betreffe gleichermaßen so viele medizinische Fachgebiete wie die Inkontinenz. „Hier sind wir als Ärzte gefordert, das Problem offen anzusprechen. Denn zu viele Patienten verschweigen immer noch ihre Inkontinenz und arrangieren sich mit der Erkrankung, statt diese behandeln zu lassen,

so Prof. Dr. Axel Haferkamp, Erster Vorsitzender der Deutschen Kontinenz Gesellschaft.“ ◀

Deutsche Kontinenz Gesellschaft

Tabuthema: Inkontinenz

Der aktuelle Report „Tabuthema Inkontinenz“ des internationalen Marktforschungs- und Beratungsinstituts YouGov zeigt, dass zwei von fünf Deutschen schon einmal von unkontrolliertem Harnverlust betroffen waren, bei einem Drittel tritt der Harnverlust sogar gelegentlich auf. Und obwohl die Hälfte der Betroffenen der Generation 55+ angehört, gibt auch jeder zehnte 25- bis 34-Jährige an, mindestens manchmal darunter zu leiden.

Was ist für Betroffene besonders unangenehm? Männer fürchten Einschränkungen im Alltag, z.B. dass längere Autofahrten nicht mehr unterbrechungsfrei realisiert werden können. Frauen hingegen befürchten den Kontrollverlust über den eigenen Körper und haben Sorge wegen unangenehmer Gerüche. ◀

Quelle: YouGov, Köln

Rezidivierende Zystitis bei Frauen

S3-Leitlinie empfiehlt Antibiose – D-Mannose

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Therapie und Prophylaxe der rezidivierenden Harnwegsinfektionen [1] rät von dem ungezielten Einsatz von Antibiotika aufgrund der Resistenzentwicklungen ab und empfiehlt bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten u.a. die natürliche Therapie mit D-Mannose.

Der Wirkmechanismus von D-Mannose liegt darin, dass sich die Fimbrien des in 90 % der Harnwegsinfekte verantwortlichen Bakteriums *Escherichia coli* nicht an das Epithel der Harnwege, sondern an den Einfachzucker binden. Dadurch werden die adhäsiven und invasiven Kräfte des uropathogenen Keims ausgeschaltet und der Keim beim Wasserlassen im Verbund mit D-Mannose ausgeschieden. Aufgrund dieser mechanischen Elimination besteht keine Gefahr der Resistenzentwicklung.

In einer Studie zeigte D-Mannose eine sichere Therapie bei rezidivierender Zystitis sowie Harnwegsinfekten bei erwachsenen Frauen. Der Zeitraum bis zum Auftreten eines Reinfektes war unter der unter D-Mannose signifikant länger als unter der Antibiose (200 vs. 57,2 Tage) [2]. Der mittlere Blasenschmerz, der starke Harnrang sowie die mittlere Zahl der Miktionen über 24 Stunden sanken ebenfalls signifikant.

Das vegane, gluten- und laktosefreie Femannose® N kann auch – nach Rücksprache mit dem Arzt – von Schwangeren und Stillenden eingenommen werden. ◀

Quelle: MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH

[1] Interdisziplinäre S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten Aktualisierung 2017. AWMF-Register-Nr. 043/044
[2] Porru et al. 2014. J Clin Urol 7:208-213.

Erste Patientenleitlinie zum Blasenkrebs

Für Betroffene mit Harnblasenkarzinom gibt es eine neue, inhaltlich speziell fundierte Informationsbroschüre: Die erste Patientenleitlinie Blasenkrebs. Der Ratgeber vermittelt den aktuellen, evidenzbasierten medizinischen Wissensstand hinsichtlich empfohlener Untersuchungen für die Diagnostik sowie Optionen der Behandlung und Nachsorge der zweithäufigsten urologischen Krebserkrankung. Die Patientenleitlinie ist die laienverständliche Übertragung der ärztlichen „S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“, die 2016 von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) federführend erstellt wurde und allen an der medizinischen Versorgung von Blasenkrebspatienten beteiligten Berufsgruppen wissenschaftlich untermauerte Handlungsempfehlungen gibt. Beide Leitlinien werden vom „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der

Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe herausgegeben.

„Die Patientenleitlinie Blasenkrebs wurde bereits auf dem 69. DGU-Kongress in Dresden vorgestellt. Sie bietet den Betroffenen und ihren Angehörigen das derzeit verfügbare medizinische Fachwissen in verständlicher Sprache an und leistet damit erneut bestmögliche Aufklärung im Rahmen unseres onkologischen Leitlinien-Angebots für Patienten. Wichtig ist nun die schnelle Verbreitung des Ratgebers“, so DGU-Pressesprecher Prof. Dr. Christian Wülfig.

