

urologen.info

Anzeige

Anzeige

urologen.info

Ausgabe 5 • Oktober 2017 • 15. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Krebsstammzellen-Hypothese
Erklärung für Rezidivierung,
Metastasierung und
Therapieresistenz
beim Prostatakrebs?

Andrologie

Wenig Testosteron -
verkürzte Lebenserwartung

Maligne Erkrankungen und
gestörte Testosteron-Sekretion

BERUFSPOLITIK

Warum auch nach 15 Jahren
die Unzufriedenheit
mit dem G-DRG-System
nicht geringer geworden ist

BERICHTE

vom 69. DGU-Kongress



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

- 150-157** Krebsstammzellen-Hypothese
Erklärung für Rezidivierung, Metastasierung
und Therapieresistenz beim Prostatakrebs?

BERUFSPOLITIK

- 158-161** Warum auch nach 15 Jahren die Unzufriedenheit
mit dem G-DRG-System nicht geringer geworden ist

ANDROLOGIE

- 162-165** Welche Risiken für günstigen und aggressiven Prostatakrebs
bestehen für Männer mit Testosteron-Substitutionstherapie?

Serum-Testosteron beeinflusst Lebenserwartung jüngerer Männer

Kombinationseffekte der CAG- und GGN-Repeatlängen im Androgenrezeptor-Gen
auf Fertilitätsparameter

Gestörte Testosteron-Sekretion bei Männern mit
und nach maligner Erkrankung

Mit Recht an Ihrer Seite

- 166-167** Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner

BERICHTE vom 69. DGU-KONGRESS

- 168-175** Therapieresistenz auf Antibiotika, Botox, Klingelhose und Cystektomie
– wie therapiere ich chronische urologische Erkrankungen?

Urothelkarzinom: Neue Indikation für Pembrolizumab

mCRPC

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abirateron in der Erstlinientherapie

Die Nachsorge bei urologischen Tumoren

Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms

Chemotherapie als wichtiger Bestandteil einer mCRPC-Therapie

Nierenzellkarzinom

Therapieoptimierung durch App-assistierte Tumorboard

Blasenkrebs-Schnelltest leistungsfähig im Praxisalltag

Atezolizumab: Neue Therapieoption beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom

Impressum

Krebsstammzellen-Hypothese

Erklärung für Rezidivierung, Metastasierung und Therapieresistenz beim Prostatakrebs?

Mit konventionellen Krebstherapien sind onkologische Erfolge bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Prostatakrebs trotz ermutigender Fortschritte zumeist durch Resistenzentwicklung begrenzt. Solche erworbenen Resistenzen werden zum Teil durch intratumorale Heterogenität hervorgerufen, die durch phänotypische Verschiedenartigkeit der Krebszellen innerhalb derselben Tumormasse gekennzeichnet ist. Aus der heterogenen Masse an Tumorzellen hat nur eine verschwindend kleine Subpopulation von Krebszellen mit stammzellähnlichen Eigenschaften die Fähigkeit zur Selbsterneuerung, zur klonalen Tumoringitiation und zur langfristigen klonalen Repopulation. Diese Erkenntnis führte zur Konzipierung des Krebsstammzellen-Modells, anhand dessen sich viele Charakteristika onkologischer Erkrankungen wie die Tendenz zur Rezidivierung, Metastasierung und Entwicklung von Therapieresistenz erklären lassen.

Prostatastrüden sind vorwiegend mit drei Zelltypen ausgekleidet, die beim Mann in zwei Schichten angeordnet sind. Die der Basallamina aufgelagerten prismatischen Basalzellen bilden eine zusammenhängende Schicht der eine luminalen Schicht höherprismatischer Zellen aufgelagert ist. Das entspricht einem zweischichtigen Zylinderepithel [1]. Die sehr seltenen neuroendokrinen Zellen sind in der luminalen Epithelschicht angesiedelt. Für basale, luminalen und neuroendokrinen Zellen wurde ein gemeinsamer klonaler Ursprung nachgewiesen [2].

Mittels „Gesamt-Transkriptom-Shotgun-Sequenzierung“ (Deep-RNA-Seq.) wurden von Zhang et al. (2016) deutlich unterschiedliche Transkriptomprofile der humanen benignen basalen und luminalen Zellen analysiert [3]. Sie wiesen auf umfangreiche Querkommunikationen zwischen den beiden Epithelzelllagen untereinander und der Epithelien mit dem umgeben-

den Stromazellen und der extrazellulären Matrix hin (Abb. 1). Ferner ließen sich einige basale Zellen den selbst erneuernden adulten Stammzellen zuordnen [3].

Identifizierung von Prostatakrebs-Stammzellen

Nachdem Virchow bereits 1855 die „Embryonalrest“-Hypothese postuliert hatte, gelang Bonnet und Dick (1997) erstmals der experimentelle Nachweis für die Existenz von Krebsstammzellen. Mit einer kleinen Untergruppe ihrer bei AML-Patienten isolierten Leukämiezellen (CD34⁺, CD38⁻) waren sie in der Lage, bei einem Xenograft-Mausmodell akute myeloische Leukämie (AML) zu induzieren [4]. Durch weiterentwickelte Techniken zur Fraktionierung lebender Zellen anhand spezieller Oberflächenmarker, ließen sich in den Folgejahren auch bei den meisten soliden Tumoren Krebsstammzellen isolieren. Ihre jeweilige Identifizierung anhand von

Zelloberflächenmarker-Signaturen sowie die funktionelle Charakterisierung mittels Sphärenbildung und kanzerogenem Potenzial ist heute weitgehend akzeptiert.

Die Isolierung vermeintlicher Prostatakrebs-Stammzellen mit dem Oberflächenphänotyp CD44⁺/Integrin $\alpha_2\beta_1^{\text{hoch}}$ /CD133⁺ wurde erstmals von Collins et al. (2005) bewerkstelligt [5]. Allerdings ist Prostatakrebs eine höchst heterogene Malignität mit jeweils multiplen Tumorklonen, so dass noch eine Reihe weiterer Prostatakrebs-Stammzellpopulationen hinzugekommen ist [6].

Allen aus unbehandelten/primären Prostatakarzinomen isolierten Stammzellpopulationen ist gemeinsam, dass sie Androgenrezeptor-negativ (AR⁻) sind (Abb. 2). In kastrationresistentem Prostatakrebs können Tumorstammzellen hingegen entweder AR⁺ oder AR⁻ sein [7].

In jüngerer Zeit wurden zahlreiche Proteine auf der Oberfläche und innerhalb von Prostatakrebszellen als po-

tenzielle Krebsstammzellmarker definiert. Anhand der jeweils exprimierten Marker kann eingeschätzt werden, inwieweit damit Prostatakrebsprogression, metastatische Ausbreitung, Tumorrezidive und Behandlungsresistenz reguliert werden. Verschiedene Marker wie Aldehyd-Dehydrogenase-1 ALDH1 stehen insbesondere mit der Progression des Primärtumors im Zusammenhang und sind diesbezüglich von prognostischer Relevanz [8, 9].

Krebsstammzellen sind Tumorzellen mit der Fähigkeit zur Selbsterneuerung, zu klonaler Tumorentstehung und klonaler Repopulation. Sie befinden sich innerhalb des Tumormikromilieus in anatomisch abgesetzten Bereichen, den so genannten Stammzellnischen. Darin können die Krebsstammzellen ihre Stammzellfähigkeit aufrechterhalten und ihre phänotypische Plastizität bewahren. Zudem sind sie vor dem Immunsystem abgeschirmt [10].

Die den Krebsstammzellen beimessene Fähigkeit, zwischen aktiven und ruhenden Zuständen zu wechseln, ist geeignet, insuffizientes Ansprechen auf Krebstherapien und Langzeitrezidive mit zu erklären [9].

Ursprung von Krebsstammzellen

Adulte Stammzellen bei denen sich Mutationen in Onkogenen und/oder Tumorsuppressorgenen manifestieren werden in die Rolle der Krebsstammzelle versetzt und initiieren die Karzinogenese. Für die Abstammung der Prostatakrebs-Stammzellen von normalen adulten Stammzellen kann eine Reihe experimenteller Daten ins Feld geführt werden. In erster Linie bestehen prägnante Übereinstimmungen in der Expression spezifischer Stammzellproteine [11]. Zu den Oberflächenmarkern der adulten epithelialen Stammzellen in der basalen Schicht der Prostata Drüsen gehören CD44, Integrin $\alpha_2\beta_1$ und CD133, die sich in der Phänotyp-

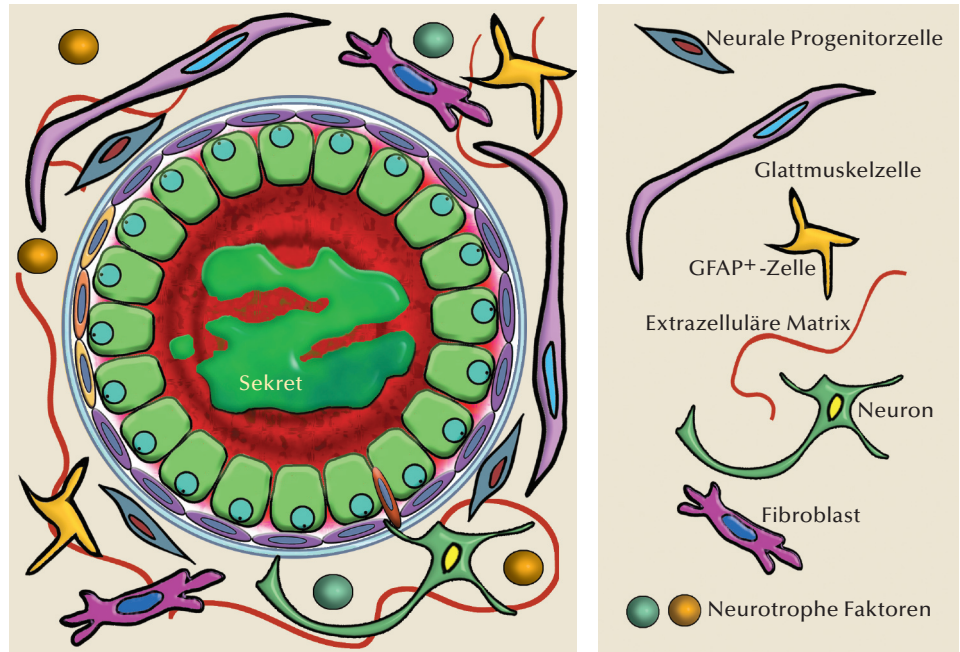


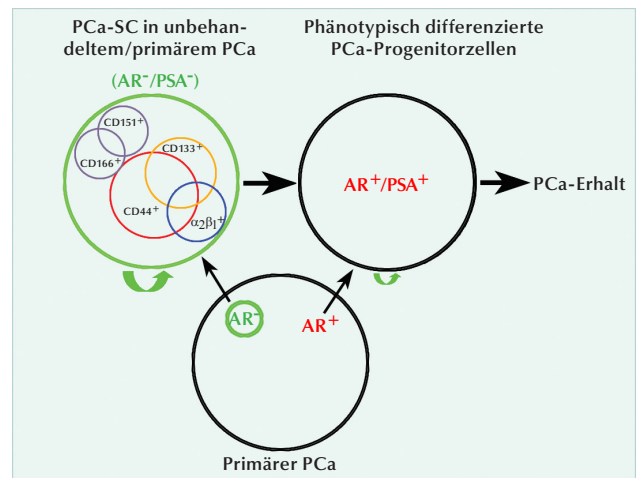
Abb. 1: Schematische Darstellung der potenziellen Interaktionen zwischen Epithelzellen, der extrazellulären Matrix und Stromazellen. Astrozyten-Marker GFAP = Glial fibrillary acidic protein [3].

signatur der Prostatakrebs-Stammzellpopulation von Collins et al. $CD44^+/Integrin \alpha_2\beta_1^{hoch}/CD133^+$ wiederfindet [5].

Reprogrammierung differenzierter Epithelzellen: Erweiterte Kenntnisse zur Kanzerogenität führten zu der Auffassung, dass zwischen Nicht-Krebsstammzell- und Krebsstammzell-Kompartimenten eine beträchtliche Plastizität besteht [10–12]. Hierunter

wird verstanden, dass es Krebszellpopulationen mit phänotypischer Umformbarkeit gibt, die vom epithelialen in den mesenchymalen Zelltyp überwechseln. Danach lassen sich Prostatakrebs-Stammzellen auch aus terminal differenzierten Tumorzellen durch Reprogrammierung über epithelial-transdermale Transition (EMT) ableiten. Bei diesem Prozess verlieren Epithelzellen ihre basal-apikale Polarität, lösen die Zell-Haftungen und

Abb. 2: Prostatakrebs-Stammzellen (PCa-SC) in unbehandeltem/primärem PCa. Primärer PCa enthält überwiegend Androgenrezeptor (AR)⁺ und eine Minorität AR⁻ PCa-Zellen. Repräsentative Populationen von PCa-SC in PCa oder Prostata-Tumormodellen (links oben) sind zu meist AR⁻ und PSA⁻. Sie haben die Fähigkeit, sich in ausgereifere AR⁺/PSA⁺ PCa-Zellen (rechts) zu differenzieren. Die PSA⁻ PCa-SC-Population hat unbegrenztes Selbsterneuerungspotenzial (großer grüner Pfeil), während AR⁺/PSA⁺ PCa-Progenitorzellen deutlich begrenzte Selbsterneuerungsaktivität (kleiner grüner Pfeil) haben (nach [7]).



erlangen migratorische und invasive Fähigkeiten [12].

Bei der Transformation von Prostatakrebszellen in einen mesenchymalen Zelltyp mit stammzellähnlichen Eigenschaften ist der Signalweg des Transkriptionsfaktors (Signal Transducer and Activator of Transcription) Stat5a/b involviert. Die Jak2-Stat5a/b-induzierte EMT wurde von Talati et al. [13] an Prostatakrebs-Zelllinien, Xenograft-Prostata Tumoren und Ex-vivo-Prostatakarzinomen von Patienten untersucht. Dabei wurden in Prostatakrebszellen stammzellartige Eigenschaften wie Sphärenbildung und die Expression von Krebsstammzellmarkern induziert. Sie lassen sich als Vorboten eines frühen Rezidivs und Prostatakrebs-spezifischer Mortalität interpretieren. Beiden Ereignissen liegt typischerweise die Entwicklung zur metastatischen Krankheit zugrunde.

Epithelial-mesenchymale Transition von Metastasen: Auch Prostatakrebszellen, die sich als Metastasen im Knochenmark abgesiedelt haben, können zu Prostatakrebs-Stammzellen dedifferenzieren. Anhand experimenteller Daten kann davon ausgegangen werden, dass das Knochenmark ein für Prostatakrebs-Stammzellen ähnlich zuträgliches Mikromilieu wie für hämatopoetische Stammzellen aufweist [12, 14]. Daher dienen hämatopoetische Stammzellnischen als Anlaufstellen, in denen Prostatakrebszellen im Knochenmark Fuß fassen. Disseminierte Tumorzellen konkurrieren regelrecht mit hämatopoetischen Stammzellen um die Besetzung der Stammzellnischen im Knochenmark [15]. Diesbezüglich kommt den endostealen Nischen besondere Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Stammzeleigenschaften zu. Die Fähigkeit, endosteale Nischen zu besetzen, erleichtert es disseminierten Prostatakrebszellen im Knochen über längere Zeit in Tumor-Dormanz zu verharren und zu einer späteren Zeit Metastasenherde zu etablieren.

