

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Neue Immuntherapien bei lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Urothelkarzinom

mCRPC: Sequenzierung von Abirateron und Enzalutamid im Vergleich

Andrologie

Sexualmedizin im ärztlichen Alltag – Befragung deutscher Urologen

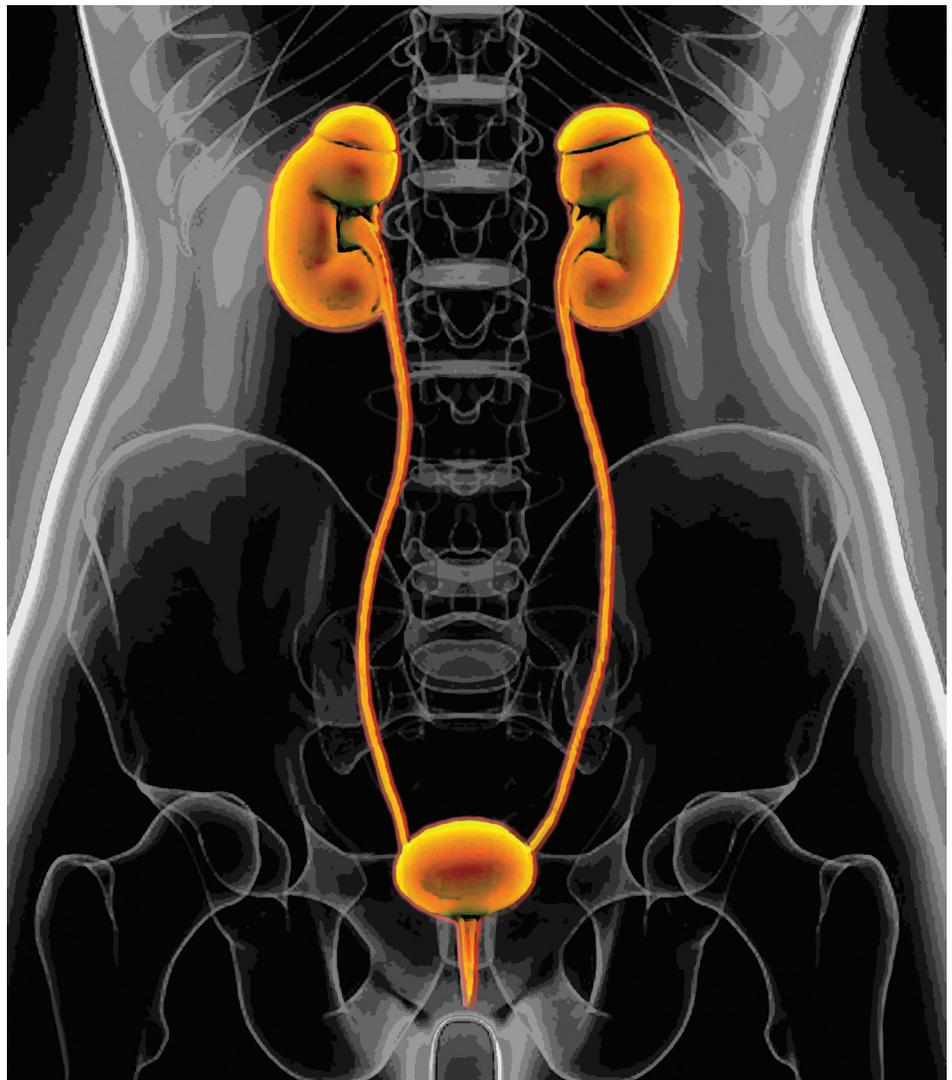
Urologie

Chronische Niereninsuffizienz und 6-Punkte-Diät

Überaktive Blase und Speichersymptome des unteren Harntrakts

Mit Recht an Ihrer Seite:

Sex in der Praxis – wann kommt es zu einer Straftat?



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

6-17 Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Urothelkarzinom
Nivolumab-Monotherapie bei Patienten mit Krankheitsprogression nach
Platin-basierter Chemotherapie

Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Urothelkarzinom
Erstlinientherapie mit Atezolizumab bei Patienten, die für
Cisplatin-basierte Regime nicht in Frage kommen

Nicht muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC)
Toxizitätsbedingte Abbrüche der Bacillus Calmette-Guérin
(BCG)-Erhaltungstherapie mit Alter assoziiert?

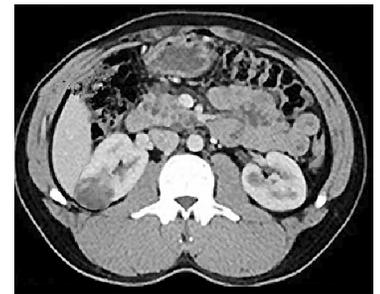


Fortgeschrittenes/metastasiertes Übergangszellkarzinom des Urothels
Multizentrische Anwendungsbeobachtung zu Vinflunin als
Zweitlinien-Chemotherapie unter Routine-Bedingungen
in Großbritannien und Irland

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)
Sequenzierung von Abirateron und Enzalutamid im Vergleich

Prostatakarzinom
Inwieweit können 50- bis 54-jährige Männer vom
PSA-Screening profitieren?

mCRPC
Erhöhte Effektivität von Docetaxel bei Kombination mit dem
Aminobisphosphonat-Derivat BMK1644



Korrelation der AR-V7-Transkripte im Vollblut mit dem Ansprechen
auf Abirateronacetat bei Patienten mit mCRPC

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)
Frühzeitiger Tumorschwund als prädiktiver Gradmesser der
Überlebensaussichten?

Nierenzellkarzinom (RCC)
Plasma-Fibrinogenspiegel als prognostischer Faktor für Überlebensparameter
Metaanalyse: Rolle für Plasma-Fibrinogen als prognostischer Marker beim RCC?

UROLOGIE

18-20 Harnblasenentleerungsstörungen nach Rektumoperationen

Überaktive Blase und Speichersymptome des unteren Harntrakts

6-Punkte-Diät für Patienten mit Chronischer Niereninsuffizienz:
Effektivität und Compliance vereinfachter diätetischer Maßnahmen

UROLOGIE

21-22 Therapievariabilität bei Minimal-Change-Glomerulonephritis (MCGN) und fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)

Urinbiomarker für Entzündung, Nierenschäden und Fibrose mit Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert?

Chronische Prostatitis mit BPH, LUTS und Risiko für akuten Harnverhalt assoziiert?

Schlafapnoe und zirkadiane Veränderung der extrazellulären Flüssigkeit als unabhängige Faktoren für nächtliche Polyurie



ANDROLOGIE

23-31 Androgendeprivation verursacht beim Laufen selektive Funktionsstörungen der Beinmuskulatur

Effekte der Testosteronausgleichstherapie auf Muskelkraft, Muskelpower und Funktionalität bei älteren Männern

Hodenfunktion bei Adoleszenten mit Klinefelter-Syndrom mit und ohne Spermienachweis

RHYME: Sicherheit der Testosterontherapie vor kardiovaskulären Ereignissen, Prostatakrebs und Progression von LUTS

Hodenfunktion bei Adoleszenten mit Klinefelter-Syndrom mit und ohne Spermienachweis

Sexualmedizin im ärztlichen Alltag – Ergebnisse einer Befragung deutscher Urologen

Die Scham vor der Scham: Genitalien und Schamgefühle in historischer Perspektive

Mit Recht an Ihrer Seite

32-33 Sex in der Praxis – wann kommt es zu einer Straftat? Welche berufsrechtlichen Probleme können drohen?



Pharmaforum / Meldungen

34-37 Prostatakarzinom: Testosteronzielwert <20 ng/dl

Atezolizumab: Neuer Checkpoint-Inhibitor in der Phase-III-Prüfung

mCRPC: XTANDI™ baut Marktführerschaft in Deutschland und Europa aus

Impressum

37

Anzeige

Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Urothelkarzinom Nivolumab-Monotherapie bei Patienten mit Krankheitsprogression nach Platin-basierter Chemotherapie

Mit Nivolumab-Monotherapie wurde bei einem bedeutenden Anteil Patienten mit nach Platin-basierter Chemotherapie progredientem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom ein anhaltendes klinisches Ansprechen bei kontrollierbarer Verträglichkeit erreicht.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom, deren Krankheit nach Platin-basierter Chemotherapie progredient geworden ist, besteht mit den aktuellen Therapieoptionen eine sehr begrenzte lebensverlängernde Perspektive. In dieser Situation erhofft man von der sich rasant entwickelnden Immunonkologie bahnbrechende Fortschritte. Beim Urothelkarzinom liegt die Möglichkeit der Behandlung mit Immun-Checkpoint-Blockade aufgrund langjähriger positiver Erfahrungen mit der intravesikalen Instillation mit Bacillus Calmette-Guérin nahe. Diesbezüglich werden bei Patienten mit nach Platin-basierter Chemotherapie progredientem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom die Effektivität und Verträglichkeit von Nivolumab getestet (Sharma et al. 2016):

In CheckMate 032 – einer zweistufigen, zweiarmigen Open-label-Studie der Stufe 1/2 – werden an 16 Zentren in fünf Ländern (Finnland, Deutschland, Spanien, UK und USA) Patienten mit einem Karzinom des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder der Urethra mit Nivolumab allein oder in Kombination mit Ipilimumab behandelt. Alle Patienten (n=78), die zumindest eine Dosis Nivolumab erhalten hatten, wurden in der Interimsanalyse berücksichtigt.

Ein bestätigtes vom Untersucher festgestelltes objektives Ansprechen betraf 19 von 74 bewertbaren Patienten (25,7%). In fünf Fällen handel-

te es sich um komplettes und bei 14 Patienten um partielles Ansprechen. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff betrug die mediane Dauer des Ansprechens 9,4 Monate. Es war median nach 1,5 Monaten eingetreten. Von den 19 Respondern sprachen 12 weiterhin auf die Therapie an (11 davon erhielten noch immer die Nivolumab-Monotherapie) Drei Patienten waren zur Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab gewechselt (einer von ihnen starb). Auch nach der Progression setzten zwei Patienten die Nivolumab-Monotherapie fort und zwei starben (Abb.).

Median überlebten die Patienten 9,7 Monate (95% KI, 7,3–16,2). Zum

Zeitpunkt des Daten-Cutoff waren 46 der 78 Patienten (59%) gestorben, und 46% hatten zumindest ein Jahr überlebt. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer in der gesamten behandelten Patientenkohorte betrug 2,8 Monate (95% KI, 1,5–5,9). Die Einjahresgrenze für Progressionsfreiheit erreichten 21% der Patienten (95% KI, 12–31).

Die mediane Gesamtüberlebensdauer der Patienten mit einer PD-L1-Expression von zumindest 1% betrug 16,2 Monate (95% KI, 6–nicht abschätzbar). Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression <1% waren es 9,9 Monate (95% KI, 7–nicht abschätzbar). Die entsprechenden progressionsfreien Intervalle erreichten 5,5 Monate (95% KI, 1,4–11,2) bzw. 2,8 Monate (95% KI, 1,4–6,5).

Mit der Behandlung im Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse von Grad 3–4 traten bei 17 (22%) der 78 Patienten auf. Am häufigsten waren erhöhte Lipase (4 Patienten), erhöhte Amylase (3) sowie Fatigue, makulopapulöser Hautausschlag, Dyspnoe, verringerte Lymphozytenzahl und verringerte Neutrophilenzahl (je 2).

Zwei der 78 Patienten beendeten die Behandlung aufgrund Toxizität (Pneumonitis und Thrombozytopenie) In beiden Fällen waren die Ereignisse fatal. *Red.* ◀

Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. 2016. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 17: 1590-1598.

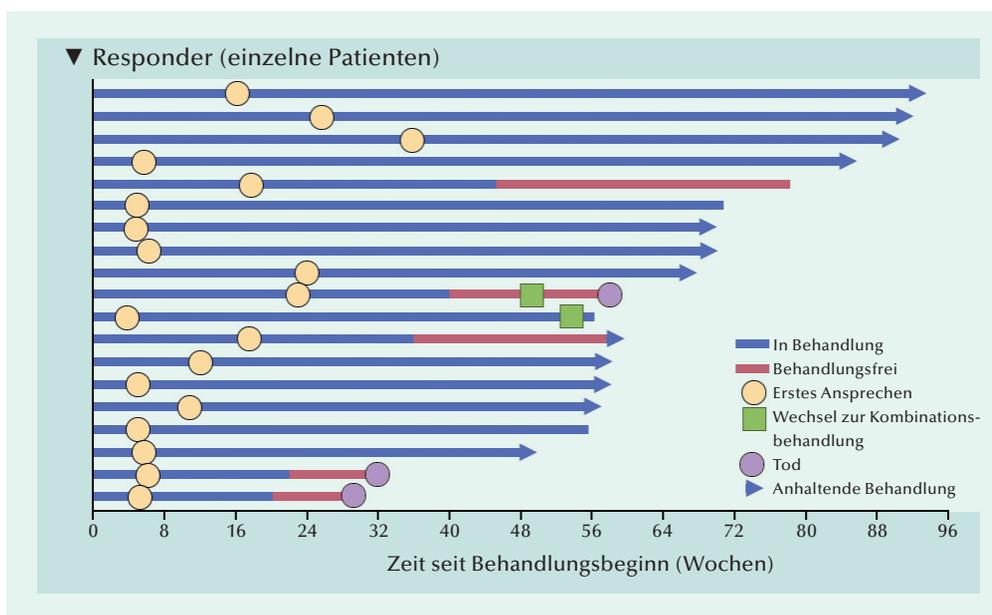


Abb.: Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens.

Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Urothelkarzinom Erstlinientherapie mit Atezolizumab bei Patienten, die für Cisplatin-basierte Regime nicht in Frage kommen

Urothelkrebs ist ein aggressiv bösartiger Tumor, mit dem bis zu zwei Drittel der Betroffenen aufgrund beeinträchtigtem Performance Status oder Komorbidität (z.B. Nierenfunktionsstörung) nicht für den Behandlungsstandard mit Cisplatin geeignet sind. Solche Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom erleben mit alternativen Erstlinien-Chemotherapien zumeist ein kurzes Ansprechen, eine hohe Toxizität und haben schlechte Überlebenseaussichten. Aktuell wurden Patienten, die für Cisplatin-basierte Regime nicht in Frage kommen, mit dem gegen den programmierten Zelltod-Ligand 1 (PD-L1) und B7-1 gerichteten humanisierten monoklonalen Antikörper Atezolizumab behandelt (Balar et al. 2017):

In der einarmigen, multinationalen Studie der Phase II wurden 119 zuvor unbehandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Therapie mit Cisplatin-basierter Chemotherapie nicht geeignet waren, in 47 akademischen Zentren und onkologischen Gemeinschaftspraxen in sieben Ländern Nord-

amerikas und Europas mit Atezolizumab behandelt.

Über ein zentrales Labor wurde die PD-L1-Expression auf den Tumor infiltrierenden Immunzellen (IC) immunhistochemisch bestimmt. Als IC0-Tumoren wurden danach diejenigen klassifiziert, bei denen <1% der IC PD-L1-positiv waren. Mit IC1 und IC2/3 wurden Tumoren bezeichnet, deren eine PD-L1-Expression auf ≥ 1 aber <5 IC bzw. ≥ 5 IC nachgewiesen wurde.

Nach einem Follow-up von 172 Monaten erreichte die mediane Ansprechrate im Gesamtkollektiv 23% (95% KI, 16–31). Damit überstieg die untere Konfidenzintervallgrenze der Ansprechrate den vorgegebenen Effektivitätsanspruch von 10%.

Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug 2,1 Monate (Bereich: 1,8–10,5). Aber auch späte Responder kamen vor, wie zwei Patienten mit Ansprechen nach 6 Monaten. Die mediane Ansprechdauer war noch nicht bei allen Patienten oder in den PD-L1-Subgruppen erreicht worden (Bereich: 3,7–20,1+). In 19 von 27 Fällen dauerte das Ansprechen an.

Die mediane Gesamtüberlebensdauer für alle Patienten betrug 15,9 Monate (95% KI, 10,4–nicht abschätzbar). Bei den IC2/3- und den IC1-Patienten waren es 12,3 Monate (6,0–nicht abschätzbar) bzw. 19,1 Monate (9,8–nicht abschätzbar) (Abb. A).

In einer exploratorischen Bewertung der TCGA (The Cancer Genome Atlas)-Subtypen als Biomarker wurden Responder bei allen Subtypen registriert. Am häufigsten waren sie bei Patienten mit dem luminal-II-Subtyp in Verbindung verlängerter Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Abb. B). Auch die Mutationslast war mit der Gesamtüberlebensdauer assoziiert: Patienten im oberen Quartil (Q4) der Mutationslast hatten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten in den Quartilen 1 bis 3.

Bei 79 der 119 Patienten (66%) traten als behandlungsbezogen betrachtete unerwünschte Ereignisse auf – davon 19 Fälle mit Grad 3–4. Am häufigsten waren Patienten (36/119, 30%) mit Fatigue belastet. Diarrhoe und Pruritus betraf 14 (12%) bzw. 13 (11%) der Patienten. Ein Patient mit behandlungsbezogener Sepsis starb daran. Bei insgesamt 41 (34%) Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zur Unterbrechung der Behandlung und bei 9 Patienten (8%) zum Therapieabbruch.

Red. ◀

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. 2017. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 389: 67-76.

Mit Atezolizumab wurden dauerhafte Ansprechraten und eine verlängerte Überlebenswahrscheinlichkeit bei zufriedenstellender Tolerierbarkeit erreicht.

Für Cisplatin ungeeignete Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom bietet sich damit eine vielversprechende Option für die Erstlinienbehandlung.

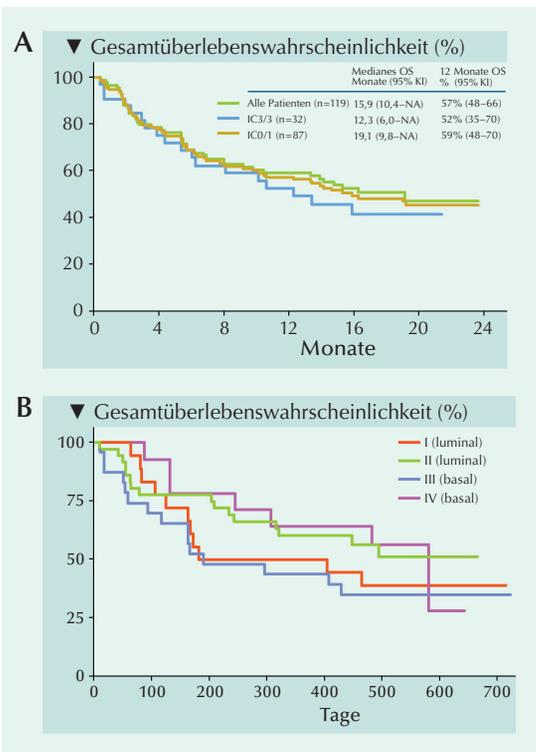


Abb. A/B: Gesamtüberleben (OS) nach PD-L1-Status auf den Tumor infiltrierenden Immunzellen (IC). Insgesamt 59 Ereignisse traten bis zum Daten-Cutoff am 4. Juli 2016 im Gesamtkollektiv auf (18 bei Patienten mit IC2/3; 41 bei Patienten mit IC0/1). PD-L1=programmiertes death-ligand 1. NA=nicht abschätzbar. (B) Kaplan-Meier-Plot des OS nach The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Subtypen (luminal I, papillös; luminal II; basal III, plattenepithelartig; und basal IV).

Nicht muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC)

Toxizitätsbedingte Abbrüche der Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Erhaltungstherapie mit Alter assoziiert?

Bei Patienten mit nicht muskelinvasivem Intermediär- und Hochrisiko-Blasenkrebs waren altersbedingte Toxizitätsunterschiede einer dreijährigen BCG-Erhaltungstherapie kein Grund für Therapieabbruch.

In den Leitlinien 2015 der European Association of Urology (EAU), ist die adjuvante Behandlung von Patienten mit urotheliale Intermediär- und Hochrisiko-NMIBC mit BCG über 1 bzw. 1 bis 3 Jahre als Behandlungsstandard ausgewiesen (Babjuk et al. 2015). Im Rahmen der Studie 30911 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group wurde die Beziehung zwischen Alter der Patienten mit (Ta-T1)-NMIBC und zum Behandlungsabbruch führender Nebenwirkungen einer auf 3 Jahre festgelegten BCG Erhaltungstherapie analysiert (Oddens, et al. 2016):

Zwischen Januar 1992 und Februar 1997 waren 487 NMIBC-Patienten (Ta-T1) mit einer dreijährigen BCG-Erhaltungstherapie (randomisiert mit BCG alleine oder mit BCG plus Isoniazid) behandelt worden.

Insgesamt 159 Patienten (32,6%) komplettierten das Erhaltungsprogramm. Begründungen für den Therapieabbruch waren Toxizität in 99 Fällen, Ineffektivität in 80 und diverse andere Anlässe in 149 Fällen.

Der Anteil Patienten, der die BCG-Therapie abgesetzt hatte, verteilte sich in etwa gleich auf die Altersgruppen

≤60 Jahre (24 Patienten, 17,9%), 60-71 Jahre (41 Patienten, 21,9%), 71-75 Jahre (24 Patienten, 22,9%) und >75 Jahre (10 Patienten, 16,4%). Reduziert auf die Altersgruppen ≤70 und >70 Jahre ergab sich ebenfalls kein Unterschied ($p=0,41$).

Für 45 Patienten war systemische Toxizität – insbesondere Fieber (23) und allgemeines Unwohlsein (15) – für den Ausstieg aus der BCG-Behandlung ausschlaggebend und für 72 Patienten waren es lokale Nebenwirkungen – insbesondere chemische Zystitis (38). Bei beiden Toxizitätsarten bestand keine Altersabhängigkeit.