Die Koordinatoren der ärztlichen S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom und Co-Autoren der neuen Patientenleitlinie, Prof. Dr. Margitta Retz und Prof. Dr. Jürgen Gschwend vom Klinikum rechts der

Isar in München, sehen in der Patienten-Version besonders auch den Nutzen zur Gesprächsvorbereitung mit dem behandelnden Arzt. „So werden Patienten, die vor der schwerwiegenden Entscheidung für eine Zystektomie oder andere operative Eingriffe stehen, in Form eines Leitfadens auch praktische Tipps an die Hand gegeben“, sagt Retz. Dies stärke die Patientenkompetenz.

Detailliert werden in dem Ratgeber nicht nur die Behandlungsoptionen in Abhängigkeit der Ausbreitung des Blasenkrebses - nicht-muskelinvasiv, muskulinvasiv und metastasiert - aufgezeigt, sondern gleichermaßen auch die entsprechend verschiedenen Erfordernisse der Nachsorge dargestellt. ◀

Quelle: DGU

Die Patientenleitlinie Blasenkrebs steht online als PDF-Datei zur Verfügung. Die gedruckte Broschüre kann bei der Stiftung Deutsche Krebshilfe, Buschstr. 32, 53113 Bonn kostenlos postalisch oder online angefordert werden.

Sport hilft, Nebenwirkungen der Chemotherapie zu reduzieren

Die Chemotherapie-induzierte periphere Polyneuropathie (CIPN) ist eine der häufigsten therapiebegleitenden Nebenwirkungen. Sie führt zu Taubheitsgefühl, Gleichgewichtsstörungen und Schmerzen. Etwa die Hälfte aller Leukämie-, Lymphom-, Brust- und Darmkrebs-Patienten ist davon betroffen. Aktuell wird an der Deutschen Sporthochschule Köln untersucht, wie Krebsbetroffene durch gezieltes Bewegungstraining aktiv auf ihr Wohlbefinden einwirken können.

Krebspatienten mit einer CIPN leiden unter sensorischen und motorischen Symptomen, wie tauben, kraftlosen Händen und Beinen, die Alltagstätigkeiten erschweren und zu einem Verlust der Autonomie führen. Diese Einschränkungen können auch zum Abbruch der Chemotherapie führen.

Derzeit gibt es noch kein effektives Konzept zur Prävention beziehungsweise Behandlung der CIPN. Jedoch scheint die Sporttherapie ein vielversprechender Ansatz zu sein. Diese Annahme unterstützen die Vorarbeiten der Forschergruppe um Dr. Fiona Streckmann von der Deutschen Sporthochschule

Köln. „Unser Ziel ist es, durch gezieltes Training zu verhindern, dass sich eine CIPN entwickelt oder diese zumindest verzögert auftritt. Eine Steigerung der Lebensqualität und eine optimierte Krebstherapie wären die Folge“, erklärt Streckmann.

Mit Sporttherapie bessere Lebensqualität

An der Studie sind 236 Patienten beteiligt, die eine Chemotherapie erhalten. Die Probanden werden per Zufallsprinzip in verschiedene Gruppen aufgeteilt. Bis auf eine Kontrollgruppe absolvieren alle Studienteilnehmer zusätzlich zur konventionellen Therapie ein spezielles Bewegungstraining, das Muskeln und Sehnen stärkt. Dabei wird eine Teilnehmergruppe in ihren sensomotorischen Fähigkeiten trainiert: Sie üben sicheren Stand – zunächst auf festem Boden, der immer weicher wird, bis hin zu wackeligen Flächen, auf denen die Teilnehmer einbeinig stehen. Eine andere Gruppe bekommt ein spezielles Training, bei dem die Teilnehmer auf vibrierenden Platten stehen.

Um genau festzustellen, ob und wann sich eine CIPN entwickelt, werden engmaschige Messungen bei den Patienten durchgeführt – vor, während und nach der Chemotherapie. Die Kölner Forschergruppe erhofft sich neue und wichtige Erkenntnisse zum gesundheitsfördernden Effekt der Bewegungsinterventionen auf die chemo-induzierte Nervenschädigung. Ihre Therapieziele: Verhinderung einer CIPN und deren sensorischer Symptome, verringerte funktionelle Einschränkungen, eine verfeinerte Balance, Tiefensensibilität und ein verringertes Auftreten weiterer Nebenwirkungen bei Krebstherapien. „Wird dieser Effekt belegt, beeinflusst dies nicht nur die Lebensqualität der Patienten – zudem wäre es von höchster klinischer Relevanz, da es die Begleittherapie in der Onkologie verbessern würde“, so Streckmann.