Verbindung zwischen Krebsstammzellen und epithelial-mesenchymaler Transition

Als eine der Triebfedern für die Entwicklung von Resistenz gegenüber Krebstherapien findet die phänotypische und biologische Heterogenität von Tumoren in jüngerer Zeit vermehrt Beachtung. Dabei beruht die Verschiedenartigkeit einzelner Subpopulationen der neoplastischen Zellen innerhalb eines Tumors sowohl auf genetischen als auch auf nicht-genetischen Mechanismen. Letztere tragen zur Diversifizierung des Erscheinungsbildes der Tumorzellen bei, indem sie ihnen die Fähigkeit vermitteln, zwischen phänotypischen Zuständen auf der Epithel-Mesenchym-Achse hin- und herzuwechseln. Dahinter steht die Aktivierung des zellbiologischen Programms der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT). Je nach Kontext, wird der zur EMT gegenläufige Prozess der mesenchymal-epithelialen Transition (MET) beschränkt und führt zur Reepithelialisierung.

Die Aktivierung der zellbiologischen Programme EMT und MET ist nicht mit der Einbringung weiterer genetischer Veränderungen verbunden, als vielmehr mit epigenetischer Regulation und der Annahme von Stammzeleigenschaften [16]. Bei der Verknüpfung des EMT- und MET-Phänotyps mit Stammzell-Signaturen kommt es in Prostatakrebszellen zu einer Reihe epigenetischer Modifikationen [13, 17]. Folglich beruhen die phänotypischen Unterschiede zwischen Krebsstammzellen und der Hauptmasse an Tumorzellen ohne Stammzellfähigkeit wohl weitgehend auf den epigenetischen Veränderungen, die bei ersteren mit der Aktivierung der EMT im Zusammenhang stehen [16]. Damit liefert das Krebsstammzell-Konzept zugleich Einblicke in epigenetische Regulationsmechanismen, die zur phänotypischen Vielfalt individueller Krebszell-Subpopulationen

innerhalb eines Tumors beitragen [16].

Die EMT ist ein für die Embryonalentwicklung, Wundheilung und Gewebeerneuerung unentbehrlicher Transdifferenzierungsprozess. Beim Prostatakrebs steht EMT mit Krankheitsprogression und der Metastasierungskaskade im Zusammenhang. Das zelluläre Entwicklungsprogramm ist durch verminderte Expression epithelialer Gene und erhöhte Expression mesenchymaler Gene gekennzeichnet. Den Prostatakrebszellen gehen epitheliale Charakteristika wie Zellkontakte, Zytoskelett und basal-apikale Zellpolarität verloren. An deren Stelle treten mesenchymale Merkmale wie elongierte fibroblastähnliche Struktur mit Vorne-Hinten-Polarität sowie die Fähigkeit zur Migration und Invasion.

Beim Prostatakrebs steht die EMT insbesondere im Zusammenhang mit der metastasierten Krankheit. MikroRNAs sind als entscheidende posttranskriptionelle Regulatoren der EMT von Prostatakrebs hervorgetreten. Onkogene miRNAs wirken oft als Promotoren der EMT, indem sie epitheliale Merkmale unterdrücken und Tumor-supprimierende miRNAs funktionieren als Inhibitoren der epithelial-mesenchymalen Progression. Die Wiederherstellung der Expression von Tumor-supprimierenden miRNAs und die Blockade onkogener miRNAs werden als mögliche therapeutische Optionen zur Vermeidung von Metastasen- und Rezidivbildung erachtet [18].

In der Prostata trägt eine Vielzahl Signale aus dem stromalen Tumormikromilieu zur Initiierung der EMT und Bildung von Krebsstammzell-Phänotypen bei, die die Metastasierungskaskade in Gang setzen. Dabei werden Epithelzellen dem morphologischen Wandel in einen motilen mesenchymalen Phänotyp unterzogen. Die zelluläre Transformation könnte mit deregulierter Expression der DNA-Methyltransferase-1 (DNMT1) während des Zellzyklus assoziiert sein. Das

stimmt mit überhöhten DNMT1-Spiegeln in Prostatakrebs-Zelllinien überein [19].

Eine verminderte DNMT1-Expression fördert in Prostatakrebszellen die Aktivierung des EMT-Programms und die Annahme des Krebsstammzell-Charakters. Die Konsequenzen sind erhöhte Tumorgenese und Metastasierung. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die durch verminderte DNMT1-Expression regulierte epigenetische Veränderung der Histon-Demethylierung die Induktion der EMT und des Krebsstammzellphänotyps kontrolliert. Sie sollten Anlass für präklinische Studien sein, die auf die epigenetische Regulation abzielen [19].

Klonales versus hierarchisches Wachstumsverhalten

Ursprung, Wachstum, Aufrechterhalt und Heterogenität von Tumoren lassen sich im Wesentlichen anhand zweier Modelle erklären (Abb. 3). Die klonale Entwicklung geht dabei von malignen Tumoren aus, die ihren Ursprung mutmaßlich in multiplen genetischen und epigenetischen Veränderungen in einer einzelnen Zelle haben. Alternativ wird von der Existenz einer Progenitorzelle ausgegangen, deren fehlgesteuertes Differenzierungsprogramm zur Tumorbildung führt, und sich – gemäß einer hierarchischen Abfolge – zum Ursprung zurückverfolgen lässt [20]:

Klonale Entwicklung

Nach dem stochastischen (klonalen) Modell sind die malignen Zellen anfangs biologisch äquivalent und haben die gleichen Fähigkeiten, Tumorstammzellen zu initiieren.

In einer transitorisch amplifizierenden Zelle („Transit amplifying cell“) kommt es zu einem initialen transformierenden Ereignis. Bei nachfolgenden Mitosen entstehen Zellen mit gleicher Fähigkeit zur Tumorausbreitung. Weitere Mutationen bei den Nachkommen der Ursprungszelle

führen stufenweise zu Heterogenität des Tumors.

Unterstützung erfährt das Prinzip der sequentiellen Anhäufung unterschiedlicher Klone durch die Beobachtung der Feldkanzerisierung, wie sie ursprünglich beim Mundhöhlenkarzinom beschrieben worden, aber auch für das Prostatakarzinom bekannt ist [21]. Hierdurch erklärt sich die räumliche Nähe multifokaler Primärtumore. Dabei stellt ein Gewebeareal das „Feld“ mit Prädisposition für Kanzerogenese dar. In ihm hat jede einzelne Zelle die gesteigerte Neigung zur Transformationsänderung und der Etablierung von Subfeldern in denen weitere Mutagenese stattfinden kann [21].

Krebsstammzellen-Modell

Wird von Krebsstammzellen ausgegangen, führt das zu einem hierarchischen Modell mit der Einbe-

ziehung von Plastizität. Das dabei zugrundeliegende Konzept der Entstehung von Krebs aus Tumorstammzellen wurde erstmals im Jahr 1997 von Bonnet und Dick entwickelt [4]. Damit im Zusammenhang entstand das hierarchische Modell des Krebswachstums. Dessen Grundlage ist die Prämisse, dass innerhalb eines Tumors nur eine kleine Untergruppe mutmaßlicher Krebsstammzellen die Fähigkeit besitzt, sich unbegrenzt selbst zu erneuern und zu proliferieren, während alle anderen Zellen zu Endzellen werden. Sie beschreiten den Weg zur terminalen Differenzierung, verlieren die Proliferationspotenz und unterliegen letztlich dem Zelltod.

Über Krebsstammzellen im Prostatakrebs mangelt es seit langem an Einvernehmlichkeit. Es gibt zwiespältige Daten zu vermeintlichen Markern, der Ursprungszelle von Prostatakrebs und die Lokalisati-

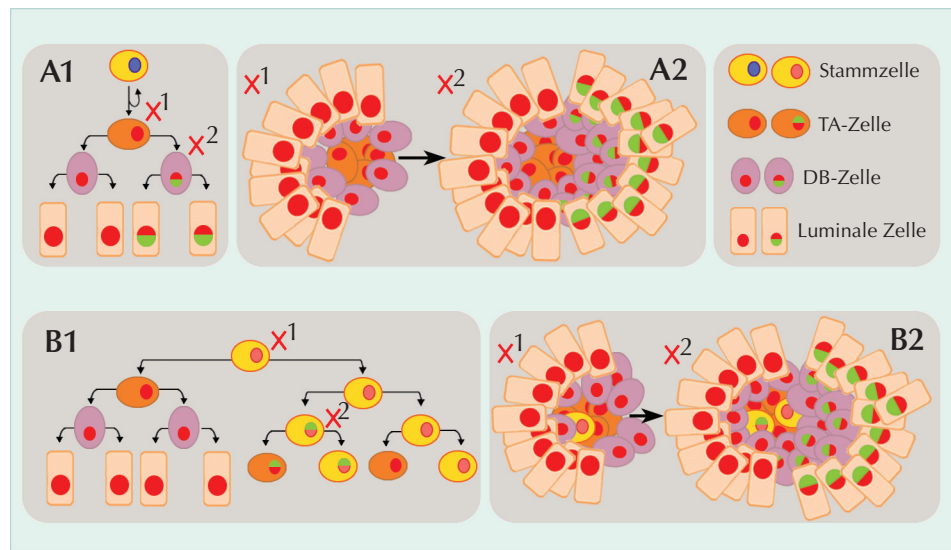


Abb. 3: Stochastisches (A) und Prostatakrebs-Stammzell-Modell (B). (A1) Mutation x^1 transformiert eine transitorisch amplifizierende (TA)-Zelle, die daraufhin ein Feld determinierter Basalzellen erzeugt. Die zweite Mutation x^2 betrifft eine determinierte Basalzelle (DB), die diese Mutation nur in DB- und luminalen Zellen verbreiten kann. Es wird angenommen, dass die Mutationen die Befähigung zur Selbsterneuerung übertragen, so dass die Zellen beim Durchlaufen der epithelialen Abstammungslinie nicht verlorengehen. In diesem Modell der klonalen Entwicklung aus einem Feld der Kanzeration hat jede Krebszelle etwa das gleiche tumorigene Potenzial. (A2) Schematische Darstellung eines Tumors der Abstammungslinie in A1. (B1) Krebsstammzell-Modell: Die Hypothese impliziert, dass nur die Krebsstammzelle das Potenzial hat, einen Tumor hervorzubringen. Mutation x^1 in der Stammzelle begründet eine Tumoralinie, die sich von der adulten Stammzelle ableitet. Die Mutation x^2 beschreitet hier den Weg der Zusammenführung des Krebsstammzell-Modells. Das verdeutlicht die Auffassung, dass sich beide Modelle nicht gegenseitig ausschließen. (B2) Tumor nach dem Abstammungsschema des Krebsstammzellen-Modells in B1 (nach [20]).

on der Prostatastammzellen innerhalb der Epithelarchitektur. Allerdings hat die anhaltende Forschung an Tiermodellen und mit humanem Gewebe zwingende Indizien dafür geliefert, dass Prostatakrebs dem hierarchischen Modell folgt [9, 22].

Ursprungszelle des Prostatakarzinoms

Jeder Tumor stammt von einer normalen Zelle ab, die infolge genetischer Mutationen eine erste onkogene Transformation durchlaufen hat. Die Identifizierung der Zelltypen, aus denen Prostatakrebs hervorgeht dient zunächst dem prinzipiellen Verständnis der Krebsbiologie, und wird andererseits als signifikant erachtet, da bestimmte Zellpopulationen zu verschiedenartigen Karzinom-Subtypen führen können. Diese unterscheiden sich dann möglicherweise durch ihre histologischen Phänotypen und Krankheitsergebnisse [23].

Der zelluläre Ursprung von Prostatakrebs ist seit Langem Gegenstand kontroverser Diskussionen. Offenbar besteht auch weiterhin Klärungsbedarf. Modelle für humanen Prostatakrebs haben zu widersprüchlichen Schlüssen geführt, ob die Ursprungszelle aus der basalen oder luminalen Zellpopulation stammt. Ein Großteil der Debatte um die Ursprungszelle des Prostatakarzinoms dreht sich um die Feststellung, dass Prostataatumoren typischerweise ein mit luminaler Herkunft im Einklang stehendes morphologisches Erscheinungsbild aufweisen. Andererseits lassen sich experimentelle Daten oft eher mit einem basalen Ursprung der malignen Entartung in Einklang bringen [24].

Deshalb befürworten Wang et al. [25] für praktisch jedes Umfeld Luminalzellen als die eigentlichen Ursprungszellen für Prostatakrebs, während Basalzellen erst nach Differenzierung zu Luminalzellen, Pros-

tatumoren entstehen lassen. Sie beziehen sich insbesondere auf zytologische Untersuchungen humaner PIN-Proben, die nahelegen, dass frühe Initialereignisse wie die Heraufregulierung der MYC-Expression und die Telomerenverlängerung in Luminalzellen auftreten [25].

In letzter Zeit wurden die Anstrengungen zur Identifizierung der Ursprungszellen bei praktisch allen Arten von Krebs signifikant erhöht. Die Beweisketten weisen ziemlich einheitlich auf adulte Stammzellen als mögliche Ursprungszellen von Krebs hin [24].

Im Gegensatz zur normalen Ursprungszelle eines Tumors haben Subpopulationen von sich selbst erneuernden das Krebswachstum erhaltenden Tumorzellen – operational als Krebsstammzellen tituliert – in einen bestehenden klinischen Tumor die Funktion intraklonal, sowohl tumorigene als auch nicht tumorigene Zellen hervorzubringen [26]. Die transformierte Ursprungszelle ist mit den Krebsstammzellen verwandt, die die Tumorausbreitung aufrechterhalten [26].

Beim Prostatakrebs war die Suche nach der Stammzelle etwas „vernebelt“, da bezüglich der adulten Stammzelle ebenfalls Unsicherheit bestand. Dennoch gibt es hinreichend Indizien für adulte Stammzellen als Ursprungszelle auch für Prostatakrebs [24].

Unlängst wurden erstmals auch primäre Basalzellen und Luminalzellen als Ursprungszellen für Prostatakrebs nachgewiesen [27]. Park et al. verwendeten dabei ein humanes Prostataorganoid-Kultursystem. Als onkogene Stimuli dienten MYC-Amplifikation und PTEN-Verlust, wie sie normalerweise bei Prostatakrebs vorkommen. Die Kombination beider Insulte führte bei Basalzellen entstammenden Prostataadenokarzinomen zu hochgradigen Tumoren, während bei luminalen Ursprungszellen niedriggradige Prostataadenokarzinome resultierten [27].

Aufrechterhaltung der Stammzeleigenschaften

Krebsstammzellen weisen zahlreiche Merkmale der embryonalen oder adulten Stammzellen auf. Bei ihnen sind einer oder mehrere evolutionär hochkonservierte Signaltransduktionswege (Wnt, Hedgehog und Notch; namensgebend sind jeweils Gene bei der Fruchtfliege) in die Regulierung der Selbsterneuerung eingebunden. Die Signalwege mit wegweisender Rolle bei der Embryonalentwicklung und Differenzierung sind anhaltend aktiviert und bestimmen maßgeblich die Kanzerogenität der Krebsstammzellen [28].

Heute mehren sich Indizien dafür, dass die Wnt-, Hedgehog- und Notch-Signalwege mit anderen zellulären Signalwegen wie PI3K, MAPK, and NF- κ B interagieren können.

Wnt-Signalweg

Die Wnt-Glykoproteine gehören einer größeren Familie von Signalmolekülen an. Ihre Beteiligung am Wnt-Signalweg reguliert eine Reihe biologischer Prozesse wie Embryonalentwicklung, Proliferation, Zellüberleben und Zelldifferenzierung. Primäre physiologische Funktion im Erwachsenenleben ist die Gewebemöostase durch den Erhalt der Stammzellpopulation.

Bei fehlregulierter Wnt-Signaltransduktion können sich Krebserkrankungen – Prostatakrebs inbegriffen – entwickeln. Beim Prostatakrebs steht der Wnt-Signalweg mit der Entwicklung von Kastrationsunabhängigkeit und der Metastasierung in Knochen im Zusammenhang [29].