Toxizitätsbedingte Abbrüche waren bei Behandlung mit BCG plus Isoniazid häufiger (58/240 Patienten, 24,2%) als mit BCG alleine (41/247 Patienten, 16,6%). **Red. ◀**

Babjuk M, Bohle A, Burger M et al. 2015. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-2015-v1.pdf>
Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, et al. 2016. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guérin: results from European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group study 30911. *BJU Int* 118:423-428.

BCG-Erhaltungstherapie: Effektivität versus Tolerierbarkeit

Die BCG-Erhaltungstherapie über 3 Jahre nach der 6-wöchigen Induktionstherapie reduziert bei Hochrisiko-Patienten mit nicht muskelinvasivem Blasenkrebs das Rezidivrisiko gegenüber einer einjährigen Therapieverlängerung signifikant. Die Tolerierbarkeit der damit verbundenen Toxizität ist im jeweiligen Fall abzuwägen.

Eine prospektive, randomisierte Studie der Southwest Oncology Group (SWOG) hatte gezeigt, dass die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei CIS und ausgewählten Patienten mit Blasekrebs (Ta, T1) doppelt so lange andauerte, wenn sie nach der BCG-Induktionstherapie eine Erhaltungstherapie über 3 Jahre erhielten. Das Protokoll der Erhaltungstherapie, das drei BCG-Installationen derselben Dosierung in wöchentlichen Abständen nach 3, 6, 12, 18, 24, 30, und 36 Monaten vorsah, war mit hochgradiger Toxizität verbunden, so dass nur 16% der Patienten den Behandlungsplan komplett absolvierten [1].

In einer Untersuchung der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary (EORTC-GU) verringerte sich die

Toxizität der Erhaltungstherapie mit 1/3 der Dosis über 1 oder 3 Jahre gegenüber der vollen Dosierung über 1 oder 3 Jahre nicht signifikant. Bei Hochrisiko-Patienten reduzierte eine dreijährige BCG-Erhaltungstherapie in voller Dosierung nach dem SWOG-Schema das Rezidivrisiko im Gegensatz zu dem verkürzten Schemata mit voller Dosierung. Allerdings bestanden keine Unterschiede hinsichtlich Progression und Überleben.

Bei Intermediärrisiko-Patienten hatte die Verkürzung des Therapieplans auf 1 Jahr keine Effektivitätseinbußen [2].

Eine neuere randomisierte Phase-III-Studie prüfte, ob eine einzelne BCG-Instillation der Gesamtdosis alle drei Monate für drei Jahre nach der BCG-Induktionstherapie Rezidive

und Krankheitsprogression bei einem gemäßigten Toxizitätsprofil besser verhindern lassen als mit der alleinigen Induktionstherapie. Das Behandlungsschema erfüllte die Erwartungen an geringe Toxizität. Es resultierte aber keine höhere Effektivität als mit der 6-wöchigen Induktionstherapie [3].

Red. ◀

[1] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. 2000. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 163: 1124-1639.

[2] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. 2013. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 63:462-472.

[3] Martínez-Piñero L, Portillo JA, Fernández JM, et al. 2015. Maintenance therapy with 3-monthly bacillus Calmette-Guérin for 3 years is not superior to standard induction therapy in high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: final results of randomised CUETO study 98013. *Eur Urol* 68:256-262.

Anzeige

Fortgeschrittenes/metastasiertes Übergangszellkarzinom des Urothels Multizentrische Anwendungsbeobachtung zu Vinflunin als Zweitlinien-Chemotherapie unter Routine-Bedingungen in Großbritannien und Irland

Vinflunin zeigte sich als effiziente und adäquat verträgliche Zweitlinien-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Übergangszellkarzinom des Urothels. Die Ergebnisse decken sich mit den europäischen Daten aus der klinischen Praxis.

Für Patienten mit fortgeschrittenem Übergangszellkarzinom des Urothels (TCCU) wird an erster Stelle eine Cisplatin-basierte Chemotherapie empfohlen. Doch auch Patienten, bei denen eine solche Kombinationschemotherapie optimal durchführbar ist, haben eine mediane Gesamtüberlebensdauer von lediglich 12 bis 15 Monaten. Bei Versagen der neo-/adjuvant bzw. palliativ verabreichten Platin-basierten Primärchemotherapie steht seit 2009 Vinflunin als erste von der European Medicine Agency (EMA) zugelassene zytostatische Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten TCCU zur Verfügung. Im Vereinigten Königreich von Großbritannien (UK) wie auch in Irland gibt es keine Empfehlung zur Standardbehandlung für die Zweitlinientherapie, das heißt, Vinflunin ist für Patienten des National Health Service (NHS) im UK nicht routinemäßig verfügbar. Im Rahmen eines von Pierre Fabre gesponserten Free of Charge Program wurde Vinflunin zur Verfügung gestellt. Die Behandlungsergebnisse der an diesem Programm in Zweitlinie mit Vinflunin behandelten Patienten wurden aktuell berichtet (Hussain et al. 2017):

Die vorgestellten Daten wurden retrospektiv erhoben und stammen von 49 Patienten aus 9 teilnehmenden Zentren. Bei allen Patienten lag nach Platin-basierter Erstlinientherapie eine progrediente Krankheit vor. 42 Pati-

enten hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0-1, davon 30 mit Performance Status 1. Elf Patienten wiesen ein Hämoglobinlevel <10 g/dl und 34 Patienten viszerale Metastasen auf.

Erstlinientherapie: Bei 15% der Patienten war ein komplettes Ansprechen, bei 48% ein partielles Ansprechen und bei 17% eine stabile Erkrankung erreicht worden. In 19% der Fälle trat Progression auf.

Zahl der Vinflunin-Zyklen: Bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung waren insgesamt 248 Zyklen mit Vinflunin verabreicht worden. Die Startdosis betrug 250, 280 und 320 mg/m² in 4%, 76% bzw. 20% der Fälle. Bei 3 Patienten wurde die Dosis erhöht und bei zehn Patienten wurde eine Dosisreduktion vorgenommen. Die mediane Anzahl der Zyklen war 3,5. Bei 8 Patienten war nur ein Zyklus verabreicht worden, während die Maximalzahl zum Zeitpunkt der Analyse 18 erreicht hatte.

Objektives Therapieansprechen: Das Tumoransprechen unter Vinflunin wurde nach den Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1,1) bewertet: Bei 14 Patienten (29%) wurde ein partielles Ansprechen und in 10 Fällen (21%) die Stabilisierung der Krankheit registriert.

Gesamtüberleben: Das Patientenkollektiv wurde median 9,1 Monate nachverfolgt. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 41 Patienten (84%) verstorben. Nach der Kaplan-Meier-Schätzung ergibt sich eine mediane Gesamtüberlebensdauer von 9,1 Monaten (Abb. A). Die Schätzungen des medianen Überlebens in den Subgruppen von Patienten mit Performance Status 0 und 1–2 von 13,1 (95% KI: 6,0–nicht erreicht) bzw. 7,6 (95% KI: 5,98–10,5) unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,23$).

Progressionsfreies Überleben: Die Zeitdauer von der ersten Vinflunin-Verabreichung bis zur Progression oder dem Tod betrug median 5,1 Monate (Abb. B).

Toxizität: Bei 15 der 49 Patienten (31%) trat zumindest ein unerwünschtes Ereignis Grad 3/4 auf. Sie betrafen mit 7 Fällen nicht-hämatologische Nebenwirkungen (4 Patienten mit Obstipation und 3 Patienten mit Asthenie/Fatigue). Die häufigsten Toxizitäten Grad 1/2 waren Neutropenie (13 Fälle), Obstipation (9) und Asthenie/Fatigue (20). jfs ◀

Hussain SA, Ansari J, Huddart R, et al. 2017. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. Int J Oncol DOI: 10.3892/ijo.2017.3847

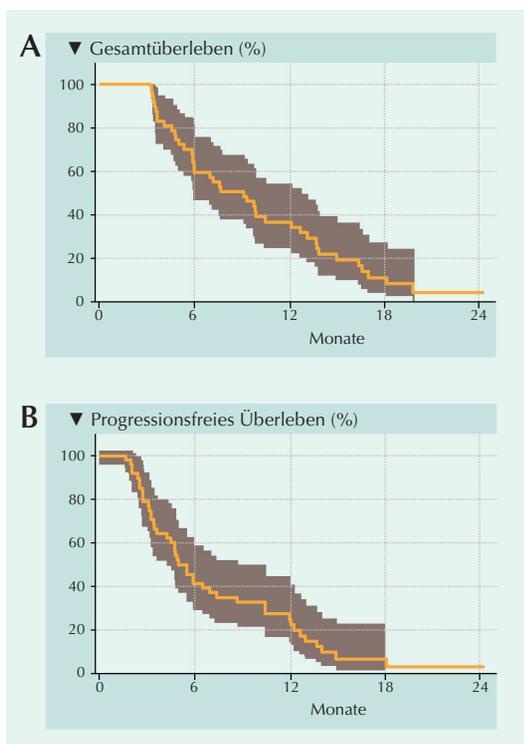


Abb. A/B: Kaplan-Meier-Kurven des (A) Gesamtüberlebens und (B) des progressionsfreien Überlebens (95% Konfidenzintervall).

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Sequenzierung von Abirateron und Enzalutamid im Vergleich

Bei Männern mit mCRPC hatten die Anti-Hormontherapien der neuen Generation – Abirateron und Enzalutamid – lebensverlängernde Effekte jeweils vor und nach einer Docetaxel-Chemotherapie unter Beweis gestellt. Von den beiden Anti-Hormontherapien ist Abirateron primär ein Inhibitor der Androgen-Biosynthese und Enzalutamid ein mehrgleisiger Androgenrezeptor-Signalweginhibitor. Andererseits gibt es Hinweise auf gemeinsam benutzte Mechanismen, die auf eine gewisse Kreuzresistenz schließen lassen. Aufgrund ihrer gegenüber der Taxan-Chemotherapie besseren Tolerierbarkeit werden Abirateron oder Enzalutamid bevorzugt eingesetzt. Über ein Ansprechen bei aufeinander folgenden Therapielinien mit Abirateron nach Enzalutamid oder vice versa wurde berichtet. Es existieren allerdings keine validierten Instrumente zur Entscheidung über die vorteilhafte Sequenzierung zur Erzielung optimierter klinischer Ergebnisse.

Für die retrospektive Analyse wurden am Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center bei Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, USA, insgesamt 81 Patienten identifiziert, die die dort an der onkologischen Abteilung seit 2011 sequenziell ohne intervenierende Therapie mit Abirateron und Enzalutamid behandelt worden waren. Von ihnen hatten 65 Patienten zuerst Abirate-

ron und danach Enzalutamid erhalten. Bei 16 Patienten war es umgekehrt. Die Baseline-Charakteristika in beiden Patientengruppen weisen neben einigen Ungleichgewichten im Wesentlichen ausgewogene klinische Faktoren auf (Vorbehandlung mit Ketonazol und Docetaxel, viszerale Metastasen, Knochenmetastasenlast, alkalische Phosphatasespiegel, Albuminspiegel und PSA-Spiegel).

Als primärer Endpunkt der Untersuchung war die kombinierte klinisch-radiographische Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) festgelegt worden. Sie ergibt sich durch Addition der PFS-Fristen mit der ersten und der nachfolgenden Substanz. Die unkorrigierte kombinierte PFS war 19,5 Monate für die Sequenz Abirateron → Enzalutamid und 13,0 Monate für die Sequenz Enzalutamid → Abirateron (Abb. A). Der Unterschied erreichte bei Propensity-Score-Gewichtung und in multivariater Analyse statistische Signifikanz ($p=0,03$).

Die Gesamtüberlebenszeit (OS) belief sich bei Behandlung mit Abirateron → Enzalutamid auf 33,3 Monate und die bei Enzalutamid → Abirateron auf 29,9 Monate (Abb. B). In einem uni-

variates Modell waren beide Therapiesequenzen mit vergleichbarer Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden (Hazard Ratio [HR] 0,74, 95%CI 0,40–1,38; $p=0,35$). Bei der Analyse mit dem multivariaten Modell resultierte der Trend eines überlegenen OS für die Sequenz Abirateron → Enzalutamid ($p=0,098$).

Das kombinierte PSA-PFS (25% Anstieg von Baseline oder Nadir) betrug in der unkorrigierten Kaplan-Meier-Analyse für die Sequenz Abirateron → Enzalutamid 17,5 Monate und für die Sequenz Enzalutamid → Abirateron 12,3 Monate ($p=0,08$).

Die PSA-Ansprechrates ($\geq 50\%$ zu irgendeinem Zeitpunkt) war im kombinierten Patientenkollektiv bei Erstlinienbehandlung mit den Anti-Hormontherapien der neuen Generation höher als bei Zweitlinienbehandlung (58% versus 30,9%). In der Erstlinie betrug die PSA-Ansprechrates bei der Sequenz Abirateron → Enzalutamid 56% und 69% bei der Sequenz Enzalutamid → Abirateron ($p=0,40$).

Die Ergebnisse können insgesamt auch als Bestätigung für bisherige Beobachtungen dienen, die bei der Behandlung mit einer Anti-Hormontherapie der neuen Generation in der Zweitlinie Effektivitätsverlust gegenüber einer solchen Therapie in der Erstlinie festgestellt hatten.

Red. ◀

Maughan BL, Luber B, Nadal R, Antonarakis ES, 2017. Comparing sequencing of abiraterone and enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective study. Prostate 77:33-40.

Die retrospektive Analyse liefert einstweilige Hinweise darauf, dass die Behandlung von mCRPC-Patienten mit Anti-Hormontherapien der neuen Generation in der Sequenz Abirateron → Enzalutamid hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens aber nicht des Gesamtüberlebens zu günstigeren Ergebnissen führt als die Sequenz Enzalutamid → Abirateron. Die Autoren betrachten ihre Analyse als hypothesegenerierend, die hoffentlich in nachfolgenden sequenzierungsstudien überprüft wird.

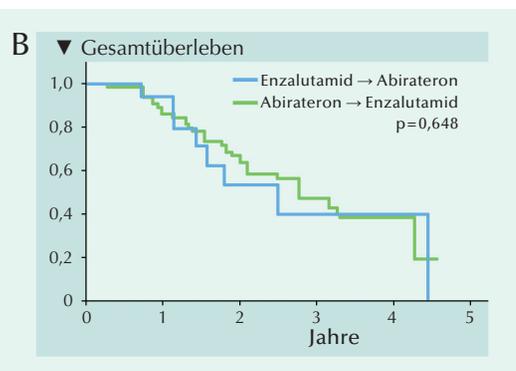
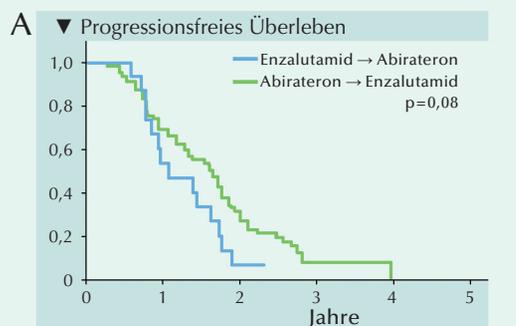


Abb. A/B: Klinische Ergebnisse der Behandlung mit Abirateron und Enzalutamid gesondert nach Behandlungssequenz. Unberichtigte Kaplan-Meier-Analysen (A) der kombinierten progressionsfreien Überlebenszeit und (B) der Gesamtüberlebensdauer.

Prostatakrebs

Inwieweit können 50- bis 54-jährige Männer vom PSA-Screening profitieren?

Bei Männern kann das Risiko, an Prostatakrebs zu sterben, durch ein PSA-Screening bereits im Alter von 50 bis 54 Jahren gesenkt werden.

Die Anzahl der Männer, die dabei am PSA-Screening teilnehmen müssen und die erforderliche Anzahl zu entdeckender Fälle, um einen Prostatakrebs-spezifischen Tod zu vermeiden, ist der in der ERSPC bei Männern von 55 bis 69 Jahren vergleichbar.

Empfehlungen der European Association of Urology (EAU) sehen für Männer im Alter von 40 bis 45 Jahren die Bestimmung eines Baseline-PSA-Werts vor. Im Gegensatz dazu empfiehlt die American Urological Association den meisten Männern, im Alter von 55 Jahren damit zu beginnen. In diesem Zusammenhang wurden der aktuellen Studie zwei Hypothesen überprüft: Zum einen sollte der Beginn des PSA-Screenings mit 50 Jahren zu einer stärkeren Verringerung des relativen Risikos führen als der Einstieg mit 55 bis 69 Jahren wie in der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), da der Krebs zumindest bei einigen Männern nach dem 50. Lebensjahr aus dem kurablen in das inkurabile Stadium übergehen würde. Zweitens sollte die Reduktion des absoluten Risikos geringer sein, da das Risiko für letalen Prostatakrebs bei jüngeren Männern und ähnlichem Follow-up geringer ist als bei älteren Männern.

In der bevölkerungsbasierten Kohortenstudie wurden 3 479 Männer der Götteborger Studie zum Prostatakrebs-Screening (1995 mit der Einladung zum PSA-Test ab dem 50. Lebensjahr gestartet), die sich randomisiert einem zweijährlichen PSA-Screening unterzogen hatten, mit einer Kohorte des bevölkerungsbasierten Malmö Preventive Project aus der Prä-PSA-Ära (1982–1985) verglichen. Von letzteren standen kry-

okonservierte Blutproben zur Verfügung, anhand derer der PSA-Spiegel bei der Diagnose nachvollzogen werden konnte.

Im Verlauf eines 17-jährigen Follow-up war bei 463 von 3479 Männern der Screening-Gruppe (15%) prostatakrebs diagnostiziert worden, während es im gleichen Zeitraum in der Gruppe aus Malmö 225 von 4 060 Männern (6,3%) waren (Abb. A). Die Diagnosen in der Götteborger Kohorte betrafen deutlich häufiger nicht tastbare Stadien von T1c-Tumoren, während die Tumoren in der Malmö-Kohorte ohne Screening vermehrt tastbar gewesen waren und bei der Diagnosestellung öfter bereits Fernmetastasen vorgelegen hatten. Die PSA-Werte zum Zeitpunkt der Diagnose waren in der Malmö-Kohorte deutlich höher als in der Götteborger-Kohorte (12,8 ng/ml vs. 4,4 ng/ml).

Die kumulativen Inzidenzen der Metastasierung (Abb. B) und der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität lagen in der Malmö-Kohorte ohne PSA-Screening signifikant höher als in der Götteborger Screening-Kohorte. Die Inzidenzratenverhältnisse für Diagnose, Metastasen und Tod durch Prostatakrebs waren 2,56; 0,43 bzw. 0,29.

Bezüglich der Gesamtmortalität bestand zwischen beiden Kohorten erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied. Daraus lässt sich schließen, dass Vergleiche der Prostatakrebs-spezifischen Mortali-

tät nicht durch den Einfluss anderer Todesursachen verfälscht werden. In Schweden hat sich der altersstandardisierte Trend der Prostatakrebs-Mortalität in den Jahren zwischen 1987 und 2012 mit 60 bis 70 Todesfällen pro 100 000 Männer nur unwesentlich verändert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass der Unterschied in der Mortalität in den Kohorten von Götteborger und Malmö allein auf die gestiegene Effektivität der Prostatakrebs-Behandlung zurückzuführen ist.

Trotz der durch das PSA-Screening deutlich angestiegenen Diagnosehäufigkeit um 872 pro 10 000 Männer waren im Vergleich mit der allenfalls sporadischen PSA-Testung in der Prä-PSA-Ära, während 17-jähriger Beobachtung signifikant weniger Männer an Prostatakrebs gestorben (57 pro 10 000 Männer weniger). Um in dieser Zeit einen Tod durch Prostatakrebs zu vermeiden ist es notwendig, bei 176 Männern ein PSA-Screening durchzuführen und dabei 16 Prostatakrebsdiagnosen zu stellen. Wurden bei der Analyse ausschließlich Männer berücksichtigt, die das Screening zwischen dem 50. und 54. Lebensjahr begonnen hatten, waren zur Vermeidung eines Prostatakrebs-Toten 222 getestete Männer und 18 Diagnosen erforderlich. **Red.** ◀

Carlsson S, Assel M, Ulmert D, et al. 2017. Screening for prostate cancer starting at age 50–54 years. A population-based cohort study. Eur Urol 71:46–52.

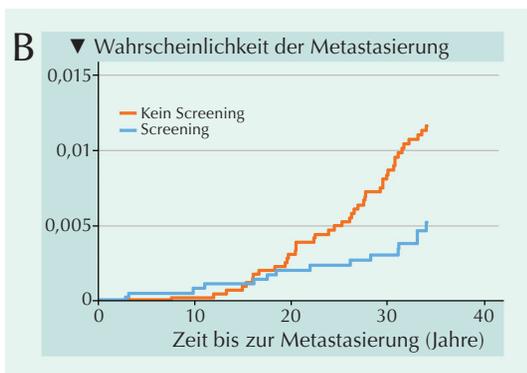
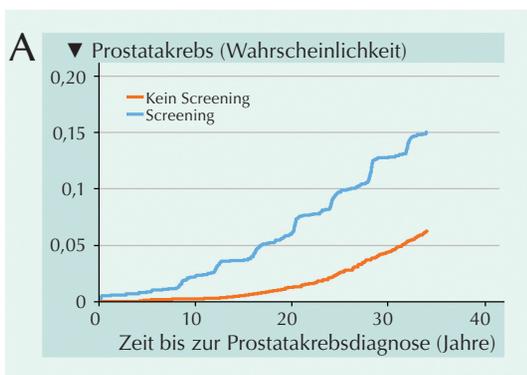


Abb.: (A) Kumulative Inzidenz der Prostatakrebsdiagnose, (B) Kumulative Inzidenz für Prostatakrebs-Metastasen.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) Erhöhte Effektivität von Docetaxel bei Kombination mit dem Aminobisphosphonat-Derivat BKM1644

Die Schlüsselrolle des in soliden Tumoren überexprimierten Survivins als Überlebensfaktor macht es zu einem vielversprechenden Therapieziel. Dementsprechend sind verschiedene Ansätze zur Inhibierung der Survivin-Aktivität aktuell in der Erprobungsphase. Bei Patienten mit lokalisiertem und metastasiertem Prostatakrebs wurden bisher allerdings nur unbefriedigende Erfolge erzielt. Als potenter Inhibitor der Survivin-Expression erwies sich BKM1740, das Konjugat einer Bradykinin-verwandten antikanzerösen Substanz mit einer Aminobisphosphonat-Gruppe (Seo et al. 2008).