Die Studie wird von der Deutschen Krebshilfe mit 369.000 Euro für drei Jahre gefördert. ◀

Quelle: Deutsche Krebshilfe

Testosterontherapie bei Hypogonadismus

Der adipöse Mann geht wenn, nur ungern zum Arzt. Er hört, was er schon weiß: Er ist zu dick. Und erhält den Rat, den er schon kennt: abnehmen. Er verlässt die Praxis unzufrieden. Eine einzige Frage könnte diesen Ablauf völlig ändern: „Viele übergewichtige Männer haben Schwierigkeiten, eine Erektion zu erzielen und aufrechtzuerhalten. Ist das ein Problem für Sie?“

Besteht bei Übergewicht und Erektionsstörungen auch ein Testosteronmangel, wird der Patient die Praxis mit einem Rezept und der Perspektive auf eine deutlich gesteigerte Lebensqualität verlassen, anstelle von ungeliebten Ratschlägen zum gesunden Lebensstil, so Prof. Geoffrey Hackett (Sutton) beim PRISM/ICMH International Congress on Men's Health in Warschau. „Im Grunde seines Herzens wäre jeder Mann gerne ein Held. Vor allen Dingen im Bett.“ Mit der Aussicht auf ein gutes Sexualeben steigt die Motivation für aktive Prävention. Auf diese Strategie setzt der Experte auch bei Patienten mit metabolischem Syndrom, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) und anderen Erkrankungen, bei denen ein symptomatischer Hypogonadismus abzuklären ist.

Patienten mit symptomatischem Hypogonadismus profitieren vom Ausgleich des Hormonmangels – unabhängig davon, ob er Ursache oder Folge ist. Vorrangig sind die Komorbiditäten zu therapieren. Eine flankierende Testosterongabe bessert bei fehlenden

Kontraindikationen die metabolischen Parameter, die eingeschränkte Sexualfunktion, die Stimmung und Lebensqualität.

Testosteron verbessert Sexualfunktion

Die verbesserte Sexualfunktion ist bei gesichertem Testosteronmangel gut belegt. Patienten mit ausgeprägtem Defizit (<8 nmol/l T) profitieren dabei stärker, so Dr. H. Lelifeld (Utrecht). Ein etwas geringerer Effekt ist bei Diabetikern mit irreversiblen vaskulären Schäden zu erwarten.

Hypogonadale Diabetiker sterben früher

Diabetiker stellen mit 42 % die Gruppe mit der höchsten Prävalenz eines Testosteronmangels, erläuterte Prof. Hugh Jones (Sheffield). Ohne Hormonausgleich war eine erhöhte Mortalität zu beobachten [1]: Innerhalb von 5,8 Jahren verstarben doppelt so viele hypogonadale Diabetiker (20 %) im Vergleich zu eugonadalen und substituierten Patienten (9,0 bzw. 8,6 %), zeigte eine retrospektive Studie mit 587 Diabetikern. In einer anderen Studie verbesserten sich unter der Testosterongabe langfristig gestörte metabolische Parameter (Insulinresistenz, HbA1c, Dyslipidämie) [2].

Männer votieren nach subjektivem Nutzen

„Wichtig für die Männer sind nicht Laborparameter, sondern dass es ihnen fühlbar besser

geht“, betonte Hackett. „Zur Therapietreue tragen viele kleine positive Veränderungen im täglichen Leben bei, etwa die verlängerte Gehstrecke, die gesteigerte Vitalität und die verbesserte Stimmung sowie die verbesserte Sexualfunktion, die in den T-Trials [3] mit Testosteron-Gel gezeigt wurden.“

Optimiertes Gel im Dosierspender

Bei der optimierten transdermalen Therapie ist mit einem höher konzentrierten Gel im Dosierspender (Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) bei kleinerer Auftragsfläche eine genaue Dosistitration möglich. Empfohlen werden ein bis vier Dosierhübe morgens, entsprechend 1,25 bis 5 g Gel (20,25 bzw. 81 mg Testosteron). Bei 82 % der Patienten wurde in der klinischen Hauptstudie [4] am Tag 182 dabei ein Wert im Normbereich (18,7±8,3 nmol/l) erreicht. Zum Aufbringen des Dosiergels werden nur noch Schultern und Oberarme empfohlen. Vom Bauchbereich wird abgeraten, weil hier im Vergleich deutlich geringere Testosteronwerte im Blut erzielt werden [5], erläuterte Dr. Jean-Paul Deslypere vom Unternehmen BESINS Healthcare. ◀