Kennzeichnend für die Wnt-Signaltransduktion ist die Stabilisierung von β -Catenin, dem Effektormolekül im Wnt-Pathway. Der Transkriptionskoaktivator reguliert nicht nur die Expression zahlreicher Gene im Zusammenhang mit Krebs sondern ist auch wesentlicher Bestandteil von Zelladhäsionskomplexen mit E-Cadherin. Indem β -Catenin mit dem Androgenrezeptor wechselwirkt, kommt es zu forcierter Prostatakrebsprogression.

Die Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs beim Prostatakrebs bewirkt die epithelial-mesenchymale Transition und reguliert hierüber die Invasivität. Antagonisten des Wnt/ β -Catenin-Signals sind in Tumoren oft herunterreguliert [30].

Notch-Signalweg

Der Notch-Signalweg (namensgebend ist der Rezeptor „Notch“) steuert die Kommunikation zwischen Zellen und ist für die Aufrechterhaltung und Differenzierung von Stammzellpopulationen bedeutsam. Bei deregulierter Aktivierung der Notch-Signaltransduktion kommt es zu unkontrollierter Proliferation und eingeschränkter Differenzierung der Prostatakrebs-Stammzellen sowie zur Apoptoseunterdrückung. Die Aktivierung von Notch und die Expression von Transkriptionsfaktoren zur Kontrolle der Stammzellerneuerung erfolgt durch Hypoxie-induzierende Faktoren. Bei Prostatakrebs ist der Notch-Signalweg häufig überaktiviert. Sein Beitrag zur Aufrechterhaltung der Selbsterneuerungsfähigkeit und Pluripotenz ermöglicht es den Prostatakrebs-Stammzellen in einem hypoxischen Mikromilieu zu überleben und zu proliferieren.

Hedgehog Hh-Signalweg

Der Hedgehog-Signalweg ist ein kompliziertes, noch nicht völlig entschlüsseltetes Reaktionsnetzwerk, das bei der Regulation der Zellteilung adulter Stammzellen eine Rolle spielt. Seine Aktivierung wird über den Hh-Rezeptor „Patched“ durch Andocken eines Hh-Peptidliganden induziert. Von letzteren ist Sonic Hedgehog (Shh) beim Menschen am besten untersucht. Die Funktionsweise des Hh-Rezeptors Patched entspricht ungewöhnlicherweise der eines Signalweg-Inhibitors. In der Prostata des erwachsenen Mannes, ist zur Erneuerung des Prostataepithels relativ gedämpfte Hh-Signalgebung ausreichend.

Eine unkontrollierte Aktivierung der Hh-Signaltransduktion wurde

bei einer Reihe von Krebsentitäten festgestellt [31]. Beim Prostatakrebs kommt dem eine bedeutsame Rolle bei der Entwicklung wie auch bei der Progression zu aggressiverer Krankheit und auch Therapieresistenz zu [32].

Es gibt eine Menge von Indizien, die auf eine deutliche Verbindung zwischen Hh-Signalen und Strahlenresistenz hindeuten. Zudem interagiert der Hh-Signalweg mit wesentlichen onkogenen Pathways, die bekanntermaßen mit Strahlenresistenz im Zusammenhang stehen.

Der Hh-Signalweg ist auch bei anderen urologischen Tumoren involviert. Die immunhistochemische Analyse von 22 primären humanen Blasen Tumoren ergab positive Korrelationen der Hh-Expression mit Grad und Stadium. Ferner gibt es Hinweise darauf, dass die Regulierung der EMT und Kanzerogenität bei Blasenkrebs über TGF- β 1-induziertes Shh erfolgt [33].

Transkriptionsrepressor BMI1 – Faktor der Polycomb-Gruppe

Die Expression des Transkriptionsrepressors BMI1 (B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1) aus der Polycomb-Gruppe ist bei Prostatakrebs oft hochreguliert. Dem Onkoprotein kommt eine Funktion bei der Regulierung der Selbsterneuerung adulter Prostatastammzellen zu [34].

Die Expression des Transkriptionsrepressors BMI1 aus der Polycomb-Gruppe ist im Prostatakrebs oft heraufreguliert. Ihre Rolle bei der Stammzellenerhaltung ist noch unklar. Loss- und gain-of-function-Analysen in einem Prostata-Sphären-Assay deuten allerdings darauf hin, dass BMI1 für den Selbsterneuerungsprozess erforderlich ist. Eine signifikant erhöhte Expression von BMI1 ist beim Prostatakrebs mit nachteiligen pathologischen und klinischen Merkmalen wie einem Gleason-Score ≥ 8 assoziiert. Dagegen ist BMI1 in Prostatakarzinomen niedrigeren Grades höchst prädik-

tiv für ein Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Rezidiv [54].

Therapeutische Strategien zur Eliminierung der Prostatakrebs-Stammzellen

Unter Zugrundelegung des Krebsstammzellen-Konzeptes ist der Verbesserung onkologischer Ergebnisse durch extensive Beseitigung der Hauptmasse des Tumors Grenzen gesetzt. Vielmehr gilt es spezifisch gegen die zur Rekapitulation des Primärtumors befähigten Prostatakrebs-Stammzellen gerichtete Behandlungsmethoden zu entwickeln. Diese Zellpopulation hat charakteristische Eigenschaften wie eine niedrige Zellteilungsrate, leistungsfähige DNA-Reparaturmechanismen, erhöht exprimierte Medikamenten-Effluxpumpen, ein eigenes MikroRNA-Expressionsprofil sowie die Umgebung mit einem hypoxischen und azidotischen Mikromilieu [35].

Allerdings gilt es bei der Entwicklung von therapeutischen Strategien gegen Prostatakrebs-Stammzellen zu bedenken, dass es eventuell nicht ausreicht, nur bereits vorhandene Krebsstammzellen zu eliminieren, da ja neue Populationen durch Reprogrammierung differenzierter Prostatakrebszellen entstehen können. Unter Umständen sind darunter auch Krebsstammzellen mit veränderten Charakteristika.

Zur Überwindung von Behandlungsresistenz der Prostatakrebs-Stammzellen gegenüber konventionellen antitumoralen Therapien werden verschiedene Strategien verfolgt, mit denen die Tumorstammzellnische eliminiert werden soll. Als Ziele kommen dabei spezifische Oberflächenmarker wie CD133, die Blockierung der Signalwege zur Selbsterneuerung (Wnt, Notch, Hedgehog), die Inhibierung von Medikamenten-Effluxpumpen, und Modulationen des MikroRNA (miRNA)-Expressionsprofils in Frage [29, 35].

Angriffsziel Krebsstammzellmarker:

Der Tumorstammzellmarker CD133 (Prominin-1) wurde bei zahlreichen Krebsentitäten – darunter Prostatakarzinomen – nachgewiesen. Die physiologische Rolle des Transmembranproteins ist zwar unklar, doch es besteht ein Zusammenhang mit geringem Differenzierungsgrad und epidermal-mesenchymaler Transition. Darüber hinaus scheint CD133 mit dem Wnt-Signalweg und insofern mit Zellproliferation assoziiert zu sein [36].

Die Entwicklung gegen CD133 gerichteter Pharmaka zur Eliminierung von Krebsstammzellen befindet sich in einem frühen Stadium mit noch sehr begrenzten Studiendaten. Es gibt aber Hinweise darauf, dass direkt gegen CD133 gerichtete Biopharmaka Krebsstammzellen am wirksamsten eliminieren. Ein spezieller scFv-Antikörper (single chain variable fragment) gegen CD133 kann zur Einschleusung eines katalytischen Toxins oder von Komponenten des Immunsystems dienen. Beide Strategien werden als außergewöhnlich vielversprechend beschrieben [36].

Blockierung von Signalwegen zur Selbsterneuerung

Krebsstammzellen entwickeln typischerweise hohe Aktivität auf einem oder mehreren konservierten Signaltransduktionswegen mit Funktionen bei der Regulation von Organentwicklung und Gewebemöostase. Hierzu gehören Hedgehog (HH)-, Notch- und Wnt-Signale. Sie sind selektive Ziele aktueller Strategien bei der Krebsbehandlung mit Nanoformulierungen kleiner Moleküle, die Krebsstammzellen über Mechanismen der Selbsterneuerung angreifen [35].

Mit dem Ziel der Vernichtung von Prostatakrebs-Stammzellen durch Inhibition von Signalwegen zur Selbsterneuerung ist eine Vielzahl Nanotechnologie-basierter Therapien in der Erprobung. Dabei

werden als Nanopartikel verpackte Inhibitoren von Selbsterneuerungssignalwegen verwendet. Ihre Ziele finden sie mit Hilfe von Antikörpern gegen Oberflächenmarker der Prostatakrebs-Stammzellen mit denen sie konjugiert sind [12].

Den in Prostatumoren festgestellten genetischen und epigenetischen Veränderungen von Komponenten im WNT-Signalweg wird von verschiedenen Untersuchern besondere Beachtung beigemessen, da eine Beziehung zur Entwicklung von kastrationsresistentem Prostatakrebs besteht [37]. Dabei tragen auch vom Tumorstroma sezernierte Wnt-Proteine, aus dem Prostatakrebs-Mikromilieu zur Therapieresistenz bei. In präklinischen Studien wurde das Potenzial von Inhibitoren des Wnt-Rezeptorkomplexes zur Verhinderung von Prostatakrebsprogression unter Beweis gestellt. Weitere Wnt-Signalinhibitoren befinden sich in Phase-I-Prüfungen [37].

MicroRNA-320 unterdrückt die stammzellartigen Charakteristika der Prostatakrebszellen durch Herunterregulierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs [38]. Denn globale Genexpressionsprofile von miR-320-überexprimierenden Prostatakrebszellen lassen erkennen, dass im Wnt/ β -Catenin-Signalweg nachgeschaltete Zielgene und Krebsstammzellmarker signifikant vermindert sind. Daraus kann geschlossen werden, dass miR-320 ein hauptsächlicher negativer Regulator in Prostatakrebs-Stammzellen ist. Die Autoren halten die Entwicklung von miR-320 zu einem neuen Therapeutikum zur Behandlung von Prostatakrebs als vielversprechend [38].

Mit Graphenoxid nehmen Forscher spezifisch eine in zahlreichen Tumortypen konservierte phänotypische Eigenschaft der Krebsstammzellen ins Visier [39]. Graphenoxid inhibiert effektiv ei-

nige zentrale Signaltransduktionswege zur Selbsterneuerung (Wnt-, Notch- und STAT-Signale) und induziert damit Krebsstammzellen, sich zu differenzieren. Graphenoxid empfiehlt sich nach Meinung der Untersucher als effektive nicht-toxische Behandlungsstrategie zur Ausmerzungen von Krebsstammzellen mittels differenzierungsbasierter Nanotherapie [39].

MikroRNA-Expressionsprofil

Fehlgeregulierte Expression der miRNA trägt zur Initiierung und Progression von Prostatakrebs bei. Diesbezüglich ermittelten Liu et al. [40] aus Profilen der miRNA-Expression, dass eine Reihe immunsupprimierender miRNA wie miR-34a, let-7b, miR-106a und miR-141, in Stammzell-/Progenitor-Zellpopulationen signifikant herunterreguliert ist. Bei der Überexpression von Let-7 in vitro waren die Progression und klonale Expansion der Prostatakrebszellen sowie die Tumor-Regeneration in vivo inhibiert [40].

MikroRNAs der Let-7-Familie sind über die Regulierung Stammzell-assoziiierter Faktoren in die Aufrechterhaltung der Selbsterneuerungskapazität von Prostatakrebs-Stammzellen involviert. Bei supprimierter Expression der Let-7-miRNAs ist die Expression der Histon-Methyltransferase Enhancer of Zeste homolog 2 (EZH2) in humanem Prostatakrebs insbesondere bei höherem Gleason-Score erhöht [41]. Die Behandlung von Prostatakrebszellen mit einer Formulierung von 3,39-Diindolylmethan (BR-DIM) führt im Einklang mit hochregulierter Let-7 und herunterregulierter EZH2-Expression zur Inhibition von Selbsterneuerung und klonogener Kapazität [41].

Hinsichtlich der Entwicklung anwendbarer Therapien zur Eliminierung von Prostatakrebs-Stammzellen durch Ausschaltung der Wnt-, Notch- und Hedgehog-Signalwege wie auch der Prostatakrebs-Stammzellnische bestehen vorerst nur präklinische Hoffnungsschimmer.

Fazit

Das der Krebsstammzell-Hypothese zugrundeliegende Konzept zeichnet einen Silberstreifen an den Horizont, der nichts Geringeres verheißt, als die Geißel Krebs letztendlich doch beherrschbar zu machen. Denn gemessen an dieser Vision schrumpfen alle bisherigen lebensverlängernden therapeutischen Erfolge auch beim Prostatakrebs zu Etappensiegen bei einem Kontext, der praktisch immer verloren geht.

Die Krebsstammzellhypothese postuliert, dass eine kleine Untergruppe von Zellen innerhalb eines Tumors für die Tumorgenese verantwortlich gemacht wird und alleine befähigt ist, den gesamten Tumor zu rekapitulieren. Nachdem die bestechende Idee der Krebsstammzellen schon lange Zeit als Fiktion im Umlauf war, kann ihre Existenz heute als gesichert gelten. Auch wenn der aktuelle Stand des Krebsstammzellen-Konzepts längst nicht alle Probleme zufriedenstellend erklären kann, wähnt sich doch ein Großteil der Onkologen-„Zunft“ auf dem zielführenden Pfad.

Krebsstammzellen sind Tumorzellen mit Fähigkeiten zur Selbsterneuerung, klonaler Tumorentstehung, langfristiger klonaler Repopulation und Wechsel zwischen aktiven und dormanten Stadien. Eine ihrer hervorstechendsten Eigenschaften ist wohl, dass sie zahlreiche der herkömmlichen Therapien überleben. Die Entwicklung spezifischer Therapien gegen Krebszellen mit Stammzelleigenschaften hat gerade erst Fahrt aufgenommen. jfs ◀

Literatur:

- [1] El-Alfy M, Pelletier G, Hermo LS, Labrie F, 2000. Unique features of the basal cells of human prostate epithelium. *Microsc Res Tech*. 2000 51:436-446.
- [2] Blackwood JK, Williamson SC, Greaves LC, et al. 2011. In situ lineage tracking of human prostatic epithelial stem cell fate reveals a common clonal origin for basal and luminal cells. *J Pathol* 225:181-188.
- [3] Zhang D, Park D, Zhong Y, et al. 2016. Stem cell and neurogenic gene-expression profiles link prostate basal cells to aggressive prostate cancer. *Nat Commun* 7:10798. doi: 10.1038/ncomms10798.
- [4] Bonnet D, Dick J, 1997. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 3:730-737.
- [5] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. 2005. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 65:10946-10951.
- [6] Rybak AP, Bristow RG, Kapoor A, 2015. Prostate cancer stem cells: deciphering the origins and pathways involved in prostate tumorigenesis and aggression. *Oncotarget* 6:1900-1919.
- [7] Deng Q, Tang DG, 2015. Androgen receptor and prostate cancer stem cells: biological mechanisms and clinical implications. *Endocr Relat Cancer* 22:T209-T220.
- [8] Harris KS, Kerr BA, 2017. Prostate cancer stem cell markers drive progression, therapeutic resistance, and bone metastasis. *Stem Cells Int* ID 8629234.
- [9] Moltzahn F, Thalmann GN, 2013. Cancer stem cells in prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2:242-253.
- [10] Plaks V, Kong N, Werb Z, 2015. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell* 16:225-238.
- [11] Marjanovic ND, Weinberg RA, Chaffer CL, 2013. Cell plasticity and heterogeneity in cancer. *Clin Chem* 59:168-179.
- [12] Qin W, Zheng Y, Qian B-Z, Zhao M, 2017. Prostate cancer stem cells and nanotechnology: a focus on Wnt signaling. *Front Pharmacol* 8:153.
- [13] Talati PG, Gu, L, Ellsworth EM, et al. 2015. Jak2-Stat5a/b signaling induces epithelial-to-mesenchymal transition and stem-like cell properties in prostate cancer. *Am J Pathol* 185:2505-2522.
- [14] Zhao M, Li L, 2015. Regulation of hematopoietic stem cells in the niche. *Sci China Life Sci* 58:1209-1215.
- [15] Shiozawa Y, Pedersen EA, Havens AM, et al. 2011. Human prostate cancer metastases target the hematopoietic stem cell niche to establish footholds in mouse bone marrow. *J Clin Invest* 121:1298-1312.
- [16] Shibue T, Weinberg RA, 2017. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 14:611-629.
- [17] Liao TT, Yang MH, 2017. Revisiting epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: the connection between epithelial plasticity and stemness. *Mol Oncol* 11:792-804.
- [18] Sekhon K, Bucay N, Majid S, et al. 2016. MicroRNAs and epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer. *Oncotarget* 7:67597-67611
- [19] Lee E, Wang J, Yumoto K, et al. 2016. DNMT1 Regulates epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells, which promotes prostate cancer metastasis. *Neoplasia* 18:553-566.
- [20] Packer JR, Maitland MJ, 2016. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochim Biophys Acta* 1863:1238-1260.
- [21] Nonn L, Ananthanarayanan V, Gann PH, 2009. Evidence for field cancerization of the prostate. *Prostate* 69:1470-1479.
- [22] Guzmán-Ramírez N, Völler M, Wetterwald A, et al. 2009. In vitro propagation and characterization of neoplastic stem/progenitor-like cells from human prostate cancer tissue. *Prostate* 69:1683-1693.
- [23] Wang ZA, Mitrofanova A, Bergren SK, et al. 2013. Lineage analysis of basal epithelial cells reveals their unexpected plasticity and supports a cell-of-origin model for prostate cancer heterogeneity. *Nat Cell Biol* 15:274-283.
- [24] White AC, Lowry WE, et al. 2015. Refining the role for adult stem cells as cancer cells of origin. *Trends Cell Biol* 25:11-20.
- [25] Wang ZA, Toivanen R, Bergren SK, et al. 2014. Luminal cells are favored as the cell of origin for prostate cancer. *Cell Rep* 8:1339-1346.
- [26] Rycak K, Tang DG, 2015. Cell-of-origin of cancer versus cancer stem cells: assays and interpretations. *Cancer Res* 75:4003-4011.
- [27] Park JW, Lee JK, Phillips JW, et al. 2016. Prostate epithelial cell of origin determines cancer differentiation state in an organoid transformation assay. *PNAS* 113:4482-4487.
- [28] Takebe N, Miele L, Harris PJ, et al. 2015. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nat Rev Clin Oncol* 12:445-464.
- [29] Leão R, Domingos C, Figueiredo A, et al. 2017. Cancer stem cells in prostate cancer: implications for targeted therapy. *Urol Int* 99:125-136.
- [30] Kypta RM, Waxman J. 2012. Wnt/ β -catenin signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 9:418-428.
- [31] Yang L, Xie G, Fan Q, Xie J, 2010. Activation of the hedgehog-signaling pathway in human cancer and the clinical implications. *Oncogene* 29:469-481.
- [32] Gonnissen A, Isebaert S, Haustermans K, 2013. Hedgehog signaling in prostate cancer and its therapeutic implication. *Int J Mol Sci* 14:13979-14007.
- [33] Islam SS, Mokhtari RB, Noman AS, et al. 2016. Sonic hedgehog (Shh) signaling promotes tumorigenicity and stemness via activation of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in bladder cancer. *Mol Carcinog* 55:537-551.
- [34] Lukacs RU, Memarzadeh S, Wu H, Witte ON, 2010. Bmi-1 is a crucial regulator of prostate stem cell self-renewal and malignant transformation. *Cell Stem Cell* 7:682-693.
- [35] Yun E-J, Lo U-G, Hsieh J-T, 2016. The evolving landscape of prostate cancer stem cell: Therapeutic implications and future challenges. *Asian J Urol* 3:203-210.
- [36] Schmohl JU, Vallera DA, 2016. CD133, Selectively Targeting the Root of Cancer. *Toxins (Basel)* 8:165.
- [37] Murillo-Garzón V, Kypta R, 2017. WNT signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol* doi: 10.1038/nrurol.2017.144.
- [38] Hsieh IS, Chang KC, Tsai YT, et al. 2013. MicroRNA-320 suppresses the stem cell-like characteristics of prostate cancer cells by down-regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Carcinogenesis* 34:530-538.
- [39] Fiorillo M, Verre AF, Iliut M, et al. 2015. Graphene oxide selectively targets cancer stem cells, across multiple tumor types: implications for non-toxic cancer treatment, via „differentiation-based nano-therapy“. *Oncotarget* 6:3553-6235.
- [40] Liu C, Kelnar K, Vlassov AV, et al. 2012. Distinct microRNA expression profiles in prostate cancer stem/progenitor cells and tumor-suppressive functions of let-7. *Cancer Res* 72:3393-3404.
- [41] Kong D, Heath E, Chen W, et al. 2012. Loss of let-7 up-regulates EZH2 in prostate cancer consistent with the acquisition of cancer stem cell signatures that are attenuated by BR-DIM. *PLoS One* 7:e33729.

Warum auch nach 15 Jahren die Unzufriedenheit mit dem G-DRG-System nicht geringer geworden ist

Im Jahr 2003 wurde in Deutschland mit dem G-DRG-System ein neues Abrechnungssystem eingeführt, das zu einer pauschalierten Abrechnung aller stationären Leistungen geführt hat. Das System hat jährliche Anpassungen implementiert. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden sollen kurzfristig über das NUB-System zusätzlich vergütet werden. Datengrundlage sind keine fiktiven Daten oder Schätzungen, sondern die tatsächlichen Ist-Daten einer großen Gruppe deutscher Krankenhäuser, der sogenannten Kalkulationshäuser.

Trotz dieser Voraussetzungen hält sich die allgemeine Zufriedenheit mit dem DRG-System bis heute sehr in Grenzen. Um die Frage nach dem Warum zu beantworten, muss man zunächst klären, wie sich der Kliniker die ideale Abrechnungsform denn vorstellen würde.

Das optimale DRG-System sollte:

- Hochspezifisch sein, um alle kostenintensiven Details korrekt abbilden zu können.
- Einfach zu handhaben sein, so dass es für jeden Anwender leicht nachvollziehbar ist.
- Keine aufwendige und komplexe Kodierung erfordern.
- Eindeutig sein, so dass es keine zermürbenden Auseinandersetzungen mit den Krankenkassen gibt.
- Ökonomisch gerecht sein: Wer teure Leistungen erbringt, soll auch höhere Erlöse erwirtschaften.
- Innovativ sein: Jedes neue Behandlungsverfahren muss sofort abgebildet und vergütet werden.
- An die strukturellen Gegebenheiten des Krankenhauses angepasst sein: Krankenhäuser, die aufgrund eines größeren Versorgungsauftrags höhere Vorhaltungskosten oder aufgrund baulicher oder anderer Gegebenheiten höhere Infrastrukturkosten haben, sollten diese adäquat abgebildet finden.

- Keine Fehlanreize bieten: Es sollte kein Arzt verleitet werden, aus ökonomischen Gründen Leistungen anders zu erbringen, als er es aus medizinischen Gründen für sinnvoll hält.

- Qualität abbilden: Hohe Qualität muss sich in besseren Erlösen abbilden. Die Kosten für hohe Qualität müssen gedeckt sein.

- Ausbildung fördern: Mehrkosten durch Ausbildung sollten erstattet werden.

Betrachtet man diese Forderungen, stellt man fest, dass sie sich teilweise diametral widersprechen. Dies ist aber nicht der einzige Grund, warum bis heute kaum jemand im Gesundheitswesen wirklich mit den real existierenden DRGs zufrieden ist.

Das InEK, das die DRGs jedes Jahr aufs Neue kalkuliert, tut dies auf der Basis der von den Kalkulationshäusern gelieferten Daten. Wenn diese Daten (Therapieverlauf, Kodierung von Diagnosen und Prozeduren, Erfassung aller realen Kosten und Zuordnung in der Kostenmatrix) perfekt sind, lassen sich daraus die bestmöglichen DRGs ermitteln. Dass dies eine Utopie ist, jedem klar. Schon heute monieren die Krankenkasse im Schnitt 15-20 % aller Krankenhausrechnungen – das ist an den Kalkulationshäusern nicht anders als an allen anderen Kliniken. Das passiert nicht, weil die Krankenkasse nicht mit den tatsächlichen Kosten für das Krankenhaus einverstanden ist, sondern ausschließlich, weil sie die Höhe des zu erstattenden Betrages moniert. Wir haben hier also eine einseitige Beeinflussung der stationären Fälle im Krankenhaus durch die Krankenkassen: Reduktion der Erlöse ohne gleichzeitige Reduktion der Kosten. Wie soll dies zu einer adäquaten Abbildung in gerecht vergüteten DRGs führen.

DRG-Kodierung – eine Wissenschaft für sich

Die DRG-Kodierung stellt heute eine Wissenschaft für sich dar. Es ist inzwischen jedem Chefarzt bewusst, dass durch gu-

tes Kodieren mehr Geld zu erwirtschaften ist als durch gutes Operieren. Zu glauben, dass jeder Fall nur durch eine einzige Diagnose - Prozeduren - Kombination abzubilden ist, ist eine Illusion. Alleine die Kodierung der Hämaturie lässt rund 15 verschiedene Codes im ICD10 zu. Da mit dem ICD-Schlüssel ein Klassifikationssystem gewählt wurde, das überhaupt nicht für Abrechnungszwecke (sondern zur Todesursachenverschlüsselung) geschaffen wurde, sind Redundanzen, Unschärfen und Doppel-Abbildungen in verschiedenen Kapiteln keine Ausnahme, sondern eher die Regel. Insbesondere fehlen vielfach tragfähige Definitionen, die von allen Seiten akzeptiert werden. Gleichzeitig bestehen aber auch Differenzierungen, die realitätsfern sind: Während für den Kliniker beim Harnblasenkarzinom von großer Relevanz ist, ob es sich um ein Urothelkarzinom, ein Plattenepithelkarzinom oder ein Adenokarzinom handelt, ob der Tumor nichtinvasiv oder doch muskelinvasiv ist, unterscheidet der ICD10-Code ausschließlich nach der Lokalisation an der Vorder-, Seiten- oder Hinterwand – eine Unterscheidung, die für die Erkrankung und ihre Behandlung völlig irrelevant ist.

Aber auch die Kodierung der Prozeduren hat es in sich. Die Nuancen eines Eingriffs sind oft nur durch sehr differenzierte Einzelcodes oder aber Kombinationen von Codes abbildbar. Für einen im OP nicht geschulten Mitarbeiter stellt die richtige Kodierung hier oft eine große Herausforderung dar. Dies ist fatal, da in den vergangenen Jahren die Kodierung der Prozeduren oft eine größere Bedeutung für die DRG-Zuordnung hat, als die Wahl der richtigen Diagnosen.

Der Aufwand der DRG-Kodierung ist enorm. Die Analyse aller Unterlagen, Eingabe aller Codes und Erstellung einer DRG-Abrechnung für eine Abteilung mit rund 50 Entlassungen pro Woche benötigt eine Vollzeitkraft und natürlich eine sehr aufwändige IT-Infrastruktur. Die Auseinandersetzung mit den Kran-

kenkassen, bzw. dem MDK verschlingt zusätzlich auch noch einmal relevante Manpower. Vergleicht man das mit dem Aufwand in der Zeit der Tagessätze die Dauer des Aufenthaltes zu ermitteln und mit der Tagespauschale zu multiplizieren, ist der Mehraufwand riesig. Dabei wurde die Abrechnung aus der Verwaltung weitgehend in die Kliniken verlagert – dies allerdings meist ohne Schaffung zusätzlicher Arztstellen.

Kalkulationshäuser und die Schwierigkeit der Kostenzuordnung

Nach korrekter Kodierung der Diagnosen und Prozeduren ist die korrekte Zuordnung der tatsächlichen Kosten für die Kalkulationshäuser der wichtigste Arbeitsschritt. Dabei ist die Kostenzuordnung aber nur für einzelne teure Medikamente oder Einmalinstrumente wirklich fallbezogen. Wie legt man die Kosten für die Reparatur eines flexiblen Ureterorenoskops jeweils nach 10 Einsätzen korrekt um: Auf den Fall, bei dem das Instrument beschädigt wurde? Auf alle 10 Fälle, die mit dem Instrument behandelt wurden? Auf alle Fälle der Urologischen Klinik? Oder gar auf alle Fälle des Krankenhauses? Jedes Verfahren birgt Fehler: Während die Verbuchung auf den Fall, bei dem das Gerät beschädigt wurde, am gerechtesten erscheint, führt sie aber dazu, dass dieser einzelne Fall viel teurer wird als alle anderen, insgesamt die Fälle in dieser DRG also wesentlich inhomogener werden. Für die DRG-Kalkulation besteht dann eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass diese hochpreisigen Fälle als Ausreißer ausgeschlossen werden. Diese Form der Verbuchung auf einen einzelnen Fall stößt dann an ihre Grenzen, wenn nicht klar zu definieren ist, bei welchem Fall die Beschädigung denn aufgetreten ist (z.B. wenn das Gerät ohne benutzt zu werden herunterfällt). Die Umlage auf alle Fälle, bei denen das Instrument benutzt wurde ist gerechter, bedeutet aber, dass Kliniken, die ausbilden und aus diesem Grund höhere Reparaturanfalligkeiten der Geräte haben, höhere Kosten aufweisen, als diejenigen, die dies nicht tun. Die Umlage auf alle Fälle der Klinik für Urologie führt zu ei-

ner Steigerung der Infrastruktur-Kosten, die nichts mehr mit den individuellen Realkosten des Falles zu tun hat. Und die Umlage auf alle Fälle des Krankenhauses wird allen nicht-urologischen Fachabteilungen Freude bereiten, die nun Erlöse zur Kompensation der Kosten für die flexiblen Ureterorenoskope, die ihnen gar nicht in Rechnung gestellt wurden, geboten bekommen.

Schwäche des DRG-Systems: Mangelnde Differenzierung nach Fachabteilung

Selbst wenn alle Kosten korrekt und fallbezogen verbucht werden, liegt eine Schwäche des DRG-Systems in der mangelnden Differenzierung nach Fachabteilung. Das DRG-System betrachtet immer nur das Krankenhaus als Ganzes. Harnwegsinfekte in der Urologie, in der Inneren Medizin, in der Kinderklinik oder in der Gynäkologie werden hier als völlig gleich betrachtet. Für den Urologen sind dagegen die anderen Fachdisziplinen irrelevant. Die Leistung einer Fachabteilung wird ausschließlich an ihren eigenen Leistungen und Erlösen gemessen. Die Schöpfer des DRG-Systems haben bewusst auf eine Anleitung zur internen Leistungsverrechnung verzichtet. Dies ist verständlich, da ja jedes Krankenhaus mit anderen gewachsenen Strukturen umgehen muss. In einem Krankenhaus ist die Anästhesie-Abteilung eine bettenführende Abteilung auf der Intensivstation, in anderen Häusern ist sie nur konsiliarischer Leistungserbringer. In einem Haus werden kinderurologische Fälle stationär über die Urologie abgerechnet, in einem anderen Haus liegen sie in der Kinderklinik und werden konsiliarisch vom Urologen betreut. In einem Haus werden alle Harnwegsinfekte beim Urologen, in einem anderen Haus beim Internisten oder Pädiater behandelt. Das bedeutet letztlich aber, dass die Umsetzung aus dem DRG-Erlös eines Krankenhauses in die Bilanz einer einzelnen Fachabteilung oder eines Profit-Centers eine sehr individuelle und leicht zu beeinflussende Vereinbarung ist, die über die Ziele und Ansprüche des DRG-Systems weit hinausgeht.