In der aktuellen präklinischen Studie wurde die antikanzeröse Aktivität des BKM1740-Derivats BKM1644 *in vitro* unter Verwendung verschiedener humaner Prostatakarzinom-Zelllinien und *in vivo* anhand eines murinen intratibialen C4-2-Heterotransplantat-Modells analysiert. Primäres Ziel der Untersuchung war es, die Effektivität von Docetaxel bei in die Knochen metastasiertem Prostatakrebs mit BKM1644 zu erhöhen (Zhang et al. 2016):

In der Studie wurden verschiedene humane Prostatakrebs-Zelllinien (LNCaP, C4-2, C4-2B, CWR22Rv1, PC3, ARCaP_E und ARCaP_M) verwendet. Für In-vivo-Untersuchungen diente ein intratibiales Xenotransplantat-Mausmodell.

Vorausgehend war in einer Untersuchung festgestellt worden, dass bei Patienten mit CRPC unter der Behandlung mit Docetaxel die Survivin-Expression temporär aber signifikant erhöht ist. Darin liegt möglicherweise der Mechanismus (mit)begründet, durch den Prostatakrebszellen gegenüber Docetaxel resistent werden (Seo, et al. 2008). Die von Docetaxel auf mCRPC-Zellen ausgeübte Zytotoxizität erhöhte sich in Gegenwart von

BKM1644 in dosisabhängiger Weise (Abb. 1). Das lässt sich als Sensitivierung der Prostatakrebszellen gegenüber Docetaxel aufgrund inhibierter Survivin-Bildung und Apoptose-Induktion interpretieren.

Die Effektivität von BKM1644 auf das skeletale Wachstum tibialer C4-2-Transplantate wurde bei athymischen Mäusen ermittelt. Nach 10 Behandlungstagen wurde bei den Tieren ein PSA-Abfall von 173,7±37,5 ng/ml (Vehikelkontrolle) auf 117,7±41,0 ng/ml (BKM1644), 82,8±18,3 ng/ml (Docetaxel) bis 64,5±22,2 ng/ml (Docetaxel plus BKM1644) erreicht (Abb. 2). Der paarweise Vergleich zwischen Kontrolle und BKM1644 ergab Signifikanz

($p=0,038$). Der PSA-Abfall zwischen Kontrolle und der Kombination war hochsignifikant ($p=0,0005$). Röntgenuntersuchungen zeigten regelmäßig eine besser erhaltene Knochenarchitektur, verminderten osteolytischen Abbau und geringere osteoblastische Läsionen bei Behandlung mit BKM1644, Docetaxel oder der Kombination im Vergleich zu den Kontrollen. Red. ◀

Seo SI, Gera L, Zhou HE, et al. 2008. BKM1740, an acyl-tyrosine bisphosphonate amide derivative, inhibits the bone metastatic growth of human prostate cancer cells by inducing apoptosis. Clin Cancer Res. 14: 6198-6206.
Zhang S, Gera L, Mamouni K, et al. 2016. Inhibition of skeletal growth of human prostate cancer by the combination of docetaxel and BKM1644, an aminobisphosphonate derivative. Oncotarget, Advance Publications 2016.

In dem kleinmolekularen BKM1644 wird ein vielversprechendes Agens gesehen, das die Wirksamkeit von Docetaxel erhöhen und das Wachstum der Knochenmetastasen bei Prostatakrebs verzögern kann.

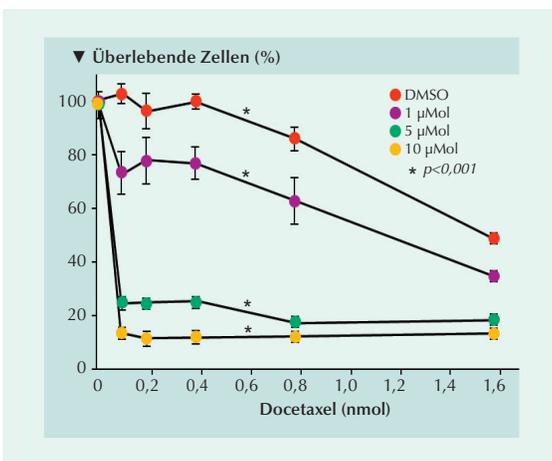


Abb. 1: Bei 72-stündiger Inkubation von C4-2-Zellen mit BKM1644 werden diese gegenüber Docetaxel in dosisabhängiger Weise sensitiviert.

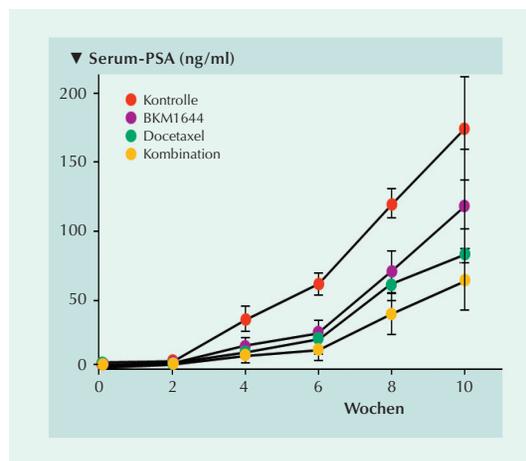


Abb. 2: BKM1644 alleine oder in Kombination mit Docetaxel verringert in mit C4-2-Tumoren transfizierten athymischen Mäusen den PSA-Spiegel signifikant.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Korrelation der AR-V7-Transkripte im Vollblut mit dem Ansprechen auf Abirateronacetat bei Patienten mit mCRPC

Die Entdeckung von AR-V7-Transkripten im Vollblut mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion stand bei Abirateronacetat-behandelten Patienten mit unbefriedigenden Ergebnissen im Zusammenhang. Damit bahnt sich auch für die im Vollblut detektierte AR-V7-Positivität eine Rolle als prognostischer und prädiktiver Biomarker bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs an.

Die trunkierte Androgenrezeptor-Variante 7 (AR-V7) verfügt mit den Domänen für die DNA-Bindung und Transaktivierung über konstitutiv transkriptionsfördernde Eigenschaften. Andererseits fehlen ihr die Ligandenbindungsdomäne und damit ein essenzieller Angriffspunkt für antihormonelle Therapien. In bisherigen Untersuchungen auf Basis der AR-V7-Expression in zirkulierenden Tumorzellen (CTC) wurden AR-V7-positive Ergebnisse mit Resistenz gegenüber Therapien, die im Bereich der Androgenrezeptor-Achse eingreifen (Abirateron- oder Enzalutamid-Therapie), in Zusammenhang gebracht. Mit der Möglichkeit des Nachweises von AR-V7 im Vollblut mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion bietet sich eine erhebliche methodische Vereinfachung gegenüber der Isolierung von CTCs. Die in Vollblut bestimmte Expression von AR-V7-mRNA und weiterer ausgewählter mit Prostatakrebs im Zusammenhang stehender Transkripte wurden bei mCRPC-Patienten mit dem Ansprechen auf die Therapie mit Abirateronacetat korreliert (Todenhöfer et al. 2016):

Das Entdeckungskohorte setzte sich aus 27 Patienten mit mCRPC, die im Begriff waren, eine Therapie mit Abirateronacetat zu beginnen, und 33 gesunden Kontrollen zusammen. In jeweils 2,5 ml Vollblut wurde die mRNA-Expression von AR-V7, FOXA1, GRHL2, HOXB13, KLK2, KLK3 und TMPRSS2:ERG bestimmt. Als Schwellenwerte für positive Tests wurden die niedrigsten medianen Zyklus-Schwellenwerte der Kontrollen gewählt. Diese Schwellenwerte wurden anschließend bei einer Validierungskohorte mit 37 mCRPC-Patienten unter gleichen Voraussetzungen angewandt.

In der Entdeckungskohorte ergab die Auszählung der CTCs mit der CellSearch-Plattform bei 20 der mit Abirateronacetat behandelten Patienten eine mediane Anzahl von sieben (Bereich: 0–996) Zellen pro 7,5 ml Blut.

Die Expression von TMPRSS2:ERG und KLK3 (PSA) ließ sich nur bei den CRPC-Patienten nachweisen. Alle Patienten mit TMPRSS2:ERG oder AR-V7-Expression waren zudem für zumindest vier weitere Marker positiv. Ferner bestand eine Verbindung zwischen der Anzahl positiver Marker und der CTC-Auszählung.

In der Validierungskohorte betrug das mediane Alter der Patienten 70 Jahre. Sie waren alle Abirateron- und Enzalutamid-naiv, und 60% von ihnen hatten zuvor eine Docetaxel-Chemotherapie erhalten. Von den 37 Patienten waren vier AR-V7-positiv. Im Einklang mit den Ergebnissen der Entdeckungskohorte waren in der Validierungskohorte alle Patienten mit TMPRSS2:ERG- oder AR-V7-Expression auch für mehrere andere Marker positiv. Auch die Assoziation zwischen der

Anzahl positiv getesteter Marker und der Anzahl CTCs bestätigte sich in der Validierungskohorte.

Bestätigtes PSA-Ansprechen auf die Abirateron-Behandlung wurde bei 13 Patienten (37,1%) registriert. Das mediane PSA-progressionsfreie Überleben und das mediane Gesamtüberleben betragen 3,8 Monate bzw. 21,0 Monate.

Die Kaplan-Meier-Analysen des Zusammenhangs zwischen Marker-Expression und dem PSA-progressionsfreien Überleben ergab signifikante Korrelationen der AR-V7-Expression (1,2 versus 4,0 Monate, $p < 0,0001$; Abb. A) sowie der FOXA1- (2,7 versus 4,5 Monate, $p = 0,04$), der HOXB13- (2,8 versus 4,9 Monate, $p = 0,01$) und der KLK2-Expression (2,8 versus 4,5 Monate, $p = 0,03$). Hatten Patienten mehr als zwei positive Marker, war das PSA-progressionsfreie Überleben deutlich kürzer als mit zwei oder weniger positiven Markern (2,8 versus 4,6 Monate, $p = 0,03$).

Das mediane Gesamtüberleben war bei AR-V7-Expression (6,6 versus 22,1 Monate, $p = 0,0004$; Abb. B) sowie bei HOXB13- (16,7 versus 25,9 Monate, $p = 0,02$) und bei KLK2-Expression (15,5 versus 23,4 Monate, $p = 0,03$) signifikant kürzer als bei negativen Tests der Marker. Red. ◀

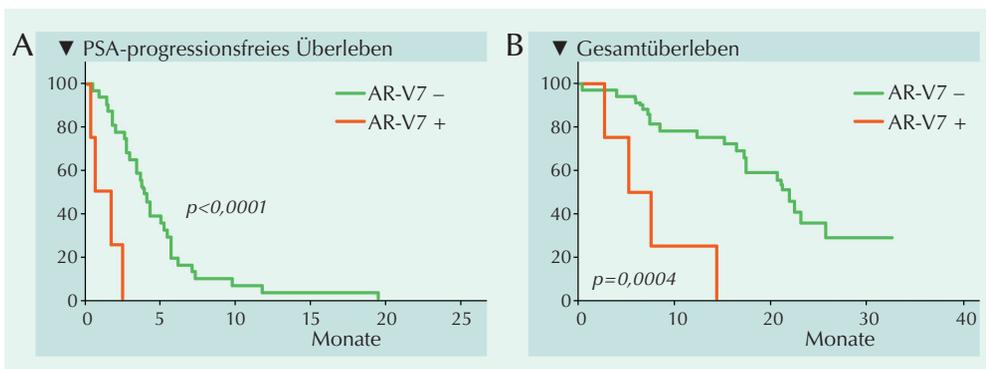


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven des PSA-progressionsfreien Überlebens (A) und des Gesamtüberlebens (B) der Patienten nach AR-V7-Expression in der Validierungskohorte unter der Behandlung mit Abirateronacetat.

Todenhöfer T, Azad A, Stewart C, et al. 2016. AR-V7 transcripts in whole blood RNA of patients with metastatic castration resistant prostate cancer correlate with response to abiraterone acetate. J Urol 197135-142.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Frühzeitiger Tumorschwund als prädiktiver Gradmesser der Überlebensaussichten?

Frühzeitiges Erkennen, ob mit einer eingeschlagenen Behandlungsstrategie der gewünschte Erfolg zu erwarten ist, kann der Orientierung dienen, um das Therapieregime auf den Patienten abgestimmt fortzuführen, zu modifizieren oder zu wechseln. Diesbezüglich wurden dem frühzeitigen Tumorschwund (fTS) beim mRCC in verschiedenen kleineren Studien eine Rolle als prädiktiver und/oder prognostischer Faktor für Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) beigemessen. In einer aktuellen Studie sollte das Ausmaß eines fTS nach systemischer Therapie bei Patienten mit mRCC hinsichtlich seiner Anwendbarkeit zur Prädiktion der Überlebensaussichten bewertet werden (Grünwald V, et al. 2016):

Daten von insgesamt 4334 Patienten mit mRCC, die zwischen 2003 und 2013 an verschiedenen klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien teilgenommen hatten, wurden zusammengefasst analysiert. Die Erfassung objektiven Tumorsprechens erfolgte anhand der im Protokoll festgelegten Bildgebungsverfahren (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) durch den Untersucher nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RE-

CIST 1,0). Als fTS wurde die prozentuale Veränderung der Summe der längsten Durchmesser bei den Zielläsionen beim ersten Scan nach Baseline herangezogen.

Anhand von Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen wurden optimale Schwellenwerte für die Prädiktion von OS und PFS im Gesamtkollektiv wie auch für verschiedene zielgerichtete Therapietypen und Behandlungslinien ermittelt. Da sich weitgehend übereinstimmende Werte ergaben, bot sich ein einheitlicher fTS-Schwellenwert von 10% als vertretbarer Kompromiss an. Mit jeweils 1% für OS und PFS fielen die Werte für die Therapie mit Interferon-alpha (IFN- α) aus dem Rahmen. Das ist auf geringe Tumorschrumpfung mit IFN- α zurückzuführen.

Im Gesamtkollektiv wurde bei 1992 Patienten (46%) fTS (d.h. $\geq 10\%$ bei dem ersten Scan nach Baseline) festgestellt. Die demographischen Daten und die Baseline-Charakteristika waren in den Gruppen mit und ohne fTS ähnlich. Frühzeitiger Tumorschwund wurde häufiger bei Patienten mit der Erstlinientherapie (50%) als bei der Zweitlinientherapie (39%) ermittelt. Zudem war fTS häufiger bei Patienten, die entweder ein

thelialer Wachstumsfaktor (VEGF)-Signalweg gerichtetes Agens (49%) oder Temsirolimus (52%) verglichen mit IFN- α erhalten hatten (16%).

Aus den Daten für die Gesamtpopulation gehen 1899 Ereignisse (Todesfall oder Krankheitsprogression) hervor. Die Gesamtüberlebenszeit war bei den Patienten mit fTS $\geq 10\%$ im Vergleich zu denen mit $\leq 10\%$ auf dem ersten Scan nach Baseline signifikant länger [Hazard Ratio (HR): 0,615 (95% CI, 0,558-0,677); $p < 0,0001$; **Abb. A**]. Gleiches galt für das PFS (HR: 0,628 (95% CI 0,580-0,680; $p < 0,0001$; median 10,5 bzw. 5,3 Monate). Zudem ergab sich ein prädiktiver Wert des fTS für OS und PFS, wenn Subgruppen von Patienten nach Behandlungstyp oder Therapielinie analysiert wurden.

Unter 1 992 Patienten mit fTS waren 975, die nach RECIST zu jeder Zeit während der Behandlung als Responder eingestuft wurden. Andererseits wurden 181 von 2 342 Patienten ohne fTS anhand RECIST als Responder bewertet. Zum Vergleich des prognostischen Werts von fTS und RECIST wurde eine parallele Analyse mit RECIST-definierten objektiven Ansprechraten durchgeführt. Sowohl OS (**Abb. B**) als auch PFS waren bei Patienten mit RECIST-definierter objektiver Ansprechraten signifikant länger. *Red. ◀*

Grünwald V, Lin X, Kalanovic D, Simantov R, 2016. Early Tumour shrinkage: a tool for the detection of early clinical activity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 70:1006-1015.

Mit dem potenziell optimalen Schwellenwert für frühzeitigen Tumorschwund von 10% ließen sich Patienten mit Aussicht auf überdurchschnittlich verlängertes progressionsfreies und Gesamtüberleben erkennen. Frühzeitiger Tumorschwund könnte helfen, Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zu identifizieren, die von einer Behandlung mit innovativen antitumorösen Therapien profitieren können.

In einem Kommentar zu der Studie sehen Albiges und Escudier (*Eur Urol* 70: 1016-1018) eine Verbindung mit dem sich aktuell ausweitenden Spektrum der Zweitlinientherapie beim mRCC mit Nivolumab, Cabozantinib sowie möglichen Kombinationen (Levantinib/ Everolimus). Frühzeitiges Erkennen der Unzulänglichkeit eines eingeschlagenen Therapiewegs könnte dazu motivieren, das Behandlungsregime eher zu wechseln, so dass mehr Patienten überhaupt spätere Therapielinien erreichen.

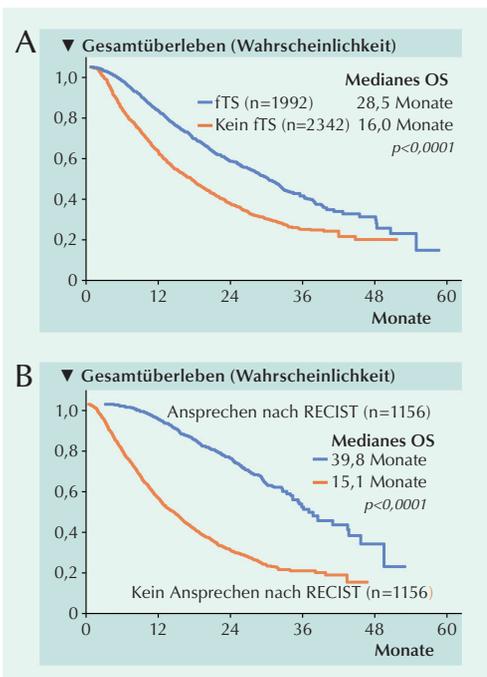


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens (OS) bei mRCC-Patienten (A) mit und ohne frühzeitigem Tumorschwund (fTS) sowie (B) mit und ohne objektives Ansprechen nach RECIST.

Nierenzellkarzinom (RCC)

Plasma-Fibrinogenspiegel als prognostischer Faktor für Überlebensparameter

Präoperativ erhöhte Plasma-Fibrinogenspiegel könnten ein signifikanter Prognosefaktor für die Entwicklung von Metastasen und krebspezifische Mortalität sein. Andererseits unterschieden sich die Gruppen mit und ohne postoperativ normalisierten Plasma-Fibrinogenspiegeln hinsichtlich des krebspezifischen Überlebens deutlich.

Hämostatischen Faktoren wie dem Fibrinogen wird wachsende Bedeutung bei der Entwicklung, dem Wachstum und der Metastasierung verschiedener Krebsentitäten beigemessen. Die aktuelle Analyse diente der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem Plasma-Fibrinogenspiegel und dem onkologischen Ergebnis bei Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom, die sich einer kurativen Operation unterzogen hatten (Obata et al. 2016):

An der Keio Universität, Tokio, Japan, wurden 601 Patienten mit lokalisiertem RCC identifiziert, die sich einer kurativen partiellen oder radikalen Nephrektomie unterzogen hatten. Die Nachbeobachtungszeit der gesamten Kohorte betrug median 74 (Interquartilenbereich [IQR] 47–107) Monate.

Für Patienten mit präoperativen Plasma-Fibrinogenspiegeln $<$ oder ≥ 420 mg/dl ergab die Kaplan-Meier-Analyse signifikante Unterschiede bezüglich der krankheitsfreien Periode (p $<$ 0,001; Abb. A). Die Anteile

an Patienten mit fünf und zehnjähriger Krankheitsfreiheit bei niedriger und erhöhter Plasma-Fibrinogenkonzentration betragen 72,2 und 48,5% bzw. 91,9 und 89,1%.

Ein erhöhter Plasma-Fibrinogenspiegel war auch ein unabhängiger Prädiktor für krebspezifische Mortalität (Abb. B). Insgesamt 28 Patienten waren am RCC gestorben. Die Anteile der Patienten mit 5- und 10-jährigem krebspezifischem Überleben (CSS) nach Nephrektomie betragen bei erhöhtem Plasma-Fibrinogen 87,0 bzw. 70,2% und in der Gruppe

mit einem Plasma-Fibrinogenspiegel < 420 mg/dl 97,8 bzw. 95,7%.

Von 38 Patienten mit präoperativ erhöhtem Fibrinogen lagen auch postoperative Fibrinogen-Bestimmungen vor. Bei 20 von ihnen hatte sich das Plasma-Fibrinogen normalisiert. Bei ihnen war die CSS-Rate nach Nephrektomie signifikant niedriger als bei postoperativem Fibrinogen ≥ 420 mg/dl. Red. ◀

Obata J, Tanaka N, Mizuno R, et al. 2016. Plasma fibrinogen level: an independent prognostic factor for disease-free survival and cancer-specific survival in patients with localised renal cell carcinoma. BJU Int 118:598-603.