Quelle: PRISM/ICMH International Congress on Men's Health, 6.-7. Oktober 2017, Warschau

Literatur:

- [1] Muraleedharan V, et al. 2013. Eur J Endocrinol 166:725-733
- [2] Hackett G, et al. 2014. J Sex Med 11:840
- [3] Snyder et al. 2016. NEJM 374(7):611
- [4] Kaufman JM, et al. 2011. J Sex Med 8:2079-2089
- [5] Miller J, et al. 2011. Endocrine Practice 17(4):574

Instillationstherapie bei Interstitieller und Chronischer Zystitis

Die Interstitielle Zystitis ist eine chronische Entzündung der Blasenwand, die mit Schmerzen und Harndrang verbunden ist. Die klassische Behandlung besteht aus Schmerztherapie und Blaseninstillation zum Aufbau der defekten Blasenschuttschicht (GAG-Schicht). Instillamed® ist ein Kombinationspräparat, das im Bereich der Instillationstherapie zur Wiederherstellung der beschädigten GAG-Schicht auf dem Blasenepithel bei Interstitieller und Chronischer Zystitis eingesetzt wird. Instillamed® beinhaltet die beiden

natürlichen Wirkstoffe Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat und bietet doppelten Schutz für die Blasenwand, ermöglicht intensive Regeneration der GAG-Schicht, reduziert Schmerzen und Drangsymptomatik. Gleichzeitig wird das Ablagern von Bakterien oder Immunkomplexen an der Blasenwand gehemmt, und das Risiko erneuter Infektionen gesenkt. Die Hyaluronsäure erhöht die Elastizität des Gewebes und setzt somit an wesentlichen, ursächlichen Faktoren der Chronischen Zystitis an.

Die sterile, leicht visköse Hyaluronsäure-Chondroitinsulfat-Lösung wird in einer gebrauchsfertigen, sterilen Fertigspritze und mit einem beigefügten Safety-Adapter geliefert und mittels eines Katheters direkt in die Harnblase instilliert. Je länger Instillamed® in der Blase belassen werden kann, umso besser ist die effektive Regeneration der inneren Schutzschicht. ◀

Quelle: FARCO-PHARMA GmbH

Das Produkt ist seit September 2017 im Handel erhältlich, die Therapiekosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen.

Abirateronacetat: Indikationserweiterung für die Therapie des neu diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC

Die EMA hat die Zulassung von Abirateronacetat (Zytiga®) erweitert: Der Androgenbiosynthese-Inhibitor kann ab sofort bereits in einem früheren Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms als bisher eingesetzt werden, teilte das Pharmaunternehmen Janssen mit. Denn Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon (Abirateron/P) ist jetzt auch zugelassen in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung von erwachsenen Männern mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC (metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom).

Phase-III-Studie LATITUDE

Die Zulassungserweiterung basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie LATITUDE, in der Abirateron/P plus ADT gegenüber

Placebo plus ADT bei Männern mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC die Mortalität signifikant um 38 % reduziert hatte ($p < 0,001$).

Das mediane radiologisch progressionsfreie Überleben betrug 33 Monate in der Abiraterongruppe vs. 14,8 Monate in der Placebogruppe (HR 0,47; $p < 0,001$). Signifikant bessere Ergebnisse zu Gunsten von Abirateron/P plus ADT resultierten auch in allen sekundären Endpunkten – einschließlich der Zeit bis zur Schmerzprogression und der Zeit bis zur Initiierung einer Chemotherapie ($p < 0,001$). Zudem verlängerte sich die Frist bis zum Auftreten symptomatischer skelettaler Komplikationen ($p = 0,009$).

Das Sicherheitsprofil von Abirateron/P plus ADT in der LATITUDE-Studie entsprach dem Sicherheitsprofil aus früheren Studien

zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC).

Alternative zu Docetaxel/ADT

In vorausgegangenen Studien hatte sich eine Kombination aus ADT und Docetaxel bei hormonnaiven Patienten mit mHSPC im Vergleich zur alleinigen ADT als wirksamer erwiesen. Diese Kombination wird daher in aktuellen Leitlinien für Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakarzinom empfohlen, sofern sie fit genug für eine Chemotherapie sind. Da aber eine Docetaxel-Therapie aufgrund des Nebenwirkungsprofils für viele Patienten nicht infrage kommt, könnten diese von der alternativen Antihormontherapie profitieren. *Red.* ◀

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 Zuger

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-hinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

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

ISSN: 2196-4874