Prof. Dr. med. Björn Volkmer, Klinik für Urologie, Klinikum Kassel.

Die Unzufriedenheit mit dem DRG-System hat in vielen Fällen mit dieser Diskrepanz zu tun.

Der Grundgedanke des DRG-Systems, dass ein und dieselbe Leistung an unterschiedlichen Krankenhäusern dieselben Kosten verursacht und daher denselben Erlös zur Folge haben sollte, ist nie wirklich hinterfragt worden. Das InEK hat letztlich auch nicht wirklich überprüft, ob die Kosten wirklich an allen Krankenhäusern gleich waren. Sie haben letztlich nur den umgekehrten Weg beschrieben, einfach die Erlöse (mit einer Konvergenzphase) für alle Häuser auf den gleichen Betrag festzusetzen – ob die Kosten über- oder unterschritten waren. Da es sich um Mittelwerte handelte, gab es automatisch Gewinner und Verlierer dieser Situation. Dabei waren Häuser, die in dieser Situation profitierten nicht zwingend Häuser, die besonders effizient arbeiteten. Meist fanden sich hier einfach günstigere Infrastrukturen. Wenn die Charité seinerzeit als das teuerste Krankenhaus Deutschlands beschrieben und gezungen wurde, sich mit einer kleinen Spezialklinik, die nur hochselektive Fälle mit hohem Gewinnpotenzial behandelte, zu messen, – ist es dann gerecht, die Leistungen der Spezialklinik überzufinanzieren und auf der anderen Seite dem Maximalversorger Ineffizienz vorzuwerfen? Hier wären unterschiedliche Infrastrukturkosten je nach Versorgungsstufe möglicherweise ein besserer Ansatz gewesen, um die Weiterentwicklung gerade der Universitätskliniken durch diese extrem strenge Ökonomisierung nicht zu sehr zu bremsen.

Würden Kalkulationshäuser alle Leitlinien und Standards vollständig umsetzen, wären DRG-Erlöse höher kalkuliert

Das InEK setzt bei der Auswahl der Fälle für die Kalkulation der DRGs voraus, dass jeder einzelne Fall leitliniengemäß behandelt wurde und dass alle erforderlichen Maßnahmen für eine bestmögliche Qualität erfüllt waren. Auf diese Weise kann dann argumentiert werden, es sei ja sichergestellt, dass alle erforderlichen Kosten für die Einhaltung der Qualitätskriterien berücksichtigt seien. Diese Voraussetzung ist so wahr, wie die Tatsache, dass grundsätzlich alle von deutschen Urologen behandelten Patienten natürlich mit bester Qualität und ausschließlich leitliniengerecht behandelt werden. Die Realität sieht ganz anders aus. Tatsächlich überprüft das DRG-System die Behandlungsqualität – insbesondere an den Kalkulationshäusern – in keiner Weise. Es wird kein einziger Fall aus der Kalkulation herausgenommen, nur weil z.B. den Hygienestandards, der Einhaltung der von der Leitlinie vorgegebenen Mindestmengen oder den Richtlinien zur Antikoagulation nicht entsprochen wurde. Jede Berechnung, wie viele Arzt- oder Pflegeminuten die Einhaltung der Hygienestandards benötigt und was diese kosten, ist hinfällig, wenn die Krankenhäuser diese in der Realität nicht anwenden, weil sie den Hygienestandard nicht leben. Oder umgekehrt: Wenn alle Kalkulationshäuser alle Leitlinien und Standards vollständig umsetzen würden, wären sicherlich einige DRG-Erlöse höher kalkuliert. Dies würden dann aber andere wieder als Fehlanreiz sehen, aus der Missachtung solcher Standards einen finanziellen Vorteil zu ziehen. Aber letztlich ist die klare Antwort für jeden, der behauptet, dass der DRG-Erlös für die Erbringung einer ausreichenden Qualität zu gering ist, dass der Fehler dann in den Kalkulationshäusern zu suchen ist und nicht beim InEK. Wenn wir aber sehen, dass ja nicht einmal der MDK im Auftrag der Krankenhäuser die Behandlungsqualität, sondern nur ökonomische Faktoren, die den Abrechnungsbetrag beeinflussen, überprüft, zeigt dies schon, dass

bei all diesen Fragen die Qualität eher eine untergeordnete Rolle spielt.

Alle Maßnahmen, die jetzt getroffen werden, um nach der aktuellen Qualitätsinitiative der Regierung Qualität messbar zu machen, leiden unter der fehlenden Verfügbarkeit belastbarer Qualitätsparameter. Da eine sektorenübergreifende Dokumentation von Komplikationen und Folgen operativer Eingriffe fehlt, bedienen sich insbesondere die Krankenkassen, aber auch die Versorgungsforscher der Qualitätsmessung aus den vorhandenen Routinedaten: D.h. aus der DRG-Kodierung, deren einziger Zweck es ist, die Leistungen des Krankenhauses in einen Abrechnungsbetrag umzusetzen, werden nun Diagnosen und Prozeduren abgeleitet, die mögliche Hinweise auf Qualitätsmängel sein könnten, wie z.B. die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, die Kodierung von Infekten nach einem Eingriff oder die Durchführung von Wiederholungseingriffen. Das erscheint als ein probates Vorgehen, da ja diese Codes schließlich von den Krankenhäusern selbst geliefert werden. Aber sie werden nicht von Qualitätsfachleuten an Qualitätsdatenbanken nach vorheriger genauer Analyse geliefert – sondern von DRG-Dokumentaren, deren einziges Ziel es ist, durch ihre Kodierung eine bestmögliche Vergütung zu erzielen. Dabei gilt aber vielfach, dass gerade die Kodierung von eigentlich banalen Komplikationen, die klinisch kaum ins Gewicht fallen, für die Abrechnung von hoher Bedeutung ist. Umgekehrt fehlt vielfach die Motivation Komplikationen und Begleiteingriffe zu kodieren, wenn dies keine Abrechnungsrelevanz hat. In den letzten Jahren haben die Abwertung des CC-Wertes von Nebendiagnosen und die Erschwernis, einen ausreichenden PCCL für einen verbesserte Fallsplit zu bekommen, dazu geführt, dass weniger Nebendiagnosen kodiert werden – was aber nicht heißt, dass die tatsächliche Rate dieser Komplikationen abgenommen hat. Wenn die Krankenkassen als Parameter für die Qualität der TUR-Prostata die Gabe von Bluttransfusionen oder die Durchführung von Revisionsoperationen in der DRG-Kodierung heranziehen, muss sich jedes Krankenhaus

darüber im Klaren sein, dass die Kodierung dieser Leistungen keinerlei Einfluss auf den DRG-Erlös haben, gleichzeitig aber die Außenwirkung der Klinik deutlich verschlechtern. Hier ist letztlich das Fazit: Nur wenn sichergestellt ist, dass alle in gleicher Gründlichkeit, aber auch in gleicher Ehrlichkeit ihre Komplikationen und Folgeeingriffe kodieren, ist sichergestellt, dass diese Routinedaten auch wirklich als Parameter für die Qualität herangezogen werden können.

Kliniken mit mehr Komplikationen haben mehr Kosten, erlösen aber auch mehr Geld im DRG-System

Selbst wenn die Qualität ein Parameter im DRG-System werden sollte, stellt sich immer noch die Frage, welchen Einfluss sie auf die Erlössituation haben wird: Eine Klinik, die eine höhere Qualität in einer Operation liefert, wird weniger Komplikationen und weniger komplexe Verläufe produzieren. Im DRG-System bedeutet dies, dass die tatsächlichen Kosten in Abteilungen mit hoher Qualität geringer sind als in Abteilungen mit niedriger Qualität. Nur etwa ein Drittel der Nebendiagnosen, die in der Urologie den PCCL beeinflussen betreffen Grunderkrankungen des Patienten, die vorher schon bestanden haben. Die verbleibenden zwei Drittel machen Komplikationen und Folgen nach dem Eingriff aus. Das Problem liegt darin, dass Eingriffe mit sehr komplexem Verlauf oft nicht mehr in der ursprünglichen DRG verbleiben und daher nicht mehr erkennbar sind. Patienten mit radikaler Prostatektomie beim Prostatakarzinom finden sich in der DRG M01A/B. Bei sehr komplexem oder kompliziertem Verlauf finden sich diese Fälle aber z.B. in BeatmungsDRGs oder in den DRGs M37Z oder M38Z. Aber selbst bei der Analyse der DRG M01A im Vergleich zur DRG M01B zeigt sich, dass viele der Nebendiagnosen, die zum höher vergüteten Fallsplit geführt haben, nicht zwingend als Zeichen einer schlechteren Qualität zu werten sind. Zusammengefasst heißt das aber: Kliniken mit mehr Komplikationen haben mehr Kosten, erlösen aber auch mehr Geld im DRG-System. Dies kann durchaus als Fehlanreiz

gesehen werden. Ob hier allerdings ein Abschlag des DRG-Betrags für Komplikationen wirklich sinnvoll ist, bleibt zu bezweifeln. Wahrscheinlich erscheint es sinnvoller, für besonders niedrige Komplikationsraten einen zusätzlichen finanziellen Anreiz zu bieten, statt die Kliniken mit Komplikationen zu bestrafen.

Ausbildung im DRG-System

Ein besonderer Aspekt in diesem Zusammenhang ist die Frage der Ausbildung: Warum schneiden gerade Universitätskliniken bei der Qualitätsmessung der Krankenkassen für Routineeingriffe wie die TUR-Prostata so besonders schlecht ab, während Belegärzte die besten Beurteilungen aufweisen? Der naheliegendste Grund ist die Tatsache, dass es sich hier sehr oft um Ausbildungseingriffe handelt, während in Belegabteilungen alle Patienten vom erfahrenen Facharzt operiert werden. Wenn aber Ausbildung im DRG-System bestraft wird, wie soll sich die Urologie in Deutschland dann noch Ausbildung leisten können? Eine ausbildende Klinik ist ohnehin in einem System der Fallpauschalen gestraft: Sie hat höheren ärztlichen Personalbedarf im OP, längere OP-Zeiten, evtl. höhere Komplikationsraten – also alles, was Kosten produziert, aber keine zusätzlichen Erlöse generiert. Natürlich gehört hierhin auch die Lernkurve bei der Erarbeitung neuer OP-Techniken. Nur wer seit vielen Jahren immer exakt das Gleiche macht, wird vom DRG-System belohnt, weil er in der Lage ist, am effizientesten zu arbeiten. Wenn dies aber viele Kalkulationshäuser so machen, dann werden danach die Erlöse kalkuliert, was wieder zu einer Abwärtsspirale in der Vergütung führt.

DRG-System und die Innovationen

Der Anspruch, Innovationen zu fördern, ist für das DRG-System ebenfalls nicht erfüllt: Wer früher in Zeiten der Abteilungsbudgets eine neue Behandlungsmethode testete, konnte immer sicher sein, dass in der Jahresverrechnung aller Fälle diese Kosten verschwanden, bzw. die Fälle querverrechnet wurden. Sofern es

sich um kleine Fallzahlen handelte, war das im Regelfall unproblematisch. Anders sieht es seit der Einführung der DRGs aus: Für jede einzelne neue Behandlungsform („neu“ bedeutet dabei erstmal nur, dass diese Behandlungsform an dem jeweiligen Krankenhaus bisher nicht angeboten wurde) lässt sich im Vorfeld auf Knopfdruck ermitteln, ob sie kostendeckend erbracht werden kann oder nicht. Das bedeutet aber, dass die meisten Behandlungsverfahren überhaupt nicht erst eingeführt werden, solange das DRG-System keine adäquate Vergütung bereitstellt. Das NUB-Verfahren ist hier nur begrenzt eine Hilfe: Während Medikamente unabhängig von ihren Kosten und Nutzen praktisch immer schnell vom InEK als NUB bewilligt werden – sofern sie in Deutschland für die jeweilige Indikation zugelassen sind, sieht dies mit OP-Verfahren wesentlich schwieriger aus. Gerade für selten angewendete Verfahren ist es praktisch unmöglich, die Anforderung von 100 Fällen aus mindestens 3 Kalkulationshäusern in Deutschland innerhalb eines Jahres mit möglichst gleicher Kodierung und homogener Kostenerfassung zusammenzubekommen. Dies ist aber die Grundvoraussetzung für eine Berücksichtigung im DRG-System. Anders sieht es beim NUB-Verfahren aus. Hier ist jetzt eine deutlich erschwerte Begutachtung nach §137 h erforderlich. Diese scheuen aber die Hersteller von Medizinprodukten, da sie fürchten, überhaupt nur ein einziges Mal für dieses Verfahren zugelassen zu werden. Wenn dann die Datenlage schlecht ist, kann ein Verfahren, das vielleicht unter suboptimalen Bedingungen eingesetzt wurde, dauerhaft aus einer Vergütung im DRG-System ausgeschlossen werden. Dabei kann selbst bei optimaler Datenlage die adäquate Abbildung eines innovativen OP-Verfahrens blockiert werden, wie die roboter-assistierten Eingriffe zeigen. Die Krankenhäuser stehen aktuell unter einem so hohen ökonomischen Druck, dass sie praktisch nicht mehr in der Lage sind, Innovationen auf dem eigenen Rücken zu tragen. Dabei unterscheiden sich die Universitätskliniken nicht mehr von anderen Krankenhäusern.

Gerade die roboter-assistierte radikale Prostatektomie zeigt ein weiteres Problem

des G-DRG-Systems auf: Wir haben aktuell DRGs die auf etwa einem Drittel roboter-assistierter und etwa zwei Dritteln offen operierter radikaler Prostatektomien basieren. Entsprechend sind die Materialkosten für das Einmalmaterial über alle Fälle gemittelt. Das heißt, dass die Fälle, die mit Roboter operiert werden, nur etwa ein Drittel ihrer Kosten erstattet bekommen, während die Fälle, die ohne Roboter operiert werden, eine Erstattung für Material erhalten, das sie überhaupt nicht verbrauchen. Damit ergeben sich innerhalb der Urologie aber zwei exakt entgegengesetzte Interessenslagen: Die Kliniken, die mit dem Roboter operieren, fordern eine gesonderte Abbildung der roboter-assistierten Operationen so schnell wie möglich, da sie sich davon eine adäquate Erstattung des Einmalmaterials erhoffen. Die Kliniken, die offen oder laparoskopisch operieren, lehnen diese gesonderte Abbildung ausdrücklich ab, da diese zu einer deutlichen Abwertung des DRG-Erlöses für sie bedeuten würde. Diese Situation erklärt vielleicht auch, warum es keine einheitliche Forderung der Deutschen Gesellschaft für Urologie, die ja beide Seiten vertreten muss, in dieser Situation geben kann.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lassen diese Ausführungen erkennen, dass das DRG-System aufgrund seiner strukturellen Vorgaben nie geeignet sein kann, die Anforderungen der Kliniker an ein Abrechnungssystem zu erfüllen. Die meisten der Vorgaben liegen nicht innerhalb des Bereiches, den die Kliniken durch ihre Dokumentation und Kodierung selbst verändern können, sondern auf der Ebene der Gesetzgeber, bzw. der Verhandlungspartner im GBA. Selbst das InEK als ausführendes Organ ist an diese Vorgaben gebunden und ist auf externe Beschlüsse angewiesen. Die Hoffnung, aus dem DRG-System selbst heraus eine immer weitergehende Verbesserung der Vergütungssituation zu erzielen, hat sich bis heute so nicht realisieren lassen. ◀

Autor: Prof. Dr. Björn Volkmer, Klinik für Urologie, Klinikum Kassel, Mönchebergstr. 41-43, 34125 Kassel

Welche Risiken für günstigen und aggressiven Prostatakrebs bestehen für Männer mit Testosteron-Substitutionstherapie?