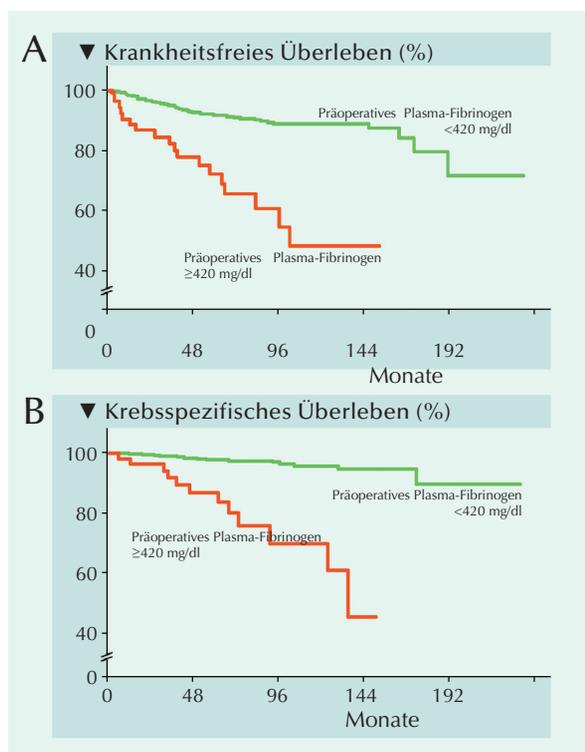


Abb.: (A) Anteil krankheitsfreier Patienten und (B) krebspezifische Überlebensrate nach Nephrektomie jeweils gesondert nach präoperativen Plasma-Fibrinogenspiegeln < 420 vs. ≥ 420 mg/dl.

Metaanalyse: Rolle für Plasma-Fibrinogen als prognostischer Marker beim RCC?

Die Metaanalyse des Zusammenhangs zwischen Plasma-Fibrinogen und der Prognose bei RCC basiert auf Daten von insgesamt 3 744 Patienten mit RCC aus 7 verwertbaren Studien. Es resultierten jeweils signifikante Hazard Ratios (HR) für Gesamtüberleben (6 Studien, HR: 2,13; p = 0,00001), krebspezifisches Überleben (4 Studien, HR: 3,12; p = 0,00001) und krankheitsfreies Überleben (3 Studien, HR: 1,67, p = 0,0001).

Erhöhte Plasma-Fibrinogenspiegel traten bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC (T3–T4) signifikant häufiger auf als bei denen mit RCC im früheren Stadium (T1–T2) (3 Studien, Odds Ratio [OR]: 3,69, p = 0,0003). Gleiches wurde für Tumoren niedrigen Grades (G1–G2)

gegenüber der Grade G3 und G4 (3 Studien, OR: 2,04; p = 0,00001). Andererseits steht das Plasma-Fibrinogen mit dem Tumortyp nicht signifikant im Zusammenhang (3 Studien, OR: 0,79; p = 0,06). Ebenso wenig bestand eine signifikante Beziehung mit dem Geschlecht der Patienten (3 Studien, OR: 0,86; p = 0,14).

Ein erhöhter Plasma-Fibrinogenspiegel ist für Patienten mit RCC ein gewichtiger negativer Prognoseindikator. Daher ließe sich das Plasma-Fibrinogen bei RCC-Patienten zur Risikostratifizierung nutzen, und es könnte bei der Entscheidung für eine geeignete therapeutische Strategie helfen. Red. ◀

Tian Y, Hong M, Jing S, et al. 2017. Clinical and prognostic effect of plasma fibrinogen in renal cell carcinoma: a meta-analysis. Biomed Res Int doi.org/10.1155/2017/9591506.

Anzeige

Harnblasenentleerungsstörungen nach Rektumoperationen

Urogenitale Funktionsstörungen sind typische Komplikationen nach operativen Eingriffen im kleinen Becken, die zur einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen können. Durch Schädigung der parasympatischen autonomen Nerven können sich unterschiedliche Funktionsstörungen entwickeln: z.B. atone Blase und erektile Dysfunktion. Erstaunlicherweise ist die Kenntnis der Neuroanatomie des kleinen Beckens nur unzureichend in die operativen Verfahren der Beckenchirurgie eingegangen. Das Ziel einer Beckenchirurgie ist, die Tumorkontrolle und Prognose zu verbessern, sowie eine möglichst hohe Lebensqualität durch Erhalt der autonomen Nerven zu erreichen. In Betracht der Radikalität einer onkologischen Operation und damit eine entsprechende Tumorfreiheit ist heutzutage der Funktionserhalt der urogenitalen Organe enorm wichtig.

Innervation

Der Parasympathicus innerviert den Blasenmuskel (*Musculus detrusor vesicae urinae*) und ist beim Mann für die Erektion zuständig. Der Sympathicus innerviert den Sphincter internus der Harnblase und steuert beim Mann Samen-transport und Ejakulation. Die Innervation von Haut und Schleimhäuten des äußeren Genitals (Penis und Skrotum bzw. Klitoris und Labien) erfolgt über den Nervus pudendus, der, aus der Glutealregion kommend, durch den Alcock'schen Kanal verläuft. Der Sphincter externus urethrae wird durch den Nervus pudendus innerviert und macht so die Miktion willkürlich steuerbar.

Diskussion

Allgemeine Risikofaktoren für Beckennervenschäden sind geringe Erfahrungen des Operateurs, Radikalität des operativen Verfahrens, Bestrahlung, wandüberschreitende und tiefsitzende Tumoren und abdominoperineale Rektumresektionen.

Die Beckennerven werden nach einer ganzen Reihe von Operationen im kleinen und großen Becken sowie im Abdominalraum häufig beschädigt. Damit werden mehrere operative Bereiche konfrontiert wie z.B. Urologen, Gynäkologen, Chirurgen und Strahlentherapeuten. Die Problematik der nervenschonenden Operationen im urologischen Bereich ist ausreichend thematisiert. Hier geht es vor allem um Schonung der Nervi splanchnici pelvici und der Nn. cavernosi penis bei radikalen Prostatakrebs-Operationen und des Plexus hypogastricus bzw. der präaortalen sympathischen Geflechte und der in sie einstrahlenden Nn. splanchnici lumbales bei RLA bei Hodenkrebspatienten. Von Gynäkologen wurden häufig Beckennervenschäden nach Hysterektomie und verschiedenen Harninkontinenzoperationen beobachtet. Operative Konzepte in der Behandlung der Harninkontinenz müssen nicht nur in Hinblick auf die Wirksamkeit, sondern auch unter Aspekten des Erhalts der Harnblasenfunktionen objektiviert werden.

Durch Verletzung der autonomen Beckennerven können verschiedene Wirkungen auf die Harnblasenfunktion auftreten. Dadurch entsteht eine Minderung der Kinetik und Kontraktilität des Harnblasenmuskels. Die Folge ist eine Detrusoratonie mit konsekutiver Restharnbildung. Eine weitere nach-

gewiesene Folge des Beckennervenschadens ist eine Minderung der Distensionempfindung. Durch Verletzung des Nervus pudendus bei erweiterten Eingriffen im kleinen Becken ist eine Harninkontinenz wie z.B. Belastungsinkontinenz möglich. Das Ausmaß einer postoperativen Harnblasenfunktionsstörung ist neben Ausmaß und Lokalisation der Nervenschädigung auch von anderen Faktoren wie einer perivesikalen Entzündung oder einer Lageveränderung der Harnblase abhängig. Der Plexus hypogastricus inferior gerät in Gefahr, wenn die Präparation ventral des ventralen Blattes der Denonvilliersche Faszie erfolgt.

Die hohe Inzidenz der Blasen-funktionsstörungen ist durch die Radikalität des Operationsverfahrens und einer zusätzlichen Bestrahlung zu erklären. In der Rektumchirurgie kann zwischen ablativen Verfahren bei gutartigen und bösartigen Erkrankungen unterschieden werden. Die Rate an Blasen-funktionsstörungen bei Proktokolektomie aufgrund benigner Erkrankungen z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen kann mit 0-20% sehr gering gehalten werden, da die Operation auf das Rektum beschränkt werden kann. Dadurch ist ein Erhalt der vegetativen Nerven beinahe garantiert. Beim Rektumkarzinom wird naturgemäß radikaler operiert (oft inkl. pelvine Lymphadenektomie). Die abdominoperinealen Eingriffe führten früher auch zu Impotenzraten um 95%. Heute ist vor allem durch die totale mesorektale Exzision ein Nervenerhalt möglich. Durch wesentliche Innovationen konnte die Technik der Rektumexstirpation hinsichtlich eines Nervenerhalts verbessert werden. Hier gilt es immer,

onkologische Ergebnisse und nervenschonende Technik gegeneinander abzuwägen.

Diagnostik und Therapie

Die Blasenfunktionsstörungen können durch Anamnese, Sonographie, MCU und Urodynamik exakt beurteilt werden. Eine Reihe von Maßnahmen, abhängig von Folgen einer Blasenfunktionsstörung kann helfen. Hierbei stehen verschiedene medikamentöse und operative Maßnahmen zur Verfügung. Am wichtigsten scheint uns, die Patienten nach radikalen Operationen im kleinen Becken durch regelmäßige urologische Kontrollen zu evaluieren. Damit können bei Patienten rechtzeitig Funktionsstörungen erkannt und entsprechend behandelt werden.

Eine präoperative Aufklärung über Beckennervenläsionen ist unbedingt indiziert. Nervuspudendus

Läsionen treten weniger als erwartet auf. Postoperative Restharmmessung und urodynamische Untersuchungen sind unerlässlich. Die funktionellen Harnblasenentleerungsstörungen führen zu deutlichen Lebensqualitätseinschränkungen. Nur wenige betroffene Patienten nehmen eine urologische Mitbehandlung in Anspruch. Rektumkarzinom-Patienten können nervenerhaltend operiert werden, ohne die Radikalität der Operation zu gefährden. Die funktionellen Harnblasenentleerungsstörungen waren in unserem Patientenkollektiv vergleichbar mit internationalen Studien.

Neuromonitoring

Ein intraoperatives Neuromonitoring könnte die Funktion der parasymphatischen Anteile der autonomen Beckennerven erfassen, um damit die postoperative Funk-

tion der Harnblase zu schonen. Es sind weitere Studien erforderlich, auch experimenteller Natur, um die Neuroanatomie des kleinen Beckens besser zu verstehen, um so intraoperative Nervenläsionen möglichst zu vermeiden.

Fazit für die Praxis

Rektumkarzinom-Patienten können nervenerhaltend operiert werden, ohne die Radikalität der Operation zu gefährden. Es wäre wichtig, die Patienten nach unterschiedlichen Rektum-Operationen in eine urologische Nachsorge einzubeziehen. Hierbei ist eine enge interdisziplinäre, klinische und experimentelle Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Gynäkologen und Urologen erforderlich. ◀

Verfasser: Vahudin Zugor, Christiane Bruns, Axel Heidenreich, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie + Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Köln.



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

Überaktive Blase und Speichersymptome des unteren Harntrakts

Die überaktive Blase (OAB) umfasst eine Untergruppe der Symptome des unteren Harntrakts (LUTS), die durch Harndrang oder Dranginkontinenz gekennzeichnet sind. Mit der aktuellsten retrospektiven Analyse wurde der Anteil der Patienten erfasst, der nach radikaler Prostatektomie an OAB und Speicher-LUTS litt, und geklärt, ob eine anschließende Bestrahlung das OAB-Risiko erhöht hatte.

Für die Analyse wurden alle Patientenakten von Männern ausgewertet, die sich zwischen Januar 2006 und Juni 2011 an der urologischen Abteilung der Dalhousie University, Halifax, NS, Canada einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten.

Von 875 Patienten, die für die Analyse in Frage kamen, hatten 165 (19%) nach der Operation OAB entwickelt (Drang ± häufige Miktionen, Nykturie, Dranginkontinenz). Insgesamt 256 Patienten (29%) entwickelten nach der radikalen Prostatektomie ein

oder mehrere Miktionssymptome – darunter Nykturie (22%), Pollakisurie (21%), Harndrang (19%) und Dranginkontinenz (6%). In der Kohorte hatten 297 (33%) Männer auch neu entstandene Symptome einer Belastungsincontinenz angegeben.

Bei den Männern mit alleiniger radikaler Prostatektomie betrug die Rate an neu entwickelter OAB 12% (insgesamt 86/712) gegenüber 48% (79/163) bei den Männern mit zusätzlicher Strahlentherapie ($p < 0,001$). Da sich in letzterer Gruppe bei 30 Patienten

die Symptome bereits vor Beginn der Bestrahlungssitzungen eingestellt hatten, wurden sie der Gruppe mit alleiniger radikaler Prostatektomie zugeordnet. Dadurch änderte sich die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen beiden Gruppen nicht (15% vs. 36%; $p < 0,001$). Bei Patienten mit Strahlentherapie kam es gegenüber denen ohne Bestrahlung insbesondere häufig zu Belastungsincontinenz (45% vs. 32%; $p < 0,002$). In der multivariaten Analyse mit Korrekturen für Alter, Body Mass Index, Raucherstatus, Krebsstadium und Status der Nervenschonung zeigte sich das erhöhte Risiko für neue OAB bei Männern mit und ohne Strahlentherapie deutlich (Hazard Ratio, 5,59 (95% KI 3,63-8,61; $p < 0,001$). Red. ◀

Hosier GW, Tennankore KK, Himmelman JG, et al. 2016. Overactive bladder and storage lower urinary tract symptoms following radical prostatectomy. Urology 94:193-197.

Überaktive Blase und Speichersymptome des unteren Harntrakts sind bei Männern nach radikaler Prostatektomie verbreitet. Bei einer adjuvanten oder Salvage-Strahlentherapie erhöht sich das Risiko, nach der radikalen Prostatektomie durch OAB belastet zu sein.

6-Punkte-Diät für Patienten mit Chronischer Niereninsuffizienz: Effektivität und Compliance vereinfachter diätetischer Maßnahmen

Mit einem vereinfachten Ernährungsregime aus 6 klaren Anweisungen, die von Patienten mit Chronischer Niereninsuffizienz leicht umsetzbar sind, wurden im Vergleich mit der standardmäßigen diätetischen Proteinrestriktion bezüglich des metabolischen Profils der Niereninsuffizienz und hinsichtlich der Compliance günstigere Ergebnisse erzielt.

Die progressionshemmende Wirkung einer diätetischen Proteinrestriktion (low-protein diet, LPD) bei Niereninsuffizienz ist weithin anerkannt. Allerdings ist die Effektivität der verschriebenen Ernährungsvorschriften nicht selten infolge mangelnder Therapietreue in Frage gestellt. Neben der Wichtigkeit von Schulungsprogrammen und Diätberatung für die Einhaltung können auch ansprechende, vereinfachte, der LPD angepasste Ernährungsregime den Patienten helfen, an ihren Diätvorschriften festzuhalten. Diesbezüglich wurde ein vereinfachtes und leicht zu handhabendes diätetisches Verfahren mit 6 Ratschlägen ausgearbeitet, mit dem die standardmäßige nicht individualisierte LPD in Nephrologie-Abteilungen ohne verfügbare Ernährungsberatung ersetzt werden kann (Pisani et al. 2016):

An der prospektiven, randomisierten Studie an der Universität Federico II in Neapel, Italien, beteiligten sich 57 Patienten mit Chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3b-5. Sie wurden 1:1 nach dem Zufallsprinzip auf eine Gruppe mit 6-Punkte-Diät (6PD; Tabelle) und eine Gruppe mit LPD verteilt. Die Charakteristika der Patienten in beiden Gruppen waren bezüglich Alter, Geschlecht, Körpergewicht, der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), des Stadiums der Niereninsuffizienz und der Begleittherapien vergleichbar.

Mit beiden Ernährungsregimen wurde im ersten Studienmonat (T1) – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß – eine progressive und signifikant verringerte Stickstoffausscheidung im Urin (überwiegend Harnstoff) erreicht. Ab dem 3. diätetischen Monat (T3) waren die Unterschiede bei der Stickstoffausscheidung im Urin statistisch signifikant (im Mittel $-1,8$ g/d, 95% KI $-3,0$ bis $-0,6$ g/d, $p=0,005$). Ein solcher Unterschied blieb bis T6 beste-

hen (im Mittel $-1,5$ g/d, 95% KI $-2,6$ bis $-0,4$ g/d, $p=0,008$; (Abb. A).

Die tägliche Phosphatausscheidung sank in der 6PD-Gruppe im Vergleich zu Baseline konstant und signifikant von T1 ab, während sie in der LPD-Gruppe im Verlauf der Studie praktisch konstant blieb. Ab T3 wurde der Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant. Hierdurch wurde der Serum-Phosphat Spiegel jedoch nicht beeinflusst. Er blieb im Studienverlauf in beiden Gruppen im Normbereich.

In der verminderten Ausscheidung von Harnstoff und Phosphat spiegelte sich die signifikant reduzierte

Proteinaufnahme der Patienten in beiden Gruppen wider. Der Behandlungseffekt war allerdings ab T3 in der 6PD-Gruppe deutlich stärker ausgeprägt als in der LPD-Gruppe.

Unerwarteterweise war mit der verringerten Nahrungsaufnahme keine Abnahme der Natriumchlorid-Ausscheidung im Urin verbunden. Diese war zu Baseline substanzial hoch und veränderte sich während der Beobachtungs-

zeit nicht. Die Bikarbonat Spiegel schwankten in beiden Gruppen nur unwesentlich.

Die Progression des Nierenversagens war zwar kein angepeiltes Ergebnis der Studie, doch die Patienten der LPD-Gruppe erlitten ab T3 eine geringe aber signifikante Abnahme der eGFR. In der 6PD-Gruppe blieb die Nierenfunktion hingegen bemerkenswert stabil (Abb. B). Red. ◀

Pisani A, Riccio E, Bellizzi V, et al. 2016. 6-tips diet: a simplified dietary approach in patients with chronic renal disease. A clinical randomized trial. Clin Exp Nephrol 20: 433-442.

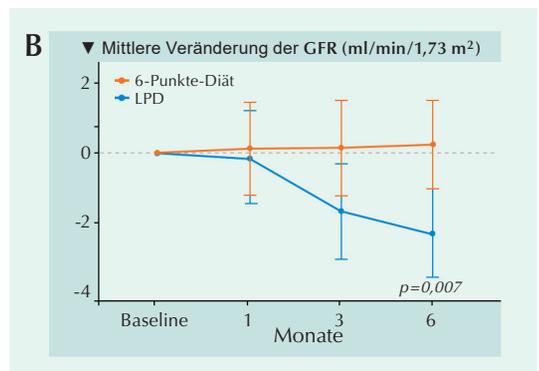
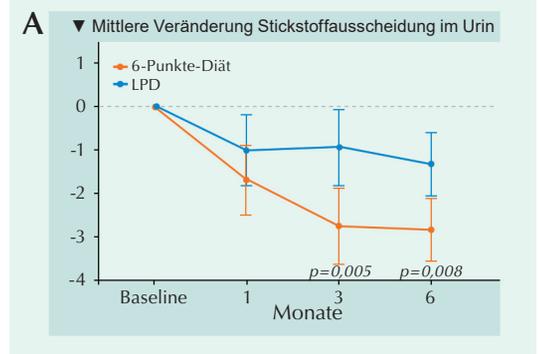


Tabelle: 6-Ratschläge-Speiseplan (italienische Menüfolge)

1. Kein Nachsalzen bei Tisch und kein Salz beim Kochen
2. Zu vermeidende Lebensmittel: Jede Art Salami, Wurstwaren, Käse, Molkereiprodukte und Konserven
3. Ersetzen von Nudeln und Brot durch spezielle eiweißarme Nahrungsmittel
4. Einmal täglich ist eine normale Portion eines zweiten Gangs (Fleisch, Fisch und Eier) zulässig
5. 4–5 Portionen Früchte oder Gemüse pro Tag werden empfohlen
6. Ein- oder zweimal pro Woche kann das Hauptgericht aus „normalen“ Nudeln mit Hülsenfrüchten anstelle des zweiten Gangs mit Früchten und Gemüse bestehen.

Therapievariabilität bei adulter Minimal-Change-Glomerulonephritis (MCGN) und fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)

Der aktuelle Kenntnisstand zur Behandlung glomerulärer Krankheiten findet sich als nützliche Richtschnur für die Praxis in den (KDIGO)-Leitlinien. Da für die im Erwachsenenalter als selten geltenden MCGN oder FSGS wenig Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien zur Verfügung stehen, basiert das therapeutische Konzept zumeist auf Extrapolationen der Ergebnisse aus Studien mit Kindern. Inwieweit hierbei die Leitlinien eingehalten werden, wurde am Beispiel der Praxismuster an 13 spanischen Kliniken analysiert (Fernandez-Juarez et al. 2016):

Daten von 119 Patienten mit einer nierenbiopsisch diagnostizierten MCGN (n=71) oder FSGS (n=48) wurden analysiert. Im Kollektiv hatten 120 Patienten Immunsuppressiva und 17 eine konservative Behandlung erhalten.

Initial war die Therapie bis auf einen Fall, in dem Mycophenolat-Mofetil eingesetzt worden war, mit Steroiden als einmal täglicher Dosis durchgeführt worden. Die mittlere Dauer der initialen hoch dosierten Steroidtherapie be-

trug $8,7 \pm 13,2$ Wochen. Bei 41% der Patienten waren es <4 Wochen.

Einundzwanzig Patienten waren als steroidabhängig und 26 als steroidresistent bestimmt worden. Die Gesamtdauer der Steroidbehandlung war bei den resistenten Patienten länger als bei den steroidabhängigen (60 ± 36 vs. 29 ± 26 Wochen). Bei ersteren erhielten sieben Patienten Steroide für <4 Wochen.

Bei 29 Patienten war eine Zweitlinientherapie erforderlich. Am häufigs-

ten wurden Calcineurin-Inhibitoren (55%) gefolgt von Mycophenolat-Mofetil (31%) eingesetzt. Das für die Behandlung empfohlene Cyclophosphamid wurde hingegen nur bei 14% der Patienten angewandt.

Insgesamt waren 98 Rezidive aufgetreten – trendmäßig häufiger bei MCGN als bei FSGS ($p=0,09$). Bei nur sieben Rezidiven war die Therapie gewechselt worden. In zwei dieser Fälle war mit Mycophenolat und bei fünf Rezidiven mit Anti-Calcineurin behandelt worden.

Die durchschnittliche initiale Steroid-Dosis verringerte sich bei jedem folgenden Rezidiv. In der Zweitlinie wurden vermehrt Calcineurin-Inhibitoren eingesetzt. Es waren 81% der Fälle beim ersten Rezidiv und in 77,7% der Fälle beim zweiten Rezidiv.

Red. ◀

Fernandez-Juarez G, Villacorta J, Ruiz-Roso G, et al. 2016. Therapeutic variability in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. Clin Kidney J 9:381–386.

Bei der Dauer der initialen und der ausschleichenden Steroidtherapie sowie den medizinischen Kriterien zur Klassifizierung einer Steroidresistenten Situation und der Therapiewahl in der Zweitlinie wurde von den Leitlinien abgewichen. Alle Nephrologen begannen mit einer täglichen Steroiddosis als Erstlinien-Behandlung.

Urinbiomarker für Entzündung, Nierenschäden und Fibrose mit Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert?

Um bei Typ-2-Diabetikern die weitere Verschlechterung der Nierenfunktion prognostizieren zu können, wurde hypothesisiert, dass sich die gegenwärtig beschränkten Möglichkeiten anhand verschiedener Urinmarker verbessern ließen. Die Zusammenhänge zwischen Monozyten chemotaktischem Protein-1 (MCP-1), IL-18, Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) und YKL-40 und der Diabetes bedingten Verschlechterung der Nierenfunktion wurden untersucht (Nadkarni et al. 2016):

In der in die Action to Control Cardiovascular Disease-Studie eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurden Teilnehmer, deren geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) über 5 Jahre Follow-up anhaltend bis auf $\geq 40\%$ abgesunken war (Fälle), mit Kontrollen verglichen, deren eGFR um $\leq 10\%$ abgenommen hatte. Je 190 Teilnehmer entsprachen sich paarweise in Geschlecht sowie in engen Grenzen nach Alter, Baseline-Albumin/Kreatinin und Baseline-eGFR.

In der Fallgruppe lag zu Baseline ein höheres medianes MCP-1:

Kreatinin-Verhältnis vor als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Die Baseline-Spiegel der anderen Marker unterschieden sich nicht. Auch nach 24 Monaten war das MCP-1:Kreatinin-Verhältnis in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Mortalitätsrate war in beiden Gruppen gleich. Nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse überwogen bei den Fällen (15,3% versus 7,4%; $p=0,02$).

Es bestand eine abgestufte Korrelation zwischen den Quartilen des MCP-1:Kreatinin-Verhältnisses zu

Baseline und dem eGFR-Abfall. Die Patienten im oberen Quartil hatten das fünffache Risiko eines anhaltenden eGFR-Abfalls ($p < 0,01$). Jede log Zunahme des MCP-1:Kreatinin-Verhältnisses war mit einer zweifach höheren Wahrscheinlichkeit des Ergebnisses assoziiert. Das galt auch nach Korrekturen für die Baseline-eGFR und das Albumin:Kreatinin-Verhältnis im Urin. Zudem war das MCP-1:Kreatinin-Verhältnis unabhängig von Baseline-Albuminurie mit anhaltendem eGFR-Abfall assoziiert.

Nach der C-Statistik war der Abfall für traditionelle Prädiktoren der eGFR 0,70. Durch Hinzunahme des Verhältnisses MCP-1:Kreatinin verbesserte sich der C-Wert signifikant auf 0,74 ($p=0,02$). Die drei anderen untersuchten Urinbiomarker führten nicht zu verbesserter Prädiktion. Red. ◀

Nadkarni GN, Rao V, Ismail-Beigi F, et al. 2016. Association of urinary biomarkers of inflammation, injury, and fibrosis with renal function decline: the ACCORD trial. Clin J Am Soc Nephrol 11:1343-1352.

Das Verhältnis der Konzentrationen von Monozytenchemotaktischem Protein-1 und Kreatinin im Urin stand in enger Beziehung mit kontinuierlicher Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhaltener Nierenfunktion. Seine Einbeziehung in die Risikoprädiktion führt zur Verbesserung der Risiko-Ab-schätzung mit traditionellen Markern.

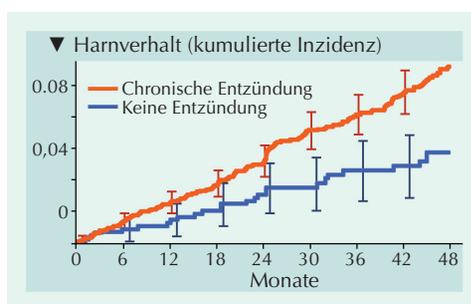
Anhand einer longitudinalen Auswertung der Ergebnisse bei REDUCE-Patienten, die randomisiert 4 Jahre mit Placebo behandelt worden waren, konnte bestätigt werden, dass chronische Entzündung mit der Schwere und der Progression von BPH bzw. BPH/LUTS in Verbindung steht.

Chronische Prostatitis mit BPH, LUTS und Risiko für akuten Harnverhalt assoziiert?

Eine Querschnittsanalyse der Baseline-Daten der REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events)-Studie hatte eine Verbindung zwischen dem Grad chronischer Entzündung und benigner Prostatahyperplasie/Symptome des unteren Harntrakts (BPH/LUTS) ergeben. Aktuell wurden Assoziationen zwischen Prostatitis und der Entwicklung sowie Progression von BPH/LUTS über einen Vierjahreszeitraum bei Männern des Placebo-Arms in der REDUCE-Studie ermittelt (Nickel et al. 2016):

Bei den in der Analyse berücksichtigten 4109 Teilnehmern im Alter von 50 bis 75 Jahren waren alle 6 Monate die Harnflusssrate, das Restharnvolumen und der International Prostate Symptom Score (IPSS) bestimmt worden.

In den Baseline-Biopsien wurde bei 2613 Männern eine chronische und bei 38 Männern eine akute Entzündung diagnostiziert. Beides traf auf 603 und keines auf 855 Männer zu. Akute Fälle betrafen überwiegend jüngere Männer. Chronische Entzündung war mit höherem Alter, größerem Prostatavolumen, höhe-



rem IPSS und größerer Restharnmenge assoziiert.

Bei 93 Männern entwickelten sich erst während des Analysezeitraums BPH/LUTS. Diese neuen Fälle standen weder mit akuter noch mit chronischer Entzündung im Zusammenhang. Die Progression von BPH/LUTS wurde bei 2 659 Männern analysiert, die bereits zu Baseline BPH/LUTS hatten. Die Progression der Beschwerden war nicht mit akuter oder chronischer Entzündung assoziiert.

Im Analysenkollektiv erlitten 262 Männer einen akuten Harnverhalt. Darunter waren 221 Fälle mit BPH/LUTS zu Baseline. Das bei chronischer Entzündung zunehmende Prostatavolumen stand mit einem erhöhten Risiko für akuten Harnverhalt im Zusammenhang (Abb.). Red. ◀

Nickel JC, Roehrborn CG, Castro-Santamaria R, et al. 2016. Chronic prostate inflammation is associated with severity and progression of benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and risk of acute urinary retention. J Urol 196:1493-1498.

Bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom und nächtlicher Polyurie bestand eine unabhängige Verbindung mit dem Apnoe-Hypopnoe-Index und der zirkadianen Veränderung des Flüssigkeitsvolumens im Körper.

Schlafapnoe und zirkadiane Veränderung der extrazellulären Flüssigkeit als unabhängige Faktoren für nächtliche Polyurie

In der Ätiologie der Nykturie spielen Faktoren wie Verminderung der funktionellen Harnblasenkapazität, organisch bedingte Schlafstörungen und nächtliche Polyurie eine Rolle. Als wesentliche Ursache für Nykturie gilt das Schlafapnoe-Syndrom. Von nächtlicher Polyurie wird angenommen, dass sie mit einem Ungleichgewicht des Wasserhaushalts, wie es bei exzessiver Trinkmenge, nächtlicher Hypertonie oder Beinödemen auftritt, in Verbindung steht. Die Pathophysiologie der Nykturie beim Schlafapnoe-Syndrom wurde anhand der Verbindungen zwischen nächtlicher Polyurie, Schlafapnoe und dem Volumen der Körperflüssigkeit untersucht (Niimi et al. 2016):

Bei 104 aufeinander folgenden Nykturie-Patienten mit Verdacht auf Schlafapnoe-Syndrom wurde eine Polysomnographie durchgeführt. Mittels bioelektrischer Impedanzanalyse wurde die Zusammensetzung der Körperflüssigkeit am Morgen und in der Nacht bestimmt. Die Patienten wurden anhand des ‚Frequency Volume Chart‘ in zwei Gruppen mit und ohne nächtliche Polyurie (NP- und keineNP-Gruppe) aufgeteilt.

Die Schwere des Schlafapnoe-Syndroms betreffend war der mittlere Apnoe-Hypopnoe-Index in der NP-Gruppe signifikant höher als in der keineNP-Gruppe (33,9 vs. 24,2; $p=0,03$). Obwohl das auf schwerere schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit NP hinweist, bestanden zwischen den Gruppen keine Unterschiede bei der Selbsteurteilung der Symptome anhand von Fragebögen zu Schlafstörungen.

Bei Patienten mit nächtlicher Polyurie wurden bezogen auf die fettfreie Körpermaße größere zirkadiane Veränderungen der extrazellulären Flüssigkeit festgestellt als bei Patienten ohne nächtliche Polyurie (0,22 vs. 0,19; $p=0,019$).

In einem multivariaten Regressionsmodell waren der Apnoe-Hypopnoe-Index und die auf die fettfreie Körpermasse bezogene prozentuale zirkadiane Veränderung der extrazellulären Flüssigkeit unabhängig mit dem NP-Index verbundene Faktoren. Diese Assoziationen waren bei Patienten im Alter ≥ 65 Jahre am deutlichsten ausgeprägt.

Nach (CPAP)-Beatmung kam es nur bei den NP-Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der nächtlichen Harnfrequenz und des NP-Index ($p=0,006$). Red. ◀

Niimi A, Suzuki M, Yamaguchi Y, et al. 2016. Sleep apnea and circadian extracellular fluid change as independent factors for nocturnal polyuria. J Urol 196:1183-1189.

Androgendeprivation verursacht beim Laufen selektive Funktionsstörungen der Beinmuskulatur

Bei älteren Männern führt Testosteronmangel häufig zu Sarkopenie mit reduzierter fettfreier Körpermasse, wobei insbesondere der Verlust an Skelettmuskulatur der physischen Agilität Schranken setzt und den Aktionsradius einengt. Es entsteht ein so genanntes Frailty-Syndrom, das durch verminderte allgemeine Aktivität mit Immobilität, Stand- und Gangunsicherheit gekennzeichnet ist. Bei Prostatakrebs-Patienten, die sich über einen längeren Zeitraum einer Androgendeprivationstherapie (ADT) unterziehen, stellt sich Sarkopenie nahezu unweigerlich ein. Während die Abnahme von Muskelmasse bei Testosteronmangel gut dokumentiert ist, sind damit verbundene Funktionsstörungen bei unterschiedlichen Untersuchungsmethoden nicht einheitlich erfasst worden. Anhand einer biomechanischen Analyse der Funktion einzelner Beinmuskeln wurde der Einfluss einer ADT auf die Gangsicherheit bei Prostatakrebs-Patienten bestimmt.

Die Untersuchung wurde als 12-monatige Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie mit Männern durchgeführt, die aufgrund von Prostatakrebs neu mit einer ADT begonnen hatten. Die

rekrutierten 29 Patienten waren frei von Metastasen, hatten einen normalen Performance-Status und konnten uneingeschränkt aktiv am Leben teilnehmen. Zum Vergleich dienten 29 im Alter übereinstimmende Kontrollprobanden.

Das maximale Drehmoment um das Hüftgelenk bei Anspannung der Hüftbeugemuskeln (M. iliacus, M. psoas, M. rectus femoris) reduzierte sich während der terminalen Standphase des menschlichen Ganges unter der 12-monatigen ADT um 14%.

Bei der Kniestreckung nahm das Spitzendrehmoment in der mittleren Standphase beim Gehen während der ADT über zwölf Monate um 16 % ab. Im Vergleich mit den Kontrollen war die Abnahme der Kraft des Musculus quadriceps bei den Patienten der ADT-Gruppe stärker ausgeprägt. Der Unterschied war nur tendenziell signifikant.

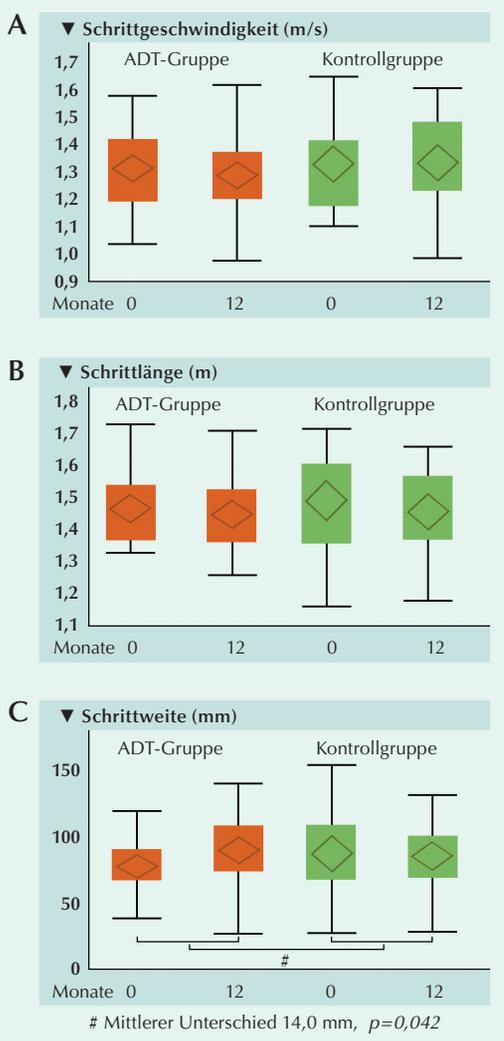
Im Vergleich mit den Kontrollen trug der Musculus soleus bei den Patienten der ADT-Gruppe nach zwölf Monaten 17% weniger zur Vorwärtsbeschleunigung des Körperschwerpunkts bei ($p=0,005$). Nach sechs Monaten erreichte der Unterschied noch keine Signifikanz.

Die Schrittgeschwindigkeit und die Schrittlänge veränderten sich in beiden Gruppen nicht signifikant (Abb. A, B). Im Vergleich mit den Kontrollen hatten die ADT-behandelten Patienten im Verlauf von 12 Monaten eine breitere Schrittweite von im Mittel 14 mm (Abb. C). Dieser Unterschied ist klinisch bedeutsam, denn damit reagieren die Männer auf Gangunsicherheiten indem sie eine breitere Standfläche einnehmen.

Red. ◀

Cheung AS, Gray H, Schache AG, et al. 2016. Androgen deprivation causes selective deficits in the biomechanical leg muscle function of men during walking: a prospective case – control study. J Cachexia Sarcopenia Muscle DOI: 10.1002/jcsm.12133

In der longitudinalen Untersuchung wurde mittels quantitativer Schrittanalyse gezeigt, dass durch Androgendeprivation bei Prostatakrebs-Patienten ohne körperliche Aktivitätseinschränkung verschiedene Muskelfunktionen der unteren Extremität beeinträchtigt werden. In erster Linie sind Lenden- und Beinmuskeln betroffen, die das Gewicht tragen, die Vorwärtsbewegung beim Gehen anschieben oder das Gleichgewicht ausbalancieren.



Kommentar

Durch die systemische Testosterondeprivation verringert sich bei Prostatakrebs-Patienten die fettfreie Körpermasse insgesamt. Doch nicht bei allen Muskeln der unteren Extremität ist die Funktionsfähigkeit beeinträchtigt. Betroffen sind vor allem Muskeln, die den senkrechten Gang unterstützen, die die Vorwärtsbewegung des Körpers beschleunigen und beim Gehen von der Standphase in die Schwungphase überleiten. Funktionsbeeinträchtigungen treten im Gegensatz zum Muskelabbau protrahiert auf.

Die Verbreiterung der Schrittweite bei den Männern der ADT-Gruppe ist ein deutlicher Hinweis auf das Bemühen einen Balance-Ausgleich herzustellen. Im Einklang damit stehen die bei älteren Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln beobachteten Gleichgewichtsstörungen und das damit verbundene erhöhte Sturzrisiko. Eine verbreiterte Schrittweite bei älteren gegenüber jüngeren Männern war in Querschnittstudien wiederholt ermittelt und mit bei zunehmendem Alter vielfach abnehmenden Serum-Testosteronspiegeln in Zusammenhang gebracht worden.

Effekte der Testosteronausgleichstherapie auf Muskelkraft, Muskelpower und Funktionalität bei älteren Männern

Ältere Männer mit niedrigen Androgenspiegeln, die drei Jahre lang mit Testosteron behandelt wurden, erreichten im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe moderat aber signifikant bessere Steigerungen ihrer Muskelmasse, der Muskelpower und der Power beim Treppensteigen.

Positive Einflüsse einer Testosteronausgleichstherapie auf die Körperzusammensetzung bei älteren Männern wurden übereinstimmend aus zahlreichen Untersuchungen berichtet. Inwieweit sich dabei auch Auswirkungen auf die Muskelkraft und die physische Funktion nachweisen lassen, erbrachte hingegen uneinheitliche Ergebnisse. Untersuchungen zur Muskelpower und Ermüdbarkeit fehlen bislang. Diesbezüglich wurden bei älteren Männern im Rahmen der Testosteron's Effects on Atherosclerosis Progression in Aging Men (TEAAM)-Studie die Effekte einer dreijährigen Testosteronbehandlung auf Muskelkraft, Muskelpower, Ermüdbarkeit und physische Funktion bestimmt (Storer et al. 2016):

An der doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie nahmen gesunde Männer im Alter ≥ 60 Jahre und einem Spiegel an Gesamttestosteron von 1,0–4,0 ng/ml oder ei-

nem Spiegel an freiem Testosteron < 50 pg/ml teil. Sie wurden randomisiert entweder mit einem 1 %igen Testosterongel ($n=135$) oder einem Placebo-Gel ($n=121$) behandelt. Zu Baseline sowie nach 6, 18 und 36 Monaten wurden die Muskelkraft der oberen und unteren Extremität mit der 1 RM-Methode, die Muskelpower (das Produkt aus Kraft und Geschwindigkeit), die Ermüdungsanfälligkeit der Muskeln und die Power beim Treppensteigen mit und ohne Last bestimmt.

Alle randomisierten Teilnehmer hatten eine Baseline-Bestimmung und zumindest eine weitere Bestimmung der körperlichen Funktion und der Muskelleistung nach der Randomisierung. Sie bildeten das Kollektiv für die Intention-to-treat-Analyse.

Die teilnehmenden Männer waren im Mittel 67 Jahre alt und hatten einen Body Mass Index (BMI) von 30 kg/m^2 . Alter BMI und Hormonspiegel in beiden Gruppen waren vergleichbar.

Die Kraft beim Brustdrücken erhöhte sich in der Gruppe mit Testosteron behandelter Männer signifikant (Abb. A). Zwischen der Veränderung beim Brustdrücken und der Zunahme der Spiegel an Gesamt- und freiem Testosteron bestand ein signifikanter Zusammenhang. Ein solcher ergab sich auch zwischen den Veränderungen beim Brustdrücken und dem Ausmaß an zugelegter fettfreier Körpermasse.

Die Veränderungen der Kraft beim Beindrücken unterschieden sich bei beiden Behandlungsgruppen nicht

signifikant. Im Testosteron-Arm bestand aber ein signifikanter Zusammenhang mit dem Anstieg an Gesamt- und freiem Testosteron sowie der Power beim Treppensteigen mit und ohne Last. Andererseits wurde keine Verbindung mit der fettfreien Körpermasse registriert.

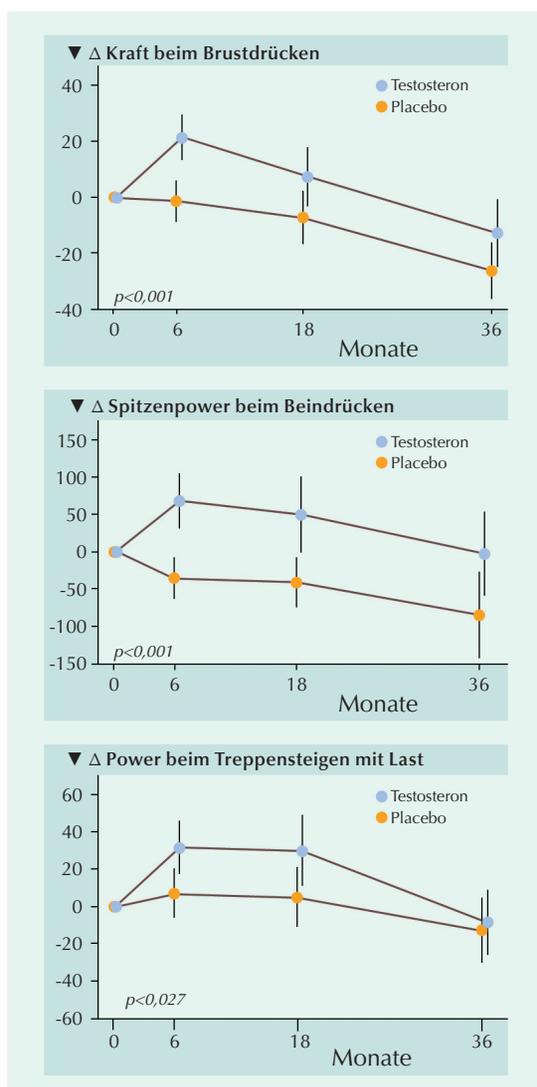
Die Power beim Brust- und Beindrücken (Abb. B) veränderte sich in der Testosteron-Behandlungsgruppe signifikant stärker als in der Placebo-Gruppe. Für die Veränderungen bei Testosteron-Behandlung bestand wiederum eine signifikante Assoziation mit dem Anstieg beider Testosteron-Parameter.