Die bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Registerstudie ergab keinen Zusammenhang zwischen dem Erhalt einer TRT und dem Prostatakrebsrisiko insgesamt. Ein frühzeitiger Risikostieg bei günstigem Prostatakrebs könnte einen Entdeckungsbias widerspiegeln. Für Männer mit >1 Jahr Testosteronausgleich war das Risiko für aggressiven Prostatakrebs deutlich reduziert.

Auch wenn verschiedene Metaanalysen bis in die jüngste Zeit hinein übereinstimmend kein erhöhtes Risiko für Männer mit Testosteronausgleich ermittelt haben, ist ein Kritikpunkt, dass manche der in die Analysen einbezogenen Studien eher geringe statistische Aussagekraft haben. Das zu vermeiden wurde das Risiko für Prostatakrebs im Zusammenhang mit Testosteronausgleich anhand bevölkerungsbasierter Daten aus dem nationalen schwedischen Prostatakrebs-Register überprüft. Als Grundlage diente folgende Hypothese: Sollte Testosteronausgleich das Prostatakrebsrisiko insgesamt erhöhen, stiege dieses mit der Dauer der Testosteron-Exposition an, und Patienten unter Testosteronausgleich hätten ein höheres Risiko für aggressiven Prostatakrebs (Loeb, et al. 2017):

Aus der Prostatakrebs-Datenbank wurden 38.570 diagnostizierte Fälle aus den Jahren von 2009 bis 2012 extrahiert und ihnen 192.838 altersangepasste Männern ohne Prostatakrebs gegenübergestellt. Für die vorliegende Studie wurde Prostatakrebs dichotom in zwei prognostische Kategorien „günstig“ (niedriges/intermediäres Risiko) und „aggressiv“ (hohes Risiko, fortgeschritten, lokale und Fernmetastasen) eingeteilt.

Von den 38.570 Patienten mit Prostatakrebs hatten 284 (1%) Rezepte

für Testosteron ausgestellt bekommen. Von den Kontrollen waren es 1.378 (1%). Mehrheitlich waren mehr als drei Rezepte Testosteron-Gel verschrieben worden.

In der multivariablen Analyse hatte der Expositionstatus der Männer mit Testosteron keinen Einfluss auf das Prostatakrebsrisiko (Odds Ratio [OR], 1,03; 95% KI, 0,90–1,17). Bei Prostatakrebs-Patienten, die eine Testosteron-Substitutionstherapie erhalten hatten, war das Risiko für Tumoren der günstigeren Risikokategorie erhöht (OR, 1,35; 95% KI, 1,16–1,56), während

das Risiko für aggressiven Krebs verringert war (OR, 0,50; 95% KI, 0,37–0,67). Analysen der Untergruppen nach Diagnosezeitpunkt zeigten erhöhtes Auftreten günstiger Tumorformen bereits im ersten Jahr der Testosteron-Anwendung. Die Verminderung aggressiver Prostatakarzinome ließ sich hingegen erst nach mehr als einjähriger Exposition mit Testosteron nachweisen.

Red. ◀

Loeb S, Folkvaljon Y, Damber J-E, et al. 2017. Testosterone replacement therapy and risk of favorable and aggressive prostate cancer. J Clin Oncol 35:1430-1436.

Männer im Alter unter 50 Jahre, die mit einem niedrigen Serum-Testosteronspiegel vorgestellt werden, haben eine signifikant verkürzte Lebenserwartung.

Serum-Testosteron beeinflusst Lebenserwartung jüngerer Männer

Für ältere Männer war wiederholt über einen Zusammenhang zwischen niedrigem Serum-Testosteron und erhöhtem Risiko für Gesamtmortalität berichtet worden. Nicht geklärt ist indes, ob niedrige Testosteronspiegel die primäre Ursache für lebensverkürzende Krankheiten sind. Sollte ein Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und verkürzter Lebenserwartung auch bei jüngeren Männern bestehen, deutete das darauf hin, dass Testosteronmangel ein frühes Ereignis in der pathogenen Verbindung zwischen Androgenmangel und Mortalität sein könnte (Bentmar Holgersson, et al. 2016):

Daten sämtlicher Testosteronbestimmungen an der Abteilung für Klinische Chemie der Skåne Universitätsklinik, Malmö, zwischen November 1987 und Dezember

1992 wurden mit dem Todesursachenregister mit Stand 2013 abgeglichen. Als Baseline wurde der Termin der ersten Blutabnahme definiert. Nach Ausschluss von Fällen mit Verdacht auf bestehende schwere Krankheiten zu Baseline verblieben 3.079 Männer. Die Einstufung der Personen als tot oder lebendig erfolgte am 31. Dezember 2013 oder einem früheren Zeitpunkt bei Emigration.

Für Männer mit der ersten Testosteron-Bestimmung im Alter <50 Jahren betrug das mediane Follow-Up 21 Jahre. In der älteren Gruppe waren es 16 Jahre. Für Männer im Alter von 20 bis 49 Jahren und einem Testosteronspiegel unterhalb der 10. Perzentile zu Baseline war das Sterberisiko

nach einen Follow-up von mehr als 20 Jahren nahezu verdoppelt (Abb.). Das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten war für diese Männer auf mehr als das Zweifache erhöht. Für Männer, die zu Baseline älter als 50 Jahre alt waren wurde keine signifikante Assoziation ermittelt.

Das Ergebnis ist ein Hinweis darauf, dass Testosteronmangel per se als Ursache einer Assoziation zwischen niedrigem Testosteron und erhöhtem Mortalitätsrisiko in Frage kommt.

Red. ◀

Bentmar Holgersson M, Landgren F, Rylander L, Lundberg Giwercman Y, 2017. Mortality is linked to low serum testosterone levels in younger and middle-aged men. Eur Urol 71: 991-992.

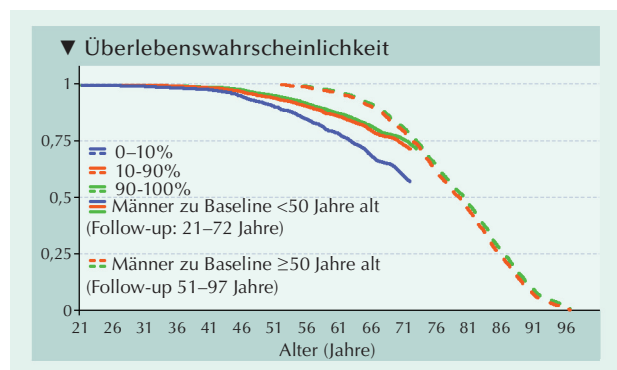


Abb.: Überleben in den Testosteron-Kategorien in Abhängigkeit vom Alter.

Anzeige

Kombinationseffekte der CAG- und GGN-Repeatlängen im Androgenrezeptor-Gen auf Fertilitätsparameter

Isolierte Effekte auf den Serum-Testosteronspiegel wurden bei keiner Variante der beiden Polymorphismen im Androgenrezeptor-Gen für sich nachgewiesen. Doch für bestimmte Allelkombinationen der CAG- und GGN-Repeats war der Serum-Testosteronspiegel wie auch die Spermienkonzentration moduliert.

Die essenzielle Bedeutung der Androgenrezeptor (AR)-Aktivität für die Sertoli- und Leydig-Zellen bei der Spermio-genese und bzw. Androgensynthese war ursprünglich anhand von Knockout-Experimenten mit Mäusen nachgewiesen worden. In der hierfür essenziellen Transaktivierungsdomäne des AR sind polymorphe (CAG)- und (GGN)-Repeats lokalisiert. Inwieweit die Länge jeder der beiden Triplet-Sequenzen für sich verschiedene Fertilitätsparameter und die Biosynthese reproduktiver Hormone beeinflusst, wurde nicht einheitlich bewertet. Andererseits liegen zu kombinatorischen Effekten kaum Daten vor. In einer baltischen Studie wurden unabhängige und kombinierte Einflüsse der Triplet-Repeatlängen im AR-Gen in einer einheitlichen Population junger Männer auf reproduktive Hormone sowie Hoden- und Spermienparameter analysiert.

Bei Männern (n = 974) im Alter von $20,1 \pm 2,1$ Jahren wurden die CAG- und GGN-Repeatlängen im AR-Gen bestimmt. Hierfür wurde ein Analysenmethode zur simultanen Amplifikation und Detektion beider Varianten der polymorphen Repeats entwickelt.

Die Verteilung der CAG-Repeats entsprach einer Gauß-Kurve mit dem Gipfel bei 22 bis 24 Wiederholungen

aneinandergereicher CAG-Triplets (48,9%). Die Serum FSH-Spiegel unterschieden sich bei Männern mit ≤ 21 CAG-Repeats und der Gruppe mit ≥ 25 CAG-Repeats signifikant (median 2,92 IU/l versus 2,53 IU/l; $p=0,014$). Bei den jungen Männern bestand kein mit der Verteilung der CAG-Repeats im Zusammenhang stehender Unterschied der Testosteronspiegel.

Bei 50,2% der Männer enthielt die GGN-Sequenz 23 GGN-Wiederholungen. Keine der (GGN)n-Längen (n=18 bis n= 27) war mit hormonellen oder testikulären Parametern signifikant assoziiert. Die Subgruppen junger Männer, deren GGN-Trakt ≤ 22 Repeats bzw. ≥ 24 Repeats aufwies, unterschieden sich deutlich in ihrer Samenqualität. Die Spermienkonzentration betrug bei den Männern mit längere Sequenzen median $60,2 \cdot 10^6/\text{ml}$ und bei den kürzeren Sequenzen median $68,4 \cdot 10^6/\text{ml}$. Die Mehrheit der Probanden mit $n=23$ lag mit einer Spermienkonzentration von $66,8 \cdot 10^6/\text{ml}$ in der Mitte. Kein weiterer Fertilitätsparameter war mit der GGN-Repeatlänge allein assoziiert.

Die Kombination der jeweils nach kurz, mittel und lang unterteilten CAG- und GGN-Repeatlängen ergab neun Subgruppen. Von diesen hatten die Männer mit langem, CAG- ($n \geq 25$) und langem GGN-Trakt ($n \geq 24$) median die niedrigste Spermienkonzentration (Abb. A) wie auch die niedrigste Gesamtspermienzahl pro Ejakulat (Abb. B). Die Kombination mit längstem CAG-Trakt und kürzestem GGN-Trakt stand deutlich mit erniedrigtem Gesamttestosteronspiegel im Zusammenhang (Abb. C). In dieser Subgruppe fanden sich auch erniedrigte LH-Spiegel (Abb. D). Red. ◀

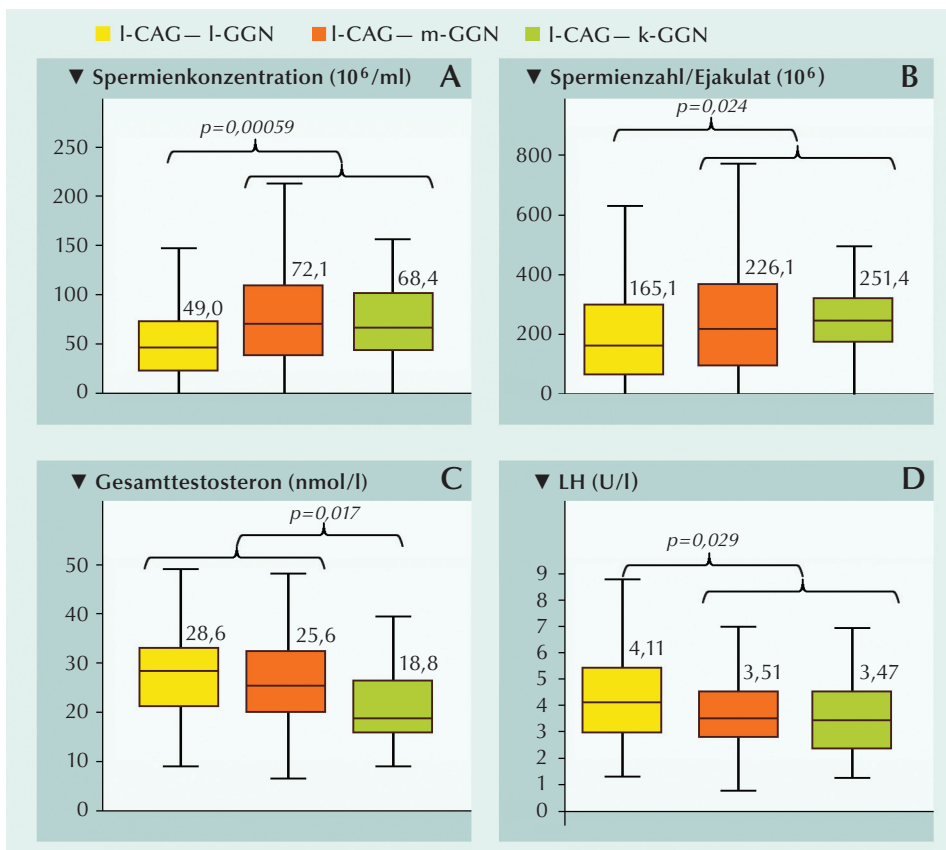


Abb.: Hormon- und Samenparameter bei jungen Männern einer baltischen Kohorte in Abhängigkeit von drei Kombinationen der CAG- und GGN-Repeat-Polymorphismen [(CAG)n, jeweils $n \geq 25$ kombiniert mit (I-GGN)n, $n \geq 24$; (m-GGN)n, $n=23$; und (k-GGN)n, $n \leq 22$].

Grigorova M, Punab M, Kahre T, et al. 2017. The number of CAG and GGN triplet repeats in the Androgen Receptor gene exerts combinatorial effect on hormonal and sperm parameters in young men. *Andrology* 5:495-504.

Gestörte Testosteron-Sekretion bei Männern mit und nach maligner Erkrankung

Bei Männern aller Altersstufen steht ein Testosteronmangel mit zugrunde liegenden Gesundheitsproblemen im Zusammenhang. Hierzu gehören Krebserkrankungen deren Auswirkungen auf die Testosteron-Sekretion sich im Akutstadium bis zu lebenslang nach erfolgreich überstandener Krankheit bemerkbar machen können. Dabei können die Krebserkrankung an sich wie auch die Krebstherapie die Androgenproduktion negativ beeinflussen und zu subklinischen oder klinisch manifestem Hypogonadismus führen. Insbesondere bei jungen Männern sollte der Testosteronspiegel nach Abschluss einer Krebsbehandlung in Abständen überprüft werden. Anhand einer Literaturstudie wurde die aktuelle Datenlage zu Testosteronmangel als Folge diverser Krebszenarien analysiert. Ferner diente ein Kollektiv mit unilateral orchiectomierten Hodenkrebs-Patienten zur Untersuchung von Hormonstörungen auf der hypophysär-gonadalen Achse (Wiechno, et al. 2017a, b):

Überlebende von Krebs im Kindesalter

Bei jungen Männer mit überstandener Krebserkrankung in der Kindheit besteht ein signifikant (5- bis 7-fach) erhöhtes Risiko für Hypogonadismus. In etwa 25% der Fälle finden sich bei Erreichen des frühen Erwachsenenalters charakteristischerweise niedrige Testosteronspiegel und/oder erhöhtes Luteinisierungshormon (LH). Der Mangel sollte frühzeitig diagnostiziert und durch Testosteronbehandlung ausgeglichen werden. Gegebenenfalls ist die Abstimmung mit der Familienplanung erforderlich.

Überlebende von Hodenkrebs

Nach der Behandlung von Hodenkrebs kommt es häufig zu Störungen der hormonellen Homöostase auf der

hypothalamisch-testikulären Achse. Als Indikator für für hormonelle Veränderungen ist LH besser als Testosteron geeignet. Wiederholt wurde über kompensierten Hypogonadismus berichtet, der sich sogar zehn Jahre nach beendeter Behandlung diagnostizieren lässt. Solch kompensiert beeinträchtigte Leydig-Zellfunktion wurde als Risikofaktor für Gesamt mortalität beschrieben.