Mit dem Testosteronausgleich war eine signifikante Verbesserung der Power beim Treppensteigen mit und ohne zusätzliche Last verbunden (Abb. C). Beide Leistungssteigerungen standen nicht signifikant mit den erhöhten Testosteronspiegeln in Verbindung.

Die Testosterontherapie über drei Jahre führte zu einer signifikanten, anhaltenden Vermehrung der fettfreien Körpermasse. An den Armen betrug die Zunahme $0,9 \text{ kg}$ über die drei Behandlungsjahre.

Signifikante Behandlungseffekte auf die Ermüdungsanfälligkeit der Muskulatur beim Brust- und Beindrücken ließen sich nicht feststellen. Red. ◀

Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, et al., 2016. Effects of testosterone supplementation for 3-years on muscle performance and physical function in older men. J Clin Endocrinol Metab doi: 10.1210/jc.2016-2771 [Epub ahead of press].



Anzeige

Registry of Hypogonadism in Men (RHYME)

Sicherheit der Testosteron-Therapie vor kardiovaskulären Ereignissen, Prostatakrebs und Progression von LUTS

In der longitudinalen Registerstudie in sechs europäischen Ländern wurde bei Patienten mit TRT keine Erhöhung der Mortalität oder des kardiovaskulären Risikos gegenüber unbehandelten Männern festgestellt. Die kardiovaskuläre Sicherheit bestätigte sich unabhängig von der TRT-Applikationsform oder dem Komorbiditätsprofil [1].

In der multinationalen Registerstudie mit 999 hypogonadalen Männern ergaben sich bei Testosteronausgleich keine Anzeichen für eine erhöhte Prostatakrebs-Rate oder die Progression von LUTS/BPH gegenüber den unbehandelten Männern [2].

Die prospektive Registerstudie RHYME (Registry of Hypogonadism in Men) erfasst an 25 Institutionen in sechs Ländern der Europäischen Union (Deutschland, Italien, die Niederlande, Spanien, Schweden und das UK) den Gesundheitszustand von 999 Männern mit gesichertem Hypogonadismus im Alter ab 18 Jahren. Mit der Studie wurde beabsichtigt, in einer großen vielfältigen Kohorte hypogonadaler europäischer Männer die kardiovaskuläre Sicherheit der Testosteronersatztherapie (TRT) zu bewerten [1]. Zudem sollten Effekte der TRT auf Indikatoren der Prostatagesundheit wie die Rate an Prostatakrebs-Diagnosen bei hypogonadalen Männern, Veränderungen des Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Spiegels und der Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) im Laufe der Zeit beurteilt werden [2].

Drei Viertel der 999 Teilnehmer erhielten eine TRT. Alle Patienten wurden nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten zur Untersuchung, Blutentnahme und Beantwortung von Fragebögen einbestellt. Die Hormon- und PSA-Bestimmungen wurden in einem Zentrallabor durchgeführt und Prostatabiopsien verblindet ausgewertet.

In der Kohorte erhielten 750 Männer (75%) eine Verschreibung für die TRT. Die Testosteron-Verschreibungen lauteten meist auf topische Gele (68%) oder Injektionsmittel (31%). Nur 2% erhielten orale Präparate. Bei den Männern in der TRT-Gruppe erhöhte sich der mittlere Testosteronspiegel von 8,3 nmol/l auf 15,4 nmol/l, während ein Anstieg bei den nicht behandelten Männern von 9,4 auf 11,3 nmol/l nur gering war.

Es wurden insgesamt 55 kardiovaskuläre Ereignisse gemeldet, die 41 der

Teilnehmer betrafen. Am häufigsten traten tiefe Venenthrombosen (n=13), Myokardinfarkte (n=14) und Schlaganfälle (n=9) auf. Männer mit und ohne TRT waren zu etwa gleichen Anteilen betroffen. Fünf Todesfälle wurden als kardiovaskulär bedingt eingestuft – zwei davon bei nicht mit Testosteron behandelten Männern und drei in der TRT-Gruppe. Kein Fall wurde als therapiebedingt beurteilt.

Die gesamte Rate an kardiovaskulären Ereignissen betrug 1 522 pro 100 000 Personenjahre. Die entsprechende Rate für die Männer in der TRT-Gruppe unterschied sich nicht signifikant von der bei den unbehandelten Männern ($p=0,70$).

Während des Follow-up wurden bei 55 Prostatabiopsien zwölf Prostatakarzinome entdeckt. In der TRT-Gruppe betrug die positive Biopsierate 37,5% gegenüber 37,0% bei den unbehandelten Männern. Die Inzi-

denzrate für Prostatakrebs entsprach etwa der in der allgemeinen Bevölkerung (1 221,4 vs. 1 251,9 pro 100 000 Personenjahre). Bei den Männern im Alter ≥ 60 Jahre war die Prostatakrebs-Inzidenzrate bei den nicht mit Testosteron behandelten Männern höher als bei denen unter TRT (3 941,6 vs. 1 582,5 pro 100 000 Personenjahre ($p=0,07$)).

In der TRT-Gruppe nahmen die korrigierten PSA-Werte in den ersten zwölf Beobachtungsmonaten geringfügig zu und stabilisierten sich danach (Abb. A).

Moderate bis schwere LUTS (International Prostate Symptom Score [IPSS] ≥ 8) berichteten zu Baseline 38,3% der unbehandelten Männer und 41,1% der Männer in der TRT-Gruppe. Bei ersteren stieg der korrigierte Gesamt-IPSS im Studienverlauf minimal an, während er in der TRT-Gruppe leicht abnahm (Abb. B). In longitudinalen Modellen wurden moderate positive Effekte der TRT auf LUTS ermittelt [7,1% verringerter Gesamt-IPSS ($p=0,004$) und 7,9% geringere irritative Scores ($p<0,007$)]. Es gab keine Veränderungen der obstructiven Scores. Red. ◀

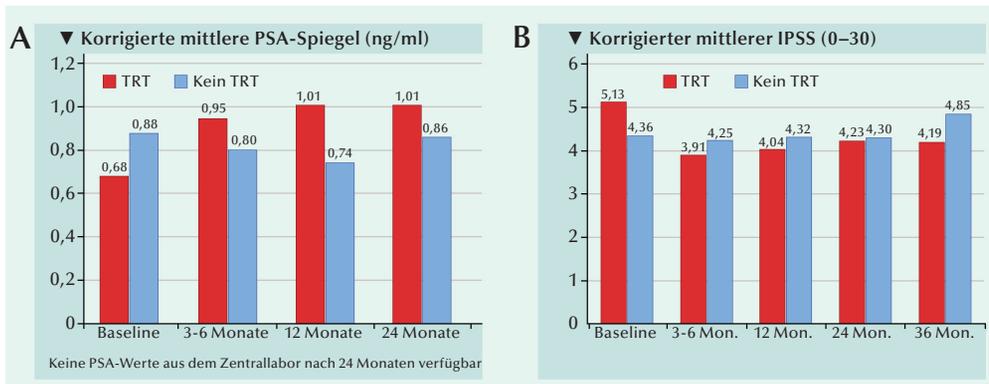


Abb. A/B: Veränderung der PSA level (A) über 24 Monate und des IPSS (B) über 36 Monate jeweils in der TRT-Gruppe und der Gruppe mit unbehandelten Männern.

[1] Maggi M, Wu FCW, Jones TH, et al. 2016. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). Int J Clin Pract 70:843-852.
[2] Debruyne FMJ, Behre HM, Roehrborn CG, et al. 2017. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. BJU Int 119:216-224.

Hodenfunktion bei Adoleszenten mit Klinefelter-Syndrom mit und ohne Spermienachweis

Bei heranwachsenden Männern mit Klinefelter-Syndrom kommt es infolge progressiver testikulärer Degeneration zu Oligozoospermie bzw. Azoospermie und hypergonadotropem Hypogonadismus. Bislang ist jedoch nicht geklärt wie hoch der Anteil Adoleszenter mit Klinefelter-Syndrom ist, bei dem sich in der Pubertät ein Testosteronmangel entwickelt, und bei welchem Prozentsatz der jungen Patienten sich Spermatozoen in der Samenflüssigkeit finden lassen. Diesbezüglich wurde die testikuläre Funktion bei Klinefelter-Patienten während der Pubertät und dem frühen Erwachsenenalter untersucht (Rohayem et al. 2016):

In der Abteilung für klinische Andrologie des Zentrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie der Universität Münster wurden 281 junge Männer (10 bis 25 Jahre alt) mit non-Mosaik-Karyotyp 47,XXX, Klinefelter-Syndrom ohne vorausgegangene Testosteronsubstitution identifiziert. In 130 Fällen standen Samenproben zur Verfügung. Als Vergleichsprobanden dienten 233 altersmäßig übereinstimmende gesunde Kontrollen mit pubertärer Gynäkomastie.

Pubertäre Virilisierung, Spermato-genese, Testosteron- und LH-Spiegel

Bei 62% der Klinefelter-Patienten und 85% der Kontrollen kam es bis zum

Alter von 15 bis 25 Jahren spontan zur pubertären Virilisierung (Tanner-Stadium IV-V). Dabei überstieg der Testosteronspiegel 10 nmol/l. Allerdings waren die mittleren Testosteronspiegel der Adoleszenten mit Klinefelter-Syndrom, die das Tanner-Stadium IV-V erreichten, signifikant niedriger und die mittleren Luteinisierungshormon (LH)-Spiegel signifikant höher als bei den Kontrollen.

Bei neun der 130 Klinefelter-Patienten fanden sich Spermatozoen in der Samenflüssigkeit. Das Alter dieser jungen Männer lag zwischen 15 und 23 Jahren. Sie hatten mit einer Spermienkonzentration $<0,1 \times 10^6/\text{ml}$ eine schwergradige Oligozoospermie. Alle anderen Patienten waren azoospermisch. Bei 63 Kontrollen, von denen Samenproben vorlagen, erreichte die mittlere Spermienkonzentration $39 \pm 36 \times 10^6/\text{ml}$.

Bei den neun Klinefelter-Patienten mit Spermatozoen im Ejakulat war der mittlere Testosteronspiegel und der mittlere LH-Spiegel ähnlich hoch wie bei den Patienten mit Azoospermie ($10,2 \pm 2,7$ versus $12,3 \pm 5,5$ nmol/l bzw. $15,5 \pm 7,1$ versus $19,3 \pm 12,3$ U/l). Allerdings war der Testosteronspiegel bei ersteren ausnahmslos ≥ 7 nmol/l, und bei acht von ihnen lag der LH-Spiegel ≤ 18 U/l (Abb.). Im Gegensatz dazu lag

der Testosteronspiegel bei 28 von 189 Spermatozoon-negativen Adoleszenten mit Klinefelter-Syndrom unterhalb 7 nmol/l. Ferner wurde bei 94 von 189 azoospermischen Klinefelter-Patienten ein LH-Spiegel ≥ 18 U/l ermittelt.

Der LH-Spiegel reichte bei den Klinefelter-Patienten von 0,1 bis 120 U/l und bei den Kontrollprobanden von 0,1 bis 9,6 U/l. Während der LH-Spiegel bei 84 % der Patienten >10 U/l betrug, lag der LH-Spiegel bei keinem der gesunden Adoleszenten oberhalb der Norm. Bei den Patienten und Kontrollen lag der Testosteronspiegel im Bereich von 0,1 bis 31,2 nmol/l bzw. von 1,4 bis 51,1 nmol/l.

CAG-Repeats im Androgenrezeptor-Gen

Bei den Klinefelter-Patienten unterschied sich die mittlere Anzahl der CAG-Triplettwiederholungen im Androgenrezeptorgen der beiden X-Chromosomen bei den Adoleszenten mit und ohne Spermatozoen in der Samenflüssigkeit nicht ($21 \pm 1,1$ versus $22 \pm 0,3$).

Im Studienkollektiv waren bei 40 von 281 Patienten (14 %) die Hoden bei der Geburt nicht vollständig deszendiert (20 bilateral und 20 unilateral). Das war bei keinem der neun Adoleszenten mit Spermatozoen in der Samenflüssigkeit der Fall.

Red. ◀

Bei Adoleszenten mit Klinefelter-Syndrom entwickelt sich während der frühen Pubertät ein hypergonadotroper Hypogonadismus. Bei mehr als 60 % der Patienten bleibt der Hypogonadismus über das Alter von 15 bis 25 Jahren hinweg kompensiert. Die Testosteronproduktion reicht zum Zustandekommen der spontanen pubertären Entwicklung aus. Spermatozoen in der Samenflüssigkeit kommen selten vor. Ihr Auftreten stand mit einem Testosteronspiegel >7 nmol/l im Zusammenhang. Da die Spermio-genese bei Testosteronsubstitution supprimiert ist, sollte die Abklärung des Fertilitätsstatus der Einleitung dieser Therapie vorausgehen.

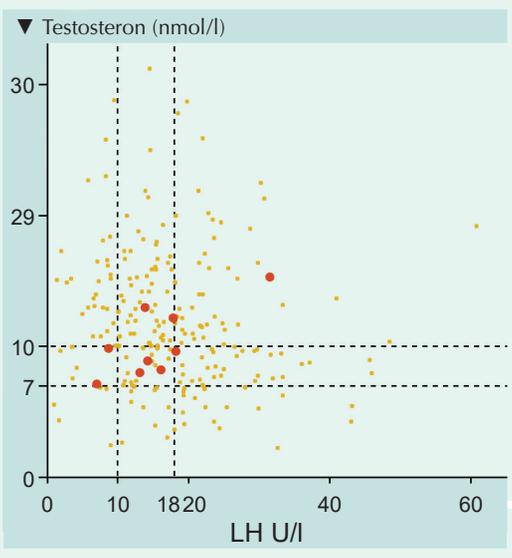


Abb.: Serum-Testosteronspiegel in Abhängigkeit vom LH-Spiegel bei Klinefelter-Patienten mit (rot) und ohne (gelb) Spermatozoen in der Samenflüssigkeit.

Rohayem J, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S, 2016. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid. *Andrology* 4:1178-1186.

Sexualmedizin im ärztlichen Alltag – Ergebnisse einer Befragung deutscher Urologen



Prof. Dr. med.
Kathleen Herkommer
(München)

Probleme im Umgang mit Patienten mit sexualmedizinischen Problemen bildeten einen Schwerpunkt der Auswertung. Diese Probleme sind vielfältig und reichen von ungenügender Vergütung, Zeitmangel bis zu unzureichender Aus- und Fortbildung.

„Die Sexualmedizin befasst sich mit der Sexualität des Menschen und ihren Störungen. Zu ihren Aufgaben gehört die Erkennung, Behandlung, Prävention und Rehabilitation von Störungen und Erkrankungen der Sexualität. Diese können die sexuellen Funktionen, das sexuelle und/ oder partnerschaftliche Erleben und Verhalten (auch infolge von Krankheiten und/ oder deren Behandlung) sowie die geschlechtliche Identität betreffen und / oder mit sexuellen Traumatisierungen verbunden sein. Hinsichtlich Ätiologie, Diagnostik und Behandlung dieser Störung berücksichtigt die Sexualmedizin unter besonderer Einbeziehung der Paardimension sowohl die Erkenntnisse und Verfahren der medizinischen als auch der psychologischen und sozialwissenschaftlichen Disziplinen“ [1].

Um die Qualität der sexualmedizinischen Versorgung zu verbessern und zu standardisieren, wird eine bundesweite Aufnahme der Zusatzbezeichnung Sexualmedizin in die Musterweiterbildungsordnung angestrebt. Im Moment kann diese nur durch die Landesärztekammer Berlin erworben werden [2].

Im Frühjahr 2015 wurden bundesweit 5 955 Assistenz-/Fachärzte der Urologie/Andrologie mittels eines 5-seitigen Fragebogens befragt. Um eventuellen Missverständnissen vorzubeugen, wurden die Definitionen der im Fragebogen abgehandelten Leitthemen der Sexualmedizin beigelegt (Tabelle 1). Der finale Datensatz bestand aus 905 Fragebögen von urologisch tätigen Ärzten.

Das mittlere Alter der Antwortenden betrug 47,7 Jahre, knapp 80% waren männlich, 97% absolvierten ihr Medizinstudium in Deutschland und 87% waren Fachärzte für Urologie. Über ein Drittel der Antwortenden gaben an, die Zusatzbezeichnung Andrologie erworben zu haben [3, 4].

Die Antwortenden gaben an, dass sexuelle Funktionsstörungen die häufigsten sexualmedizinischen Themen im ärztlichen Alltag sind. Geschlechtsidentifikationsstörungen bzw. Störungen der Sexualpräferenz sind hingegen für mehr als 60% der Antwortenden weniger als 1x jährlich ein Thema, aber für ca. 12% mindestens 1x wöchentlich [4].

86% gaben an, auf Initiative des Patienten nach sexuellen Funktionsstörungen zu fragen. Gleichzeitig berichteten $\frac{3}{4}$ der Ärzte von sich aus ihre Patienten auf sexuelle Funktionsstörungen anzusprechen.

Gefühl der Sicherheit bei der sexualmedizinischen Betreuung von Patienten

Die Mehrheit der befragten Urologen (89,0%: 38,8% voll und ganz/ 36,9% überwiegend/13,4% eher) fühlte sich sicher bei der medizinischen Betreuung von Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen. Rund ein Viertel fühlte sich sicher im Umgang mit Patienten mit Geschlechtsidentifikationsproblemen (25,8%: 5,9% voll und ganz/8,1% überwiegend/11,8% eher) und Störungen der Sexualpräferenz (22,9%: 5,4% voll und ganz/8,1% überwiegend/ 9,4% eher).

Probleme beim Ansprechen von Sexualität

Die Sexualanamnese sollte integrativer Bestandteil des Gesprächs

mit dem Arzt sein. Sie dient als erster Anhaltspunkt für eine entsprechende Sexualberatung und -therapie [5]. Die Sexualanamnese wird laut Angaben der befragten Ärzte meist in der normalen Sprechstunde erhoben. Rund ein Viertel gab an, die Anamnese in einer gesonderten Sprechstunde zu erheben.

Ein Hindernis beim Ansprechen von Sexualität gegenüber dem Patienten sahen über die Hälfte der Befragten (61,0%: 8,5% voll und ganz/21,6% überwiegend/ 30,9% eher) in der mangelnden Zeit und etwas weniger als die Hälfte (42,5 %: 12,2% voll und ganz/ 15,1% überwiegend/15,1% eher) in der mangelnden Vergütung. Für 29,9% (2,0% voll und ganz/ 11,3% überwiegend/16,5% eher) sei eine fehlende Notwendigkeit, für 20,9% (1,7% voll und ganz/5,6% überwiegend/13,6% eher) eine unzureichende Ausbildung ein Problem. 20,9% der Befragten gaben an, sie hätten das Gefühl, der Patient fühle sich unwohl (0,6% voll und ganz/3,0% überwiegend/17,3% eher). Eine unterschiedliche Ge-

schlechterkonstellation Arzt-Patient gaben in diesem Zusammenhang 8,7% als problematisch an (0,1% voll und ganz/1,8% überwiegend/6,7 % eher). 3,5% der Ärzte sahen ein Problem bei sich und gaben an, sich selbst unwohl beim Ansprechen der Sexualität (0,0% voll und ganz/0,8% überwiegend/2,7% eher) zu fühlen (Abb. 1) [2].

Wie auch öfter in der Literatur beschrieben, wurde „mangelnde Zeit“ am häufigsten (61,0%) als Problem beim Ansprechen der Sexualität von den befragten Ärzten angegeben [6-9]. Am zweithäufigsten wurde zu 42,5% eine „ungenügende Vergütung“ als Hindernis angegeben. In der Hinsicht besteht Konsensus unter urologischen und gynäkologischen Kollegen: Ein ähnlicher Prozentsatz wurde in einer 2011 durchgeführten Befragung unter deutschen Gynäkologen gefunden [6]. Während in der vorliegenden Studie etwa ein Drittel der Befragten berichtete, dass „fehlende Notwendigkeit“ ein Hindernis in diesem Zusammenhang darstelle, wurde in einer deutschen Hausarztbefragung die Antwort „nicht notwendig“ von nur 4% der Ärzte gegeben [8]. Eine Erklärung könnte eventuell die unterschiedliche Formulierung der Antwortmöglichkeiten sein. In Anbetracht des Bedarfs sexualmedizinischer Beratung und dem Patientenbedürfnis, auf sexuelle Probleme angesprochen werden zu möchten, [10] könnte dies aber auch auf ein noch teilweise fehlendes Problembewusstsein hindeuten. Auch die Einschätzung, dass das Ansprechen von Sexualität dem Patienten unangenehm sei (20,9%), die auch in weiteren Studien berichtet wurde [8, 9], unterstützt diese Aussage. Nur eine Minderheit (3,5%) gab an, dass es ihnen selbst als Arzt unangenehm sei, Sexualität anzusprechen. Dies steht in Kontrast zu Befragungen von Ärzten anderer Fachrichtungen, in denen eine höhere Unsicherheit gezeigt wurde [11, 12]. Als problematisch wurde eine unzureichende Ausbildung von etwa einem Fünftel

Tabelle 1: Leitthemen der Sexualmedizin (ICD-10)

Sexuelle Funktionsstörungen, nicht verursacht durch eine organische Störung oder Erkrankung (F52)

Störungen der sexuellen Appetenz (F52.0, F52.1, F52.7)
Störung der sexuellen Erregung (F52.2)
Orgasmusstörungen (F52.3, F52.4)
Störungen mit sexuell bedingten Schmerzen (F52.5, F52.6)

Substanzinduzierte sexuelle Funktionsstörungen

Krankheitsbedingte sexuelle Funktionsstörungen

Störungen der Geschlechtsidentität (F64)

Störung der Geschlechtsidentität des Kindesalter (F64.2)
Transsexualität (F64.0)
Transvestitismus unter Beibehaltung beider Geschlechtsrollen (F64.1)

Häufigste Störungen der Sexualpräferenz (F65)

Fetischismus (F65.0)
Fetischistischer Transvestitismus (F65.1)
Exhibitionismus (F65.2)
Voyeurismus (F65.3)
Pädophilie (F65.4)
Sadomasochismus (F65.5)
Frotteurismus (F65.8)

der Ärzte genannt. Dieses Problem wurde sowohl innerhalb [6] als auch außerhalb Deutschlands in der Literatur beschrieben [7, 13].