Bei der Überwachung des Hormonstatus von Männern mit Hodenkrebs, die sich einer unilateralen Orchiectomie unterzogen, an drei Kontrollpunkten – (1) vor, (2) einen Monat nach und (3) ≥ 1 Jahr nach der Operation – sank der mediane Testosteronspiegel von 5,05 über 3,8 auf 3,6 ng/ml. Parallel dazu stieg die LH-Konzentration (Abb.). Im Kollektiv hatten 5%, 16% bzw. 17% einen Testosteronspiegel $< 2,31$ ng/ml.

Niedrige Testosteronspiegel bei Überlebenden von Hodenkrebs waren auch Thema auf dem ASCO-Kongress 2017 (Abu Zaid et al. 2017): In einem diesbezüglichen Patientenkollektiv war über ein Drittel der relativ jungen Männer hypogonadal. Das stand mit vermehrten kardiovaskulären Risikofaktoren, erektiler Dysfunktion und peripherer Neuropathie in Verbindung. Überlebende von Hodenkrebs sollten daher auf Hypogonadismus gescreent und symptomatische Patienten entsprechend mit Testosteron behandelt werden.

Anorexie-Kachexie-Syndrom

Eine beträchtliche Anzahl der Krebspatienten erleidet das Endstadium der Krankheit. Dabei steht Tumorkachexie signifikant mit Störungen des Androgenhaushalts im Zusammenhang. Aus den spärlichen Daten zur Testosteronsubstitution beim Anorexie-Kachexie-Syndrom gehen insbesondere Verbesserungen des Performance-Status und des Fatigue-Score hervor. *Red. ◀*

Bei männlichen Krebspatienten sind Störungen der Androgensekretion von der Krebsentität, dem Krankheitsstadium und den Behandlungsformen abhängig. Die Überlebensrate der Patienten mit Keimzelltumoren konnte mit radikalen Behandlungsmethoden deutlich gesteigert werden. Infolgedessen sind die jungen Männer vermehrt mit Spätkomplikationen wie Testosteronmangel konfrontiert. Für Patienten, die das Endstadium ihrer Krebserkrankung erleiden, ist Androgenmangel ein Bestandteil des Anorexie-Kachexie-Syndroms.

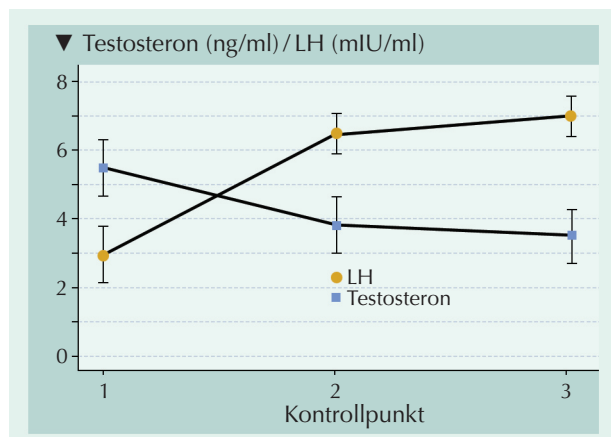


Abb.: Veränderungen der Testosteron- und der LH-Konzentration an den Kontrollpunkten (1) vor der Orchiectomie, (2) ein Monat danach und (3) zumindest ein Jahr postoperativ (Wiechno et al. 2017b).

Wiechno PJ, Poniatowska GM, Michalski W, et al. 2017a. Clinical significance of androgen secretion disorders in men with a malignancy. *Med Oncol* 34:123.

Wiechno PJ, Kowalska M, Kucharz J, et al. 2017b. Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor. *Med Oncol* 34:84.

Abu Zaid MI, Menendez AG, El Charif O, et al. 2017. Adverse health outcomes in relationship to hypogonadism (HG) after platinum-based chemotherapy: A multicenter study of North American testicular cancer survivors (TCS). *J Clin Oncol* DOI: 10.1200/JCO.2017.35.18

Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner

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

Patient gibt eine falsche Anschrift an und verschleiert seine Identität

Frage:

Eine Patientin ist zum vereinbarten Termin nicht erschienen. Die Rechnung für mehrere Beratungsgespräche wurde nicht bezahlt, und die Mahnung als Einschreiben mit Rückschein kam heute bei mir wieder an. Auf dem Brief stand der Vermerk „unbekannt verzogen“. Meine Nachfrage beim Einwohnermeldeamt des von ihr angegebenen Wohnortes ergab, dass die Person nie unter dieser Adresse gemeldet war. Ist der Tatbestand des Betruges erfüllt? Welche Möglichkeiten habe ich, ihre aktuelle Adresse herauszubekommen oder an mein ausstehendes Honorar (mehrere hundert Euro) zu kommen?

Antwort Dr. Stebner:

Ein Betrug nach §263 StGB (www.gesetze-im-internet.de) könnte vorliegen, und zwar in der Form des sog. Eingehungsbetruges.

Der Täter täuscht dabei über seine Zahlungsbereitschaft oder auch über seine Zahlungsfähigkeit. Es kommt leider immer wieder vor, dass Personen ein freizeithilfes Meldewesen ausnutzen und untertauchen. In großen Sachen werden dann auch schon einmal Detektive beauftragt, um Näheres herauszufinden. Oft hilft, manchmal nach längerer Zeit, auch das Internet weiter, wenn dort auf einmal die Person wieder auftaucht.

Ob die Person aber tatsächlich nicht mehr in dem Haushalt lebt, ist aber eine andere Frage, denn das Problem bei einem Einschreiben/Rückschein ist, dass oft die Sendung nicht angenommen wird und dann zurückgeht. Schuldner sind manchmal auch sehr erfinderisch und schreiben auf das Klingelschild und den Briefkasten einen falschen Namen. Manchmal hilft es weiter, vor Ort bei der angegebenen Adresse bei Nachbarn usw. nachzufragen.

Abmahnung vom Verband Sozialer Wettbewerb

Frage:

Gestern erhielt ich vom Verband Sozialer Wettbewerb eine Abmahnung für meine Website mit beigefügter Unterlassungserklärung. Diese umfasst insgesamt neun DIN A4-Seiten und betrifft eigentlich meinen gesamten Internetauftritt. Die Frist zur Unterschrift ist ganz kurz gesetzt. Ich möchte die Frage stellen, ob man denn überhaupt keine Diagnose- und Behandlungsform erklären darf oder darauf hinweisen kann, für welche Krankheiten z.B. ein Gerät (Bioresonanz oder Magnetfeld) eingesetzt wird.

Antwort Dr. Stebner:

Der VSW ist einer der Wettbewerbsverbände, die nach dem Unterlassungsklagengesetz (www.gesetze-im-internet.de) legitimiert sind, Wettbewerbsverstöße zu verfolgen. Dieses Gesetz, genauso wie das Heilmittelwerbegesetz (HWG), gehört zu den Verbraucherschutzgesetzen.

Ihre Werbung muss mit dem HWG und dem Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb (UWG) übereinstimmen. Die Anforderungen, die die Paragraphen setzen, sind teilweise streitig. Wirksamkeitsnachweise nach § 3 Abs. 1 HWG spielen immer wieder eine Rolle. Überwiegend werden wissenschaftliche (schulmedizinische) Wirksamkeitsnachweise verlangt für die Werbeaussagen. Es gibt auch andere Rechtsprechung, jedoch handelt es sich bei der Heilmittelwerbung um ein schwieriges Gebiet.

Dass kurze Fristen nach Abmahnung gesetzt werden, ist wettbewerbsrechtlich üblich und akzeptiert. Wird eine Unterlassungserklärung abgegeben, bezieht sich diese nicht nur auf den Anlass (die Internetwerbung), sondern auf sämtliche Werbung, also auch auf den Praxisflyer.

Ist eine Zusammenarbeit zwischen Arzt und Heilpraktiker möglich?

Frage:

Welche rechtlichen Fragen sind grundsätzlich zu beachten, wenn ein Arzt und ein Heilpraktiker für Psychotherapie zusammen in gemeinsamen Räumlichkeiten bzw. in einer Praxis tätig sein wollen? Unter welchen Voraussetzung ist dies möglich?

Antwort Dr. Stebner:

Ärzten ist nach der Berufsordnung der jeweiligen Ärztekammer eine Zusammenarbeit mit anderen Berufen nur in den genannten Fällen erlaubt. Heilpraktiker und Heilpraktiker mit Gebietsbeschränkung auf das Gebiet der Psychotherapie oder Physiotherapie gehören nicht zu den anerkannten Kooperationsberufen. Die Ärztekammern legen dies als Verbot für Berufsausübungsgemeinschaften (Gemeinschaftspraxis), aber auch schon für Praxisgemeinschaften aus. Der beteiligte Arzt müsste also bei Bekanntwerden der Zusammenarbeit mit berufsrechtlichen Ermittlungen der Ärztekammer bis hin zu



einem berufsgerichtlichen Verfahren (z.B. Heilberufsgericht für das Land Nordrhein-Westfalen in Münster) rechnen.

Website-Löschung bei Praxisauflösung

Frage:

Meine Praxis wird demnächst aufgelöst, woraus sich eine Frage ergibt: Darf ich zum selben Datum auch meine Homepage mit den Kontaktadressen löschen, oder besteht aus rechtlicher Sicht noch eine vorgeschriebene Zeitspanne, um für Patienten/Behörden erreichbar zu sein?

Antwort Dr. Stebner:

Sie werden Ihre freiberufliche Tätigkeit zu einem Stichtag beenden. Ihr Unternehmen „Arztpraxis“ ist dann liquidiert. Alles, was auf einen weiteren Geschäftsbetrieb hinweist, ist aufzugeben, dazu gehört auch die Website. Möglich ist allerdings, dass die Website fortgesetzt wird und Sie auf die Praxiseinstellung hinweisen. Wenn Sie mit einem Kollegen oder mehreren Kollegen vereinbart haben sollten, dass Ihre Patienten übernommen werden, können Sie auch darauf hinweisen.

Sie brauchen für Patienten auch für eine Übergangszeit keine Kommunikationsdaten öffentlich zur Verfügung zu stellen. Wichtig ist, dass Sie Ihre laufenden Behandlungsverhältnisse ordentlich beenden, wozu auch die Mitteilung an die gerade behandelten Patienten gehört, dass die Praxis eingestellt wird. Auch hier ist es rechtlich ohne Weiteres möglich, Empfehlungen von Kollegen für Weiterbehandlungen zu geben. Beachten Sie bitte, dass die Aufbewahrungsfristen für Ihre Dokumentationen unverändert weiterlaufen.

Muss der Patient die Kosten eines gegen ihn eingeleiteten Mahnverfahrens nach Säumnis tragen?

Frage:

Eine Privatpatientin bezahlt ihre Rechnung nicht. Die Rechnung wurde der Patientin auf dem Postweg zugestellt. In der ersten Erinnerungsmail nach Ablauf von 16 Tagen (zwei Wochen Zahlungsfrist nach Rechnungseingang) habe ich die Rech-

nung im Anhang beigefügt für den Fall, dass diese nicht zugestellt werden konnte. Diese Mail kam nicht zurück und hat die Patientin somit erreicht. Die zweite Erinnerungsmail schickte ich der Patientin nach weiteren zwei Wochen zu. Darin verwies ich auf die Einleitung eines Mahnverfahrens nach weiteren zwei Wochen. Unmittelbar nach dem Versenden der zweiten Erinnerungsmail rief ich die Patientin an und sprach auf ihre Mailbox. Es erfolgte kein Rückruf.

Werden die Kosten meiner einleitenden rechtlichen Schritte beim hiesigen Amtsgericht und alles Folgende von der Patientin getragen werden müssen, falls sie keinen Widerspruch gegen das Mahnverfahren einlegt?

Antwort Dr. Stebner:

Die Patientin befindet sich in Schuldnerverzug, sodass sie auch die Kosten der gerichtlichen Durchsetzung Ihrer berechtigten Forderung tragen muss. Dazu gehören die Kosten des gerichtlichen Mahnverfahrens. Sollte die Patientin Widerspruch einlegen, geht das Verfahren, nachdem Sie die zweite Hälfte der Gerichtskosten gezahlt haben, in das streitige Verfahren vor dem Amtsrichter über. Wird die Patientin zur Zahlung verurteilt, muss sie die gesamten Gerichtskosten tragen. Sie können bereits einen Rechtsanwalt mit dem Stellen des Antrags auf Erlass des Mahnbescheides beauftragen. Die Rechtsanwaltskosten hat die Patientin zu tragen.

Durchbrechung der Schweigepflicht, wenn der Patient eine Straftat offenbart?

Frage:

Eine Privatpatientin hat mir in der Behandlung geschildert, dass sie Marihuana verkauft und als Prostituierte arbeitet, um sich zu finanzieren. Sie plant, dies weiterhin zu tun, so dass ich davon ausgehe, dass sie weiterhin mit dem Verkauf von Marihuana eine Straftat begeht, die gegen das BtMG verstößt. Soweit ich weiß, ist die Prostitution nicht illegal. Bin ich verpflichtet, dies der Polizei zu melden? Ich habe das Gefühl, dass sie fortlaufend weiter dealen wird.



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

Antwort Dr. Stebner:

Sie haben völlig recht mit Ihrer Vermutung, dass „sexuelle Dienstleistungen“ außerhalb von Sperrgebieten und sonstigem behördlichen Untersagen rechtskonform sind. Zur Durchbrechung Ihrer Schweigepflicht bei geplanten Straftaten ist Folgendes festzustellen: Ein Arzt muss, wie jeder andere Bürger, die zuständigen Behörden (Staatsanwaltschaft, Polizeiwa- che) informieren, wenn er Kenntnis von einer konkret geplanten besonders schweren Straftat erlangt. Diese sog. Katalogtaten sind in § 138 StGB (www.gesetze-im-internet.de) aufgeführt. Dazu zählt z. B. Mord. Wenn nach Angaben des Patienten die Straftat bereits abgeschlossen ist, ist eine Offenlegung (Anzeige) nicht verpflichtend. Die Schweigepflicht geht vor. Zu beachten ist jedoch § 258 StGB (Strafvereitelung).

Wenn Sie „das Gefühl haben“, der Patient könnte ein in § 138 StGB genanntes Verbrechen wiederholen, handelt es sich nicht um eine konkret geplante Straftat. Abzuwägen ist dann eine Unterrichtung der Strafverfolgungsbehörde im Rahmen des rechtfertigenden Notstandes nach § 34 StGB. Ein bloßes Gefühl dürfte hier nicht ausreichend sein. Eine Anzeigepflicht würde dann entstehen, wenn Sie bestimmte Anhaltspunkte haben, z.B. der Patient berichtet, sich eine Tatwaffe besorgt zu haben. ◀

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

Therapieresistenz auf Antibiotika, Botox, Klingelhose und Cystektomie – wie therapiere ich chronische urologische Erkrankungen?

50-70 % der Patienten in urologischen Facharztpraxen zeigen Beschwerden, die durch psychosomatische Miktionsstörungen bedingt sind: nämlich rezidivierende Harnwegsinfekte, Chronisches Beckenschmerzsyndrom, somatoforme Überaktive Blase und Enuresis. Die meisten Betroffenen haben diverse Therapieversuche erlebt, die nicht indiziert, folglich frustan und eventuell gar von Komplikationen begleitet waren. Dadurch wurden die Somatisierung und die Symptomatik oftmals noch verstärkt.