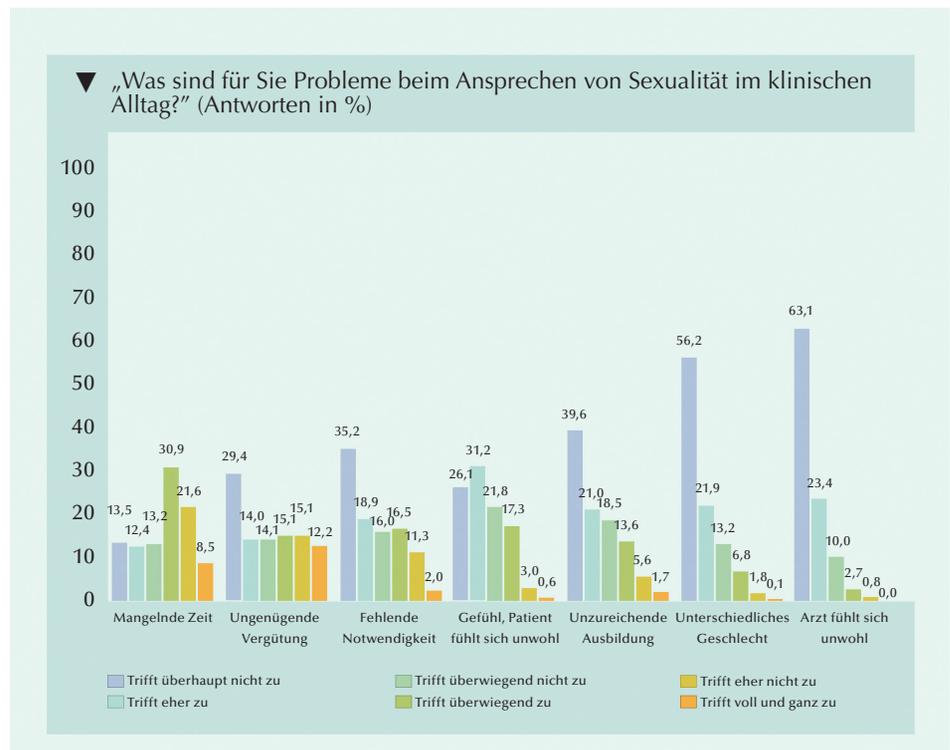


Abb. 1: Probleme beim Ansprechen von Sexualität

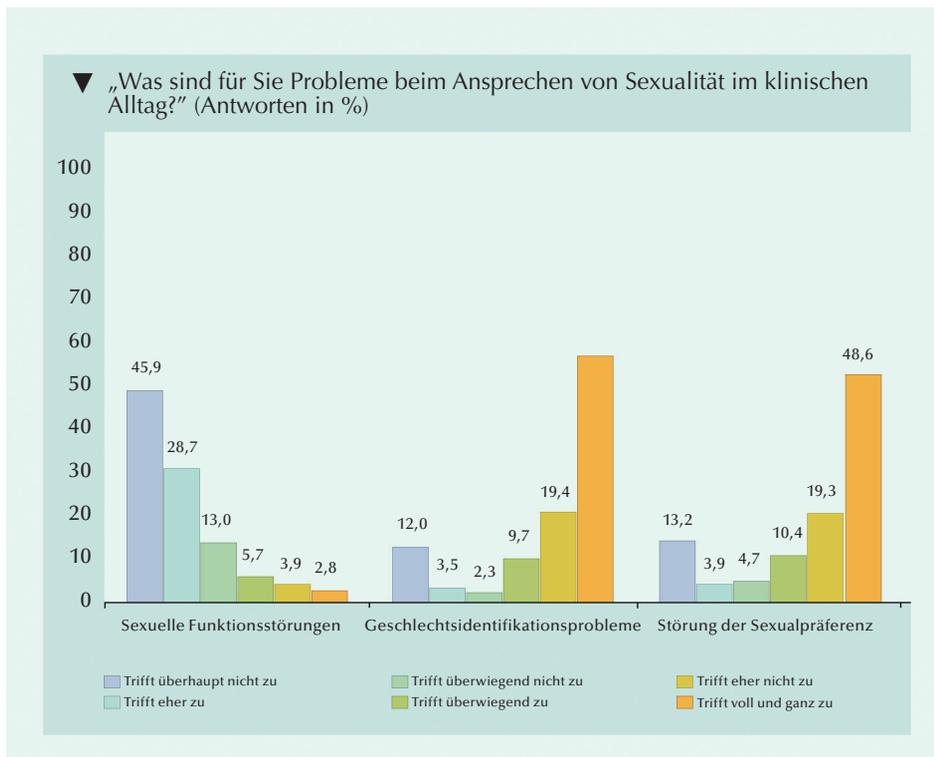


Abb. 2: Überweisung an spezialisierte Kollegen

Überweisung an spezialisierte Kollegen

Durch eine entsprechend fundierte und strukturierte Sexualanamnese sollte der Arzt in der Lage sein, Patienten mit Bedarf an weiterführender sexualmedizinischer Therapie zu erkennen und diese ggf. in ein interdisziplinäres sexualmedizinisch erfahrenes Team einzubinden. 12,4% der Befragten berichteten auch, Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen an spezialisierte Kollegen/-innen zu überweisen (2,8% voll und ganz/3,9% überwiegend/5,7% eher). Ca. vier Fünftel gaben dies in Bezug auf Geschlechtsidentifikationsprobleme (82,2%: 53,1% voll und ganz/19,4% überwiegend/9,7% eher) und Störungen der Sexualpräferenz (78,2%: 48,6% voll und ganz/19,3% überwiegend/10,4% eher) an (Abb. 2).

Um Ärzten Überweisungskompetenzen zu vermitteln, gibt es spezielle Angebote aus verschiedenen

Fachrichtungen. Im Vergleich zu einer vor 30 Jahren durchgeführten Befragung deutscher Urologen, zeigte sich eine höhere Überweisungsquote von Patienten mit sexuellen Störungen. In der 1985 durchgeführten Studie zum Bedarf sexualmedizinischer Beratung in der urologischen Praxis in Deutschland gaben 5% an, Patienten mit sexuellen Störungen an Psychotherapeuten, Psychologen und Psychiater zu überweisen [14]. In der vorliegenden Befragung gaben ein Achtel der Antwortenden an, Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen an spezialisierte Zentren/ Kollegen zu überweisen. Dies entspricht in etwa auch dem Prozentsatz, der sich nicht sicher bzw. ausreichend ausgebildet fühlt.

Fazit für die Praxis

Probleme beim Ansprechen von Sexualität werden vor allem in der mangelnden Zeit, ungenügenden Vergütung, fehlenden Notwendig-

keit und unzureichenden Ausbildung gesehen.

Die Überweisungsdaten an spezialisierte Kollegen von Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen wurden sehr niedrig angegeben, im Vergleich zu Patienten mit Geschlechtsidentitätsstörungen und Störungen der Sexualpräferenz.

Weitere Ergebnisse der Befragung finden Sie in unseren beiden Publikationen [3, 4].

Autorin: Prof. Dr. med. Kathleen Herkommer MBA, Fachärztin für Urologie und Andrologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Klinikum rechts der Isar der TU München.

Literatur:

- [1] Beier KM, et al. 2005. Sexualmedizin. Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- [2] Ärztekammer Berlin: Weiterbildungsordnung der Ärztekammer Berlin 2004.
- [3] Schlögl I, Koehn F-M, Dinkel A, Schulwitz H, Gschwend JE, Bosinski HAG, Herkommer K. 2016. Education in sexual medicine - a nationwide study among German urologists/ andrologists and urology residents. *Andrologia* 2016.
- [4] Schlögl I, Koehn F-M, Beier KM, Bosinski HAG, Dinkel A, Gschwend JE, Herkommer K. 2016. Sexualmedizin im ärztlichen Alltag. *Urologe* 2016.
- [5] Bosinski HAG. 2008. Brechen Sie das Eis mit sachlichen Fragen. *Fortschr. Med.* 8:27-30
- [6] Ahrendt h-J & Friedrich C. 2011. Zur Situation der Ausbildung in Sexualmedizin. *Frauenarzt* 52:795-799.
- [7] Alarcão V, et al. 2012. General Practitioner's Knowledge, Attitudes, Beliefs and Practices in the Management of Sexual Dysfunction-Results of the Portuguese SEXOS Study. *J Sex Med* 9: 2508-2515.
- [8] Cedzich DA, Bosinski HAG, 2010. Sexualmedizin in der hausärztlichen Praxis: Gewachsenes Problembewusstsein bei nach wie vor unzureichendem Kenntnissen. *Sexuologie* 17: 135-147.
- [9] Temple-Smith M, et al. 1996. Barriers to sexual history taking in general practice. *Aust Fam Physician* 25(9 Suppl 2):71-74.
- [10] Moreira ED, et al. 2005. Help-seeking behavior for sexual problems: the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Clin Pract* 59:6-16.
- [11] Burd I, et al. 2006. Impact of Physician Gender on Sexual History Taking in a Multi-specialty Practice. *J Sex Med* 3:194-200.
- [12] Sack S, et al. 2002. Communicating about sexuality: an initiative across the core clerkships. *Acad Med* 77:1159-1160.
- [13] Haboubi NHJ, Lincoln N, 2003. Views of health professionals on discussing sexual issues with patients. *Disabil.Rehabil* 25:291-296.
- [14] Meyer-Delpho W. 1985. Bedarf sexualmedizinischer Beratung in der urologischen Praxis. *Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie* (pp.501-504): Springer.

Die Scham vor der Scham: Genitalien und Schamgefühle in historischer Perspektive

Scham ist eine anthropologische Konstante: Das vernichtende Gefühl, sozial verbindliche Maßstäbe verletzt zu haben und die damit verbundene Angst vor sozialer Ächtung begegnet in allen Kulturen der Welt. Variabel sind jedoch die Inhalte, auf die sich die Scham richtet – wofür man sich zu schämen hat und was als schändlich gilt, ist je nach Kultur und Gesellschaft verschieden. Auch historisch tritt die Scham zu unterschiedlichen Zeiten in unterschiedlicher Ausprägung auf. Prominent ist in diesem Zusammenhang die Theorie des Soziologen Norbert Elias, der davon ausgeht, dass in den westlichen Gesellschaften der Prozess zunehmender Zivilisierung seit dem Mittelalter mit einem Ansteigen der Schamswellen einherging – dass sich also, etwas plakativ formuliert, im Mittelalter weniger geschämt wurde als in der Neuzeit. Vor diesem Hintergrund wird das spätmittelalterliche England zur Zeit König Richards II. (1377-1399) im Hinblick auf unterschiedliche Schamdiskurse (u.a. theologisch, juristisch, literarisch) und -praktiken (u.a. Prangerstrafen, Beichte, Armenfürsorge) untersucht.

Genitalscham: Es fing bei Adam und Eva an

Dass sich Menschen ihrer Sexualität und insbesondere ihrer Genitalien schämen, ist, so legt die Arbeit zum „Mythos des Zivilisationsprozesses“ des Ethnologen Hans-Peter Duerr nahe, ebenfalls eine anthropologische Konstante. Duerr wendet sich damit explizit gegen Elias' These vom Ansteigen der Scham und versucht zu zeigen, dass es die Scham als Genitalscham zu allen Zeiten und in allen Völkern gegeben hat. Die spätmittelalterlichen englischen Quellen berichten jedoch nur vereinzelt von dieser besonderen Form der Scham. Sie taucht überwiegend – für den modernen Leser eher überraschend – in theologischer Literatur auf und wird dort im Kontext sexualmoralischer Fragen verhandelt. Ausgangspunkt ist dabei der biblische Befund, dass die ersten Menschen sich nach dem Sündenfall ihrer Nacktheit schämten. So paraphrasiert John Mirk, der Autor der Predigtsammlung „Festial“, in seiner Predigt zu Septuagesima den

Urtext so, dass Adam und Eva, nachdem sie den Apfel gegessen hatten, explizit die Genitalien (mittelenglischer [me] Quellenbegriff: *schappe*) des anderen erstmalig sahen und sich deshalb voreinander schämten. In einer anderen Predigt zum Fest der unschuldigen Kindlein führt Mirk in ähnlicher Weise (und in Übereinstimmung mit dem theologischen Verständnis seiner Zeit) aus, dass alle Kinder unter zwei Jahren sich noch im *status innocentiae*, unberührt von der Erbsünde, befänden, was man daran sehen könne, dass sie sich ihrer Genitalien (wiederum me. *schappe*) noch nicht schämten – ein interessanter Aspekt vor dem Hintergrund, dass die moderne kindliche Entwicklungspsychologie die Entstehung von Schamgefühlen ebenfalls in die Spanne vom 18. bis 24. Monat einordnet.

Genitalien in den historischen Quellen

Vom weiblichen Genital ist nur selten konkret die Rede; eine Ausnahme stellt das Handbuch „Instructions for Parish Priests“ dar, das Priestern Hilfe bei ihrer Amtsführung geben will. Dort wird ausgeführt, dass der Priester die Hebamme anweisen soll, das Kind noch im Mutterleib zu taufen, falls der Verlauf der Geburt dies nötig machen sollte. Der Griff in die Vagina wird jedoch verbrämt formuliert: Die Hebamme solle keine Scham haben (me. *spare for no shame*), dem Kind „nach Hause zu folgen“ (me. *to folowe the chylde there at hame*). Häufiger begegnen allgemeinere Hinweise auf die weibliche Sexualität wie beispielsweise derjenige im „Book of Vices and Virtues“, dass Männer während der Menstruation und im Wochenbett nicht mit ihren Frauen schlafen sollen: Wegen der Scham und Schande, die dies bedeute (me. *for shame*), und wegen der Gefahr, behinderte Kinder zu zeugen – schließlich sei bekannt, dass auch der Elefant sein Weibchen nach der Empfängnis nicht mehr berühre.

Das männliche Genital wird ebenfalls nur selten ausdrücklich benannt; dass es Anlass zur Scham bot, wird in den mittelalterlichen englischen Quellen trotzdem in besonderem Maße deutlich. Im Handbuch „Dives and Pauper“ wird von Noah berichtet, dass er in betrunkenem Zustand nackt dagelegen habe, so

dass man seine Genitalien (me. *pryve membrys*) sehen konnte. Sein Sohn Ham habe sich daraufhin über den Vater lustig gemacht. Weil er seinen Vater auf diese Weise beschämt und geschändet hatte (me. *don schame to his fadir*), verfluchte Gott ihn, selbst ungehorsame Kinder zu haben. Ein weiterer Kontext, in dem das männliche Genital thematisiert wird, ist die Diskussion um angemessene Kleidung. Die Mode der Zeit, aus Frankreich kommend, favorisierte kurze Beinkleider, die die Schamteile deutlich sichtbar hervortreten ließen – unter Umständen noch durch eine sogenannte „Schamkapsel“ betont. In Geoffrey Chaucers „Parson's Tale“, einem Bußtraktat, wird diese Mode als schamlos verurteilt – weil sie die *shameful membes*, die Scham-Glieder, zeige, so geschwollen wie die Hinterbacken einer Äffin. Der Traktat „Dives and Pauper“ wendet sich ebenfalls gegen Frauen und Männer, deren Kleidung so kurz sei, dass man ihre Genitalien (me. *schap of her pryve membrys*) sehen könne; dies sei eine große Scham und Schande (me. *schame*).

Genitalscham: Ein existenzielles Thema

Der Quellenbefund macht deutlich, dass Genitalscham auch im spätmittelalterlichen England ein Thema war, das Menschen beschäftigte und sie in existenzielles Nachdenken über ihr Menschsein brachte. Was wäre geschehen, wenn Adam und Eva den Apfel nicht gegessen hätten? Der anonyme Autor des theologischen Lehrbuchs „Sidrak and Bocchus“ antwortet auf diese Frage: Dann wären wir alle noch im Paradies, dann wäre das Kindermachen ohne Sünde, und wir würden uns so wenig schämen, den nackten Leib der anderen Menschen zu betrachten, wie wir uns heute schämen, einander in die Augen zu blicken. ◀

Autorin: Dr. Katharina Behrens, Göttingen

Der Beitrag basiert auf der Dissertation von Katharina Behrens, die 2014 unter dem Titel „Scham – zur sozialen Bedeutung eines Gefühls im spätmittelalterlichen England“ im Verlag Vandenhoeck & Ruprecht erschienen ist.



Dr. Katharina Behrens
(Göttingen)

Sex in der Praxis – wann kommt es zu einer Straftat? Welche berufsrechtlichen Probleme können drohen?

Sexuelle Kontakte zwischen Ärzten oder Ärztinnen (im Folgenden: Ärzte) und Patienten können vorkommen. Wann eine Straftat oder ein Berufsrechtsverstoß vorliegt, und welche Folgen diese haben können, beantwortet Dr. Frank A. Stebner, Fachanwalt für Medizinrecht, aus Salzgitter, unserer Redaktion.

Welche Fälle von sexuellen Übergriffen beschäftigen die Öffentlichkeit, und wie sehen Sie die Grenzziehung zur Straftat?

Dr. Stebner: Es gibt z.B. das Strafverfahren gegen einen süddeutschen Gynäkologen, der Patientinnen nach Betäubung vergewaltigte. Immer wieder geschehen – allzu menschlich – ohne Gewalt auch Beziehungen und Grenzverletzungen zwischen Ärzten und Patienten. Hier stellt sich die Frage nach der Bestimmung korrekten Handelns und dessen unzulässiger Überschreitung, beispielsweise bei Untersuchungen. Wann beginnt eine unangemessene oder zu lange Berührung oder Berührung an Körperstellen, die aus medizinischer Sicht nicht zu recht-

fertigen sind? Bekannt werden auch Verhältnisse, die in durchaus redlicher Absicht von Ärzten eingegangen werden. Die Dunkelziffer dürfte hoch sein, und rechtlich geahndet werden nur wenige Fälle, weil die Opfer die Täter vielleicht aus Schamgefühl nicht anzeigen.

Welche strafrechtlichen Konsequenzen drohen den Tätern?

Dr. Stebner: Wir haben ein spezielles Strafgesetz im Strafgesetzbuch. § 174c Abs. 1 Strafgesetzbuch stellt den sexuellen Missbrauch unter Ausnutzung eines Beratungs-, Behandlungs- oder Betreuungsverhältnisses unter Strafe. Erfasst wird der Missbrauch des Behandlungsverhältnisses, also typischerweise die Heilbehandlung. Allerdings ist bereits auch eine einer Behandlung vorausgehende Besprechung als „Beratung“ erfasst (Lackner/Kühl, StGB, 27. Auflage, Rdnr. 4 zu § 174c). Auch der Versuch ist nach Abs. 3 des Straftatbestandes strafbar. Ein Versuch ist bereits bei erfolgloser Aufforderung zur Duldung oder Vornahme sexueller Handlung gegeben und beginnt mit dem Einwirken des Täters auf das Opfer zur unmittelbar bevorstehenden Vornahme oder Duldung sexueller Handlungen (Fischer, Strafgesetzbuch, 64. Auflage, Rdnr. 12 zu § 174c).

Sie sagten, nur wenige Fälle würden geahndet. Wie viele sind es pro Jahr?

Dr. Stebner: Seit Einführung des Gesetzes 1998 hat es nur relativ wenige Verurteilungen gegeben. Die Ärztekammer Nordrhein z. B. bringt jährlich etwa drei Fälle wegen sexuellen Missbrauchs vor das Berufsgeschichtliche Ermittlungsverfahren vorausgehen. In der anwaltlichen Beratungspraxis zeigt sich ein

Sachverhalt als typisch: Eine durchaus auf Zuneigung basierende sexuelle Beziehung wird vom Arzt gelöst. Der Patient oder die Patientin reagiert auf enttäuschte Liebe mit Hass. Es kommt dann zu Anzeigen bei der Ärztekammer und meistens auch bei der Staatsanwaltschaft.

Ärzte können wegen einer Tathandlung auch berufsrechtliche Schwierigkeiten bekommen.

Dr. Stebner: Das ist richtig. Erfolgt eine Anzeige, werden berufsrechtliche Ermittlungen aufgenommen. Wie diese organisiert sind, richtet sich nach den Heilberufe-/Kammergesetzen der Länder. Die gesetzlich beauftragten Institutionen zur Ermittlung eines Berufsvergehens können Zeugen befragen oder anderweitig Beweis erheben. Sie haben aber nicht die Befugnis, die Arztpraxis zu betreten oder Karteikarten einzusehen.

Welche Sanktionen können Ärzten drohen?

Dr. Stebner: Nach den Heilberufe-/Kammergesetzen der Länder werden Berufsvergehen in berufsgerichtlichen Verfahren durch berufsgerichtliche Maßnahmen geahndet. Berufsgerichtliche Maßnahmen sind beispielsweise nach dem Heilberufe-Kammergesetz des Landes Niedersachsen (HKG) Geldbußen bis zu 100.000,- (§ 63 Satz 1 Nr. 2. HKG). Die Landesärztekammer Niedersachsen kann nach berufsrechtlichen Ermittlungen (§ 74 HKG) den Antrag auf Eröffnung des berufsgerichtlichen Verfahrens (§ 78 HKG) beim Berufsgeschichtlichen Verfahren (§ 78 HKG) beim Berufsgeschichtlichen Verfahren (§ 78 HKG) beim Landesgericht Hannover stellen.

Ist der handelnde Arzt Vertragsarzt, besitzt er also eine Zulassung für die vertragsärztliche Versorgung in der Gesetzlichen Krankenversicherung,



und ist der Patient Versicherter (Mitglied einer Krankenkasse), untersteht der Vertragsarzt wegen Berufsvergehens zusätzlich noch der Disziplinalgewalt der Kassenärztlichen Vereinigung. Bei den Kassenärztlichen Vereinigungen sind Disziplinausschüsse eingerichtet worden, die bei Bekanntwerden des Berufsvergehens gegen den Arzt ermitteln können und zusätzliche Sanktionen bis hin zum Entzug der Zulassung für die vertragsärztliche Versorgung beschließen können.

? Manchmal existiert nur ein Gerücht, das sich zu einem Vorwurf auswächst. Was bedeutet das für die betroffenen Ärzte?

Dr. Stebner: Schon der Vorwurf sexuellen Übergriffes oder eine Beziehung bei gleichzeitiger Heilbehandlung können für die Betroffenen gravierende Folgen haben, dies gilt besonders für Ärzte. Selbst wenn erkennbar kein strafrechtlich relevantes Verhalten (z.B. Vergewaltigung, sexuelle Nötigung oder nach § 174c StGB) vorliegt, kann gegen Berufsrecht verstoßen werden. Haben die Ärzte eine Zulassung als Vertragsarzt, droht auch ein Disziplinarverfahren durch den Disziplinausschuss bei der KV. Unter Umständen ist sogar die Approbation gefährdet. Es kann so schon eine systematische Rufschädigung der Betroffenen erfolgen, ohne dass deren Schuld überhaupt feststeht.

? Wie können sich Ärzte schützen?

Dr. Stebner: Wenn sich eine sexuelle Beziehung anbahnt oder eingetreten ist, muss entschlossen und konsequent gehandelt werden. Hierzu gehört auf jeden Fall der sofortige Abbruch der Behandlung. „Private Treffen“ außerhalb der Praxis exkulpieren Ärzte rechtlich keineswegs (das Amtsgericht Würzburg verurteilte einen Stationsarzt nach § 174c StGB, obwohl die sexuellen Kontakte mit der Patientin alle außerhalb der Klinik erfolgten). Wichtig erscheint es,

sich nicht weiter in ein „langsames Ende“ zu verstricken; erfahrungsgemäß wird die rechtliche Situation dadurch noch schlimmer. Auch mit finanziellen Zuwendungen ist Vorsicht geboten. So war in einem Beratungsfall des Anwaltsbüros Dr. Stebner vom Arzt eine zivilrechtliche Regelung mit hohem Schmerzensgeld mit einer Patientin vereinbart worden. Nach Zahlung des Geldes erfolgten von ihr trotzdem Anzeigen bei Kammer und Staatsanwaltschaft. Dass die Vereinbarung die Verpflichtung der Patientin enthielt, keine Anzeigen zu erstatten, war juristisch unwirksam.

? Was können Betroffene sonst noch tun?

Dr. Stebner: Hilfreich kann z.B. eine schriftliche Aussage von Patient/Patientin sein, wonach freiwillig und aus Zuneigung eine sexuelle Beziehung erfolgt ist. Eventuell kann man eine Helferin oder eine außerhalb der Praxis stehende Person ins Vertrauen ziehen, die bei dem „Schlussgespräch“ (und bei der schriftlichen Erklärung) als Zeugin anwesend ist. Juristisch betrachtet handelt es sich dabei um eine Einwilligung des Opfers, die aber als unwirksam betrachtet wird (Fischer, Strafgesetzbuch, 64. Auflage, Rdnr. 10 zu § 174c mit Hinweis auf BGH). Die Einwilligung des Opfers kann jedoch hilfreich bei der Einstellung des Ermittlungsverfahrens durch die Staatsanwaltschaft sein. Immer sollte eine „sexuelle“ Ausnahmesituation nicht „auf die leichte Schulter genommen“ werden.

? Wie ist eigentlich der genaue Wortlaut des Paragraphen, den Sie eben genannt haben?

Dr. Stebner: Das ist § 174c Strafgesetzbuch (StGB), der lautet:

(1) Wer sexuelle Handlungen an einer Person, die ihm wegen einer geistigen oder seelischen Krankheit oder Behinderung einschließlich einer Suchtkrankheit oder wegen einer körperli-



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

chen Krankheit oder Behinderung zur Beratung, Behandlung oder Betreuung anvertraut ist, unter Missbrauch des Beratungs-, Behandlungs- oder Betreuungsverhältnisses vornimmt oder an sich von ihr vornehmen lässt, wird mit Freiheitsstrafe von drei Monaten bis zu fünf Jahren bestraft.

(2) Ebenso wird bestraft, wer sexuelle Handlungen an einer Person, die ihm zur psychotherapeutischen Behandlung anvertraut ist, unter Missbrauch des Behandlungsverhältnisses vornimmt oder an sich von ihr vornehmen lässt.

(3) Der Versuch ist strafbar.

? Wie kann ein Ermittlungsverfahren ausgehen?

Dr. Stebner: Empfehlenswert ist auf jeden Fall, dass der Betroffene, sobald ihm die Einleitung des Ermittlungsverfahrens bekannt wird, einen Rechtsanwalt mit der Strafverteidigung beauftragt. Dies kann ein Fachanwalt für Strafrecht sein oder ein Fachanwalt für Medizinrecht, der aber mit Strafverteidigungen vertraut sein sollte. Ziel ist es, eine Einstellung des Verfahrens nach der Strafprozessordnung zu erreichen, notfalls gegen Geldauflage (§ 153 a StPO; www.gesetze-im-internet.de). Vermieden werden sollte auf jeden Fall eine Anklage vor dem Strafgericht, bei der es zu einer öffentlichen Hauptverhandlung kommt. Ist eine Einstellung des Verfahrens nicht möglich, kann das Ermittlungsverfahren zur Vermeidung einer Hauptverhandlung auch durch einen Strafbefehl erledigt werden. Dies ist dann gewissermaßen ein schriftliches Urteil.

Herr Dr. Stebner, wir danken Ihnen für dieses Interview!

PCa: Testosteronzielwert <20 ng/dl

Beim Prostatakarzinom ist die Androgendeprivations-Therapie (ADT) mittels medikamentöser oder chirurgischer Kastration der zentrale Therapiebaustein in der Erstlinientherapie. Dabei kommen in erster Linie Agonisten des LHRH (luteinisieren-

„Je niedriger der Testosteronwert unter einer ADT, umso besser, denn das Erreichen eines möglichst niedrigen Testosteronwertes ist für die Patienten prognostisch ein gutes Zeichen.“

Prof. Dr. Christian Gratzke
Leiter Interdisziplinäres Prostatazentrum der Urologischen Klinik am Klinikum der Universität München



des Hormon-Releasing-Hormon) wie Leuprorelinacetat (z.B. Eligard®) zum Einsatz.

Eine Studie von Klotz et al. konnte zeigen, dass Testosteronwerte <20 ng/dl im ersten

Jahr der Therapie mit einem signifikant verlängerten Überleben (CSS, cause specific survival) und einer länger anhaltenden Sensitivität auf die ADT assoziiert sind [1].

Aufgrund dieser und ähnlicher Studienergebnisse wird in der Leitlinie der EAU seit 2015 der Kastrationszielwert von <20 ng/dl angegeben [2]. Den Daten der PR-7-Studie zufolge erreichen jedoch bis zu 37,5 % der Patienten unter einer LHRH-Therapie diesen Zielwert nicht [3]. Experten empfehlen daher eine regelmäßige Messung des Testosteronwertes sowie bei unzureichendem Ansprechen einen Präparate-Wechsel.

In den Zulassungsstudien mit Eligard® erreichten etwa 90 % der Patienten den Testosteron-Zielwert von <20 ng/dl [4, 5, 6]. In der Praxis bestätigten sich diese Ergebnisse. In zwei prospektiven, nicht-interventionellen Studien mit insgesamt 1 906 Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom konnten die Testosteronwerte

innerhalb von 12 Monaten mit Eligard® deutlich unter 20 ng/dl gesenkt werden, unabhängig von der Vortherapie [7].

Entwickelt sich unter einer ADT ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC), sollte die ADT laut EAU-Leitlinie fortgesetzt werden [2]. Auch in den Zulassungsstudien der modernen sekundären Hormonmanipulationen wurde die ADT fortgeführt. **Red.** ◀

Pflichtangaben siehe Anzeige →

Literatur:

- [1] Klotz L, et al. 2015. J Clin Oncol 33:1151-1156
- [2] Mottet N, et al. 2016. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2016
- [3] Crook JM, et al. 2012. N Engl J Med 367:895-903
- [4] Perez-Marreno R, et al. 2002. Clin Ther 24: 1902-1914
- [5] Chu FM, et al. 2002. J Urology 168:1199-1203
- [6] Crawford ED, et al. 2006. J Urology 175:533-536
- [7] Ohlmann C, et al. 2015. J Clin Oncol 33 (suppl.): e16098.

PCa: Neue Form der Diagnose und Therapie

Mit dem Wirkstoff PSMA-617 können in einem nuklearmedizinischen Verfahren wichtige Hinweise über die Ausdehnung des Prostatakarzinoms (PCa) gegeben werden und eine genaue Diagnose ermöglicht werden. Mit dem neuen Verfahren ist eine wirksame Therapie des PCa möglich.

Die meisten PCa entwickeln sich zumindest zu Beginn der Erkrankung abhängig vom Testosteron. Eine Hormonentzugstherapie bietet somit zunächst eine wirksame Methode, um den wachstumsfördernden Effekt dieses Hormons zu stoppen und so das Tumorwachstum zu begrenzen. Reagiert der Tumor nicht (mehr) auf diese antihormonelle Therapie und hat zudem gestreut, müssen andere Behandlungsmethoden wie beispielsweise die Chemotherapie herangezogen werden. Sind auch diese Therapien ausgeschöpft, gab es bisher keine andere Möglichkeit einer weiteren Behandlung für diese Patienten.

Seit kurzem gibt es genau für diese Patienten nun die Möglichkeit eines zusätzlichen neuartigen nuklearmedizinischen Untersuchungs- und Therapieverfahrens.

Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg haben hier

für den Wirkstoff PSMA-617 entwickelt, der sich speziell mit PCa-Zellen verbindet und mit verschiedenen Radionukliden markieren lässt. Mit dem neuen Untersuchungsverfahren kann durch den Wirkstoff PSMA-617 das prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) dargestellt werden. PSMA ist ein Eiweißkörper, der auf der Zelloberfläche von PCa-Zellen verstärkt zu finden ist, im übrigen Körper hingegen kaum vorkommt. Durch Bindung einer schwach radioaktiv markierten Substanz an PSMA besteht nun die Möglichkeit, mittels einer nuklearmedizinischen PET/CT-Untersuchung PCa-Tumore im Detail sichtbar und die Ausdehnung der Tumorerkrankung erkennbar zu machen. Mit diesem erst seit kurzem zur Verfügung stehenden Verfahren steht nun auch eine weiterführende Therapie zur Behandlung von PCa zur Verfügung: Wird der PSMA-617 mit einem stark strahlenden therapeutischen Radionuklid markiert, können Krebszellen gezielt vernichtet werden. Tumorzellen, die das Zielmolekül PSMA tragen, nehmen das Radiopharmakon auf, welches dann gezielt die Krebszelle von innen zerstört. Das übrige Gewebe wird nicht angegriffen. Diese Therapie dient nicht nur der Linderung der Symptome son-

dern auch der Verlangsamung bzw. des Aufhaltens des Tumorwachstums sowie der Zurückdrängung des Tumors.

Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin haben sich zwölf Therapiezentren aus Deutschland zu einem Konsortium zusammengeschlossen und auf ein einheitliches verbindliches Verfahren zur Therapie, Dosimetrie und Nachsorge des metastasierten PCa verständigt. Diese Empfehlung ist bereits europaweit, in den USA und Israel veröffentlicht worden und hat unter Experten weltweit große Aufmerksamkeit hervorgerufen. Grundlage dieser Empfehlung ist die retrospektive Auswertung von Patientendaten mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Therapie zu evaluieren. Die Ergebnisse haben die große Wirksamkeit der Therapie bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen bestätigt: Bereits nach einem einzigen Therapiezyklus haben 40 % der Patienten positiv auf die Therapie reagiert, nach Abschluss aller Therapiezyklen waren es 45 % der Patienten. Die Nebenwirkungen der Behandlung waren gering und überschaubar. ◀

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. Göttingen, www.nuklearmedizin.de

Anzeige

Atezolizumab Neuer Checkpoint-Inhibitor in der Phase-III-Prüfung

Bei Bestätigung der vorgestellten Daten durch die in Kürze erwarteten Ergebnisse der Phase-III-Studie, hat Atezolizumab zweifellos das Potenzial zur relevanten Erweiterung der Therapieoptionen bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Patienten, die auf Atezolizumab ansprechen, können langfristig von der Therapie profitieren.

In der Immunonkologie gibt es verschiedene Angriffspunkte. Neben der Blockade von CTLA-4, welche eine vermehrte Bereitstellung von T-Zellen zur Folge hat, sind die Inhibition von PD-1 und PD-L1 die therapeutischen Adressen, die eine Reaktivierung der im Tumor vorhandenen Lymphozyten bewirkt. Atezolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor, der sich in den USA bereits zur Behandlung des Lungen- und Blasenkarzinoms auf dem Markt befindet, in Europa aber sich noch in der Zulassung befindet. Auf einer von Roche veranstalteten Fachpressekonferenz wurden aktuelle Daten vorgestellt sowie die Differenz zwischen PD-1- und PD-L1-Blockade herausgearbeitet.

Generell befindet sich der PD-1-Rezeptor auf den T-Zellen und der PD-L1-Ligand auf der Tumorzelle. Dockt der Ligand an den PD-1-Rezeptor an, wird die T-Zelle außer Funktion gesetzt. Die Blockade mittels therapeutischer Antikörper von PD-1 oder PD-L1 setzt diesen Abwehrmechanismus der Tumorzellen außer Kraft.

Die Vorteile einer PD-L1-Inhibition

Den Unterschied der beiden Blockade-Prinzipien erläuterte die Forscherin Prof. Dr. rer. nat. Elfriede Nößner (München). „Die PD-L1-Inhibition, wie bei Atezolizumab, ist ein äußerst vielversprechendes Prinzip: Sie verhindert sowohl die Interaktion von PD-L1 mit PD-1 als auch B7.1 und

blockiert somit gleich zwei Wege, über die suppressive Signale auf tumorspezifische T-Zellen übertragen werden.“ Wird nur der PD-1-Rezeptor auf der T-Zelle durch einen Antikörper außer Kraft gesetzt, könnte die Tumorzelle mittels ihres PD-L1-Liganden immer noch über den B7.1-Rezeptor die Lymphozyten defunktionalisieren.

Ein weiterer Unterschied ist, dass die für die Immunhomöostase relevante Interaktion von PD-1 mit PD-L2 unter Atezolizumab erhalten bleibt, was bei einer Blockade des PD-1-Rezeptors nicht der Fall ist. „Es ist äußerst relevant, dass die Reaktivierung des Immunsystems nicht zu stark ausfällt“, betonte Nößner. Diese Überlegung bestätigte sich etwa in der OAK-Studie bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom (NSCLC), wo unter Atezolizumab die Rate an immunvermittelten Nebenwirkungen mit 1 % Pneumonitis und jeweils 0,3 % Colitis sowie Hepatitis äußerst gering ausfiel [1].

Gute Zwischenergebnisse von Atezolizumab beim Blasenkarzinom

In klinischen Studien konnte die Effektivität und Verträglichkeit dieses spezifischen Wirkmechanismus belegt werden. Dies ist beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom (mUC) besonders wichtig. Denn gerade in dieser

Indikation wurde, wie PD Dr. med. Carsten Grüllich (Heidelberg) erläuterte, seit gut 30 Jahren kein wesentlicher therapeutischer Fortschritt mehr erzielt. Hier hat die PD-L1-Inhibition mit Atezolizumab das Potential, so der Onkologe, die Prognose der Patienten entscheidend zu verbessern.

Zum Beleg referierte er die einarmige Phase-II-Studie IMvigor 210 in der fast ein Viertel (23 %) der Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet waren (Kohorte 1), unter der First-line-Therapie mit Atezolizumab ein objektives Ansprechen erreichten, was eine Tumorschrumpfung um mindestens 30 % beinhaltet. Die mittlere Ansprechdauer war nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten noch nicht erreicht [2]. Die mediane Gesamtüberlebensdauer erreichte mit Atezolizumab in der Erstlinie 15,9 Monate (Abb.).

In der Studienkohorte 2 wurden Patienten eingeschlossen, die bereits mindestens eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten hatten. Hier sprachen 16 % der zum Teil massiv vorbehandelten Patienten auf Atezolizumab an – bei 65 % dieser Patienten hielt das Ansprechen auch nach einem medianen Follow-up von 21 Monaten weiterhin an [3].

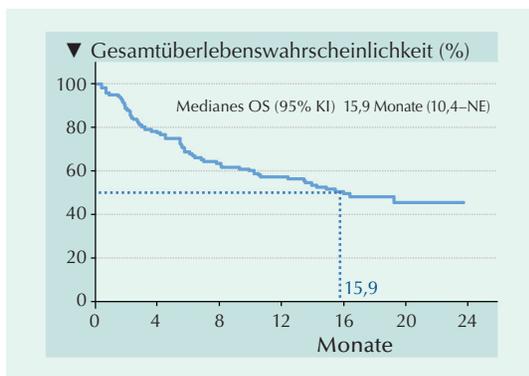
„Im historischen Vergleich konnte bei den Patienten mit hoch positivem PD-L1-Status ein medianes OS von 11,9 Monaten dokumentiert werden gegenüber 7 Monaten bei einer Chemotherapie“, betont Grüllich. Nach einem Jahr überlebten in dieser Kohorte unter Atezolizumab 50 % versus 26 % unter Chemotherapie. ◀

Autor: Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: Fachpressekonferenz „Immuno-Update – Neue Perspektiven in der Krebsimmuntherapie“ am 09.02.2017 in Hamburg. Veranstalter: Roche Pharma AG.

Literatur

- [1] Rittmeyer A, et al. 2016. Lancet 2016 (online)
- [2] Bellmunt J, et al, ESMO 2016; Abstract 782PD
- [3] Lortot Y, et al, ESMO 2016; Abstract 783P



Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens (OS) aller Patienten (n=119) nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten. KI = Konfidenzintervall, NE = nicht erreicht [2].

mCRPC: XTANDI™ baut Marktführerschaft in Deutschland und Europa aus

Mit einem Marktanteil von 53% im Zwei-Produkte-Markt ist XTANDI™ Marktführer bei der Therapie von Männern mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) in Deutschland. Im Vergleich zum Vorjahr ist der Anteil um drei Prozent angestiegen [1]. Deutschland ist der größte Markt für das Präparat in Europa: Jede dritte Verschreibung von XTANDI™ findet hier statt [2].

Auch in den europäischen Nachbarländern baut XTANDI™ seine Relevanz für die Indikation mCRPC immer weiter aus. Am deutlichsten ist die Marktführerschaft des Therapeutikums in den Niederlanden und in Schweden: Hier hält XTANDI™ einen Anteil von jeweils 75 Prozent, verglichen mit 52 bzw. 41 Prozent im Vorjahr.

In Österreich sind zwei Drittel aller für die Indikation mCRPC [3] oral verschriebenen Arzneimittel XTANDI™-Präparate. Im Vorjahr war es nur knapp die Hälfte. In Bulgarien hat das Produkt seinen Marktanteil innerhalb eines Jahres von 18 auf 57 Prozent gesteigert und somit mehr als verdreifacht [4]. **Red. ◀**

[1] Basis ist der Zwei-Produkte-Markt, bestehend aus XTANDI™ und ZYTIGA®. IMS Health/DPM, Stand: Dezember 2016

[2] Core Product Sales Europe, Astellas Pharma, Stand: Dezember 2016

[3] mCRPC, das während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, sowie mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie und Chemotherapie ist klinisch noch nicht indiziert

[4] IMS Health DPM, Stand: April 2016.

Quelle: Astellas Pharma GmbH

In eigener Sache

Dr. med. Jörn H. Witt übernimmt die Mitherausgeber-schaft von **urologen.info**.

Dr. Witt ist Facharzt für Urologie und Chefarzt der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie im St. Antonius-Hospital in Gronau.

Für unsere Leser ist Dr. Witt kein Unbekannter. Er verfasste bereits etliche Fachaufsätze für **urologen.info**.

Von der Übernahme durch Herrn Witt erhoffen wir uns neue inhaltlichen Impulse und vermehrte praktische Inhalte von und für den Praxis- / Klinikalltag für unsere Leser.

Gemeinsam mit unserem neuen Herausgeber werden wir bemüht sein, unseren Lesern den Anspruch auf sorgfältige Recherche und verlässliche Informationen weiterhin zu erfüllen. **Red. ◀**



Dr. med. Jörn H. Witt

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 Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)

Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),

für Studenten Euro 45,-

Einzelheft: Euro 15,-

Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder

per E-Mail: abo@pro-anima.de

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, 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

Anzeige