Basis der Therapie: Der Patient als untrennbare Einheit von Soma und Psyche

Durch psychosoziale Belastung und Fehlen einer funktionalen, den Kon-

flikt lösenden Stressbewältigung entsteht fortgesetzt erhöhte psychische und muskuläre Anspannung. Bei Persistenz der Belastung und Mangel von Resilienz resultieren psychische Beeinträchtigungen und Störungen

der Körperfunktionen. Insbesondere bei psychischer Belastung durch problembehaftete, nicht tragfähige Beziehungen manifestieren sich typischerweise somatoforme Miktionsstörungen mit Spannungscharakter. So entwickeln sich eine Hyperaktivität des externen Sphinkters mit Miktionsaufschub und ggf. auch eine Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination oder das paroxysmale Relaxieren des Sphinkters mit physiologischer Miktions-Einleitung.

So sehr die urologische Symptomatik die Lebensqualität vordergründig beeinträchtigt und Verzweiflung bei den Betroffenen auslöst, so erfüllt sie dahinter doch wichtige Funktionen. Sie bewahrt den Patienten vor einer Überflutung von negativen Emotionen wie Angst, Wut, Trauer, Minderwertigkeitsgefühlen und Ohnmacht. Sie beinhaltet eine interaktionelle Funktionalität mit Erreichen von Schutz und Zuwendung durch krankheitsbedingten Rückzug, läßt auf diese Weise auch Beziehungen kontrollieren. Diese physische „Notfall-Reaktion“ ist naturgemäß dysfunktional und nicht kurativ ausgerichtet, d.h. sie hat nur eine Ventilfunktion und kann die psychische Überforderung nicht beseitigen. Folglich findet sich bei vielen Patienten mit chronischen urologischen Erkrankungen eine manifeste Angststörung, diese ist oftmals noch von einer Depression begleitet.

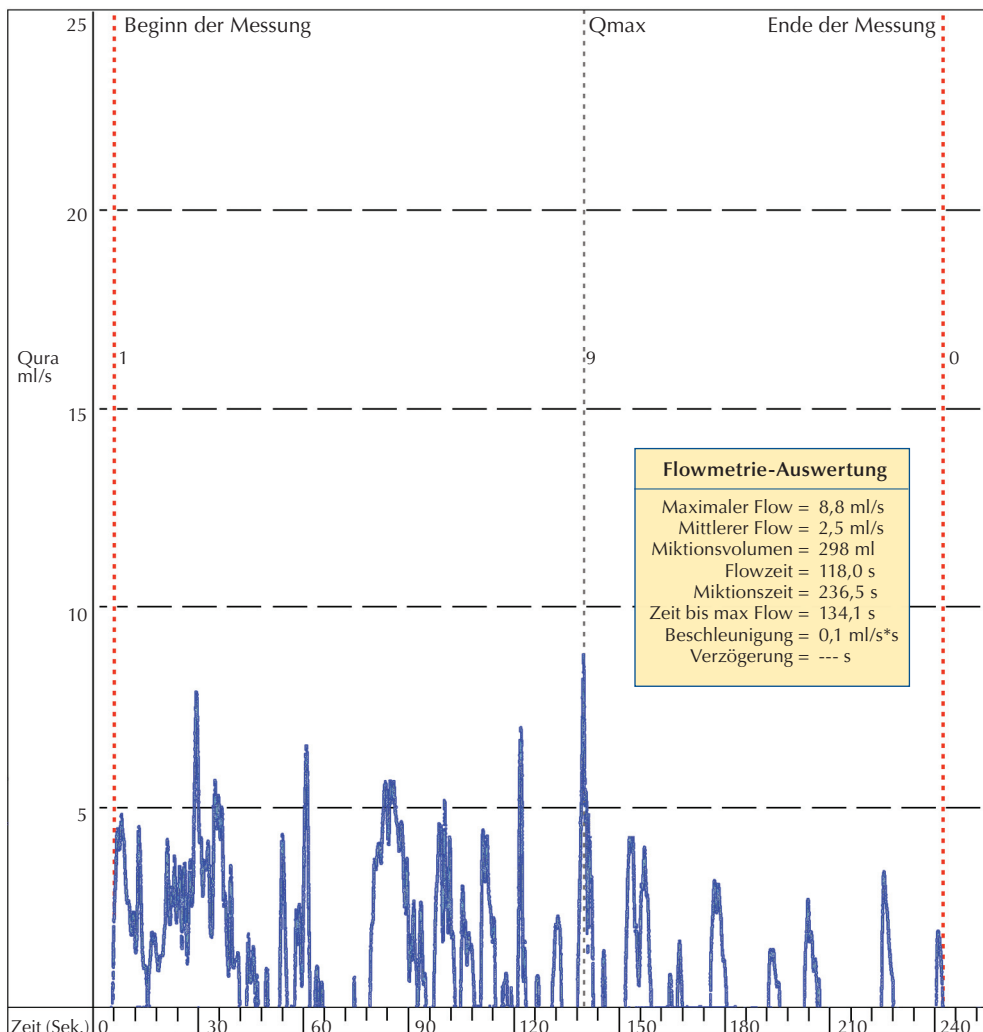


Abb.: Ist der Körperteil vom Bewußtsein abgespalten, folgt eine funktionelle Blasenentleerungsstörung, die ohne ärztliche Hilfe nicht korrigierbar ist (mit freundlicher Genehmigung von Dr. U. Hohenfellner).



Dr. med.
Ulrike Hohenfellner
(Heidelberg).

Therapie-Ziel: Beseitigung der defizitären Selbst-Wahrnehmung und Angst

Der auslösende psychosoziale Hintergrund ist ganz individuell und sehr vielfältig. Allen Patienten gemeinsam ist aber eine erworbene defizitäre Selbstwahrnehmung mit der habituellen Neigung, die Registrierung unangenehmer Gefühle, schlechter Behandlung durch andere und der Aufgabe ihrer Selbstwirksamkeit aus Angst zu unterdrücken. Aufgrund von Angst und Selbstunsicherheit, die durch negative Erfahrungen mit den Bezugspersonen entstanden sind. Dieses Abgespalten-Sein vom eigenen Selbst findet sich am Sphinkter somatisiert. Entsprechend sind trotz unversehrter Sensibilität unter sogar digitaler Anleitung die Wahrnehmung und willentliche Steuerung des Beckenbodens aufgrund einer zentralen, sogenannten sensomotorischen Amnesie aufgehoben. Der Körperteil ist vom Bewußtsein abgespalten, folglich ist die funktionelle Blasenentleerungsstörung ohne ärztliche Hilfe nicht korrigierbar (Abb.). Therapeutisch erfolgreich kann also nur ein Konzept sein, das sowohl den somatischen Befund der Sphinkter-Dysfunktion als auch die psychische Problematik berücksichtigt. Da Antibiotika, Botox, Klingelhose und Cystektomie weder das eine noch das andere leisten, wird deren

Ineffizienz in der Behandlung der chronischen urologischen Erkrankungen verständlich. Zielführend ist hier eine multimodale Beckenboden-Therapie wie z.B. PELVICFIT®, die ein körperorientiertes Training auf dem Boden der Progressiven Muskelrelaxation mit Schulung der Körperwahrnehmung und eine psychotherapeutische Begleitung miteinander vereint.

1. Therapie-Schritt: Die neuro-muskuläre Re-Edukation

Den Zugang zu einem Menschen findet man immer nur von außen über die schützende Oberfläche, das Soma. So steht am Beginn die neuro-muskuläre Re-Edukation, also die ärztlich kontrollierte Wiederherstellung der sensomotorischen Verbindung zwischen Gehirn und Beckenboden. Dem Patienten werden die willkürliche Ansteuerung und die kontrollierte Relaxation bzw. Kontraktion des externen Sphinkters sowie der die Kontinenz unterstützenden Hilfsmuskulatur des Beckenbodens beigebracht. Bewährt hat sich dafür ein körperorientiertes Training im Sinne der Mind-Body-Verfahren, das völlig anders als Physiotherapie und sozusagen doppeldeutig ist. D.h. der Patient erlernt nicht nur das Wiederfinden seines Körpergefühles sondern auch das Wiederfinden seines Selbst-Gefühles, seiner inneren Mitte und Balance, seiner (Bedeutungs-)Schwere und Bodenhaftung. Er erlernt so, seinem Körper und seinen Gefühlen wieder zu vertrauen und dadurch das Loslassen und Gelassenheit nicht nur am Beckenboden. In einer komplementär aufgebauten Arzt-Patienten-Beziehung findet man auf diese Art den Zugang zur Psyche.

2. Therapie-Schritt: Die Psycho-Edukation und kognitive Umstrukturierung

Der Versuch, sich in harten Zeiten an sich selbst Festhalten-Wollen und zumindest noch am eigenen Körper Autonomie-wahren-Wollen, findet sich in der Kontraktur am Sphinkter genauso somatisiert wie das sich aufgebende, erschöpfte Loslassen in der Enuresis, wenn überwältigt von Emotionen ein Standhalten nicht mehr möglich ist. Vom Vorliegen einer funktionellen Miktionsstörung darf man aber nicht auf einen spezifischen psychosomatischen Hintergrund schließen. Insbesondere die Verdachtsdiagnose eines ursächlichen sexuellen Mißbrauchs ist sehr zurückhaltend zu stellen. Der zweite Schritt der Therapie besteht also darin, den Zugang zur ursächlichen psychosozialen Belastung des Patienten zu finden, das innere Erleben des Patienten (das, was er noch nicht sagen kann) zu erfahren. Danach sind dem Patienten der erkannte Konflikt und das daraus resultierende krankheitsfördernde Verhaltensmuster verständlich und für ihn annehmbar zu machen. Abschließend versuchen Arzt und Patient dann gemeinsam, den Konflikt zu lösen bzw. das negativ verstärkende Verhalten und das Denken zu verändern, um dadurch die persönliche Integrität und psychische Balance wiederherzustellen. Essentieller Bestandteil ist auch hier wie in der Körperarbeit das Wiederfinden des Selbst, also das Erlernen von Selbst-Wahrnehmung, -Vertrauen und -Sicherheit. ◀

Autorin: Dr. med. Ulrike Hohenfellner
Fachärztin für Urologie und Psychotherapie
Vorsitzende des Arbeitskreises für Psychosomatische Urologie und Sexualmedizin der Deutschen Gesellschaft für Urologie
dr.hohenfellner@praxishohenfellner.com

Urothelkarzinom: Zulassungserweiterung für Pembrolizumab

Mit Pembrolizumab (Keytruda®) steht seit Kurzem eine innovative Therapieoption für zwei Indikationen bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom zur Verfügung: Als Monotherapie bei Patienten nach Versagen einer Platin-basierten Therapie sowie bei Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht in Frage kommt.

Keytruda ist in diesen Indikationen mit einer festen Dosis von 200 mg alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität zugelassen. Die Zulassung basiert auf den Daten aus zwei klinischen Studien, die in einem DGU-Symposium von Prof. Dr. J. Gschwend (München) vorgestellt wurden.

KEYNOTE-045-Studie: Verbessertes Gesamtüberleben nach Versagen einer Platin-haltigen Chemotherapie

Die Zulassung bei Patienten, die zuvor mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt worden waren, basiert auf einer überlegenen Gesamtüberlebenszeit von Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie

mit Prüferermessen (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin) (HR, 0,73 [95% CI: 0,59, 0,91], $p=0,002$), wie in der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-045 gezeigt wurde (Bellmunt J, et al. 2017).

Pembrolizumab zeichnete sich durch bessere Verträglichkeit als die Chemotherapie aus: Die Nebenwirkungsrate war mit 60,9% vs. 90,2% niedriger als in der Zytostatika-Gruppe. Schwere Komplikationen (Grad 3 bis 5) waren unter Pembrolizumab ebenfalls seltener (15,0% vs. 49,4%).

KEYNOTE-052-Studie: Erstlinientherapie bei Patienten, für die eine Cisplatin-Therapie nicht in Frage kam

Die Zulassung bei Patienten, die für eine Cisplatinhaltige Chemotherapie nicht in Frage kamen, basierte auf Daten aus der Phase-2-Studie KEYNOTE-052, die eine Gesamtansprechrate von 29% aufwies.

Fazit: Die Erweiterung des Therapiespektrums mit Pembrolizumab für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom stellt einen großen Fortschritt

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper aus der Reihe der Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

Pembrolizumab bindet an den Programmierter-Zelltod-Rezeptor 1 PD-1 (programmed cell death-1) auf aktivierten T-Lymphozyten.

Damit wird verhindert, dass PD-1 an seine auf Tumorzellen exprimierten Liganden PD-L1 und PD-L2 bindet und dadurch die T-Zell-Aktivität herunterreguliert wird.

Der Antikörper regt die T-Zell-Proliferation, die Zytokinbildung und die gegen das Urothelkarzinom gerichtete Immunantwort an.

Damit wird der Mechanismus außer Kraft gesetzt, mit dem der Körper eine T-Zellüberaktivierung verhindert.

dar. Patienten, für die eine Platin-haltige Chemotherapie nicht in Frage kommt oder bei denen diese nicht anschluss, hatten bislang nur begrenzte Therapiemöglichkeiten. Diesen Patienten steht nun die innovative immunonkologische Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab zur Verfügung, lautete das Fazit von Gschwend. *mk* ◀

Quelle: Symposium „Immunonkologische Therapie – auch für das Urothelkarzinom?“ am 22. September 2017 in Dresden. Veranstalter: MSD Sharp & Dohme GmbH.

mCRPC

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abirateron in der Erstlinientherapie

In der Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) werden heute überwiegend die neuen Antiandrogene wie Abirateronacetat (Zytiga®) oder Enzalutamid eingesetzt. Aber welche Substanz sollte als erste eingesetzt werden?

Vergleichbare Wirksamkeit

Es gibt zwar keine Head-to-Head-Studien aber ein Vergleich früherer Studien und klinische Erfahrungen sprechen für eine ähnliche Wirksamkeit von Abirateronacetat und Enzalutamid in dieser Indikation, berichtete Prof. Dr. Kurt Miller (Berlin) auf einer Pressekonferenz von Janssen-Cilag anlässlich des 69. DGU-Kongresses in Dresden.

In einer aktuellen prospektiven Phase-II-Studie, die erstmals die beiden antihormonellen Wirkstoffe direkt miteinander

vergleicht, gab es keine signifikanten Unterschiede [1]. Daher wird mit großem Interesse die nächste Auswertung dieser Studie erwartet, die ja darauf angelegt ist, den Therapiestart mit Abirateronacetat, gefolgt von Enzalutamid, und die umgekehrte Sequenz zu vergleichen [2]. Würden sich hier Unterschiede zeigen, könnte dies die Wahl der Erstlinientherapie des mCRPC beeinflussen, fasste Miller zusammen.

Unterschiede bei der Verträglichkeit

In einer weiteren Analyse dieser Studie wurden unter Enzalutamid ZNS-Nebenwirkungen sowie Fatigue beobachtet, während unter Abirateron das kardiovaskuläre Risiko erhöht war. Unterschiede in der Verträglichkeit zwischen den beiden Medikamenten könnten auch einen Einfluss auf die Therapieentscheidungen haben, betonte Prof. Dr. David Pfister (Köln)

in seinem Vortrag. Eine prospektive Analyse der Daten von 87 mCRPC-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte, dass die Therapie mit Abirateron auch bei dieser Patientengruppe sicher ist [3]. „Die Ergebnisse spiegeln unsere Erfahrungen aus dem Alltag wider: Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität, die gut eingestellt sind, lassen sich mit engmaschigeren Kontrollen im Alltag in der Regel gut mit Abirateronacetat behandeln“, fasste Pfister zusammen. ◀

Bericht: Malgorzata Klafke

[1] Chi KN, et al. 2017. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5002) & oral presentation

[2] Khalaf D, et al. 2017. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5036) & poster

[3] Prati V, et al. 2016. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr e16534).

Quelle: Fachpressekonferenz „Zytiga® in der Erstlinientherapie des mCRPC – aktuelle Daten und Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag“, anlässlich des des 69. DGU-Kongresses 2017, Dresden, 21. September 2017. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.



69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Die Nachsorge bei urologischen Tumoren

Nicht nur in der Therapie der urologischen Tumoren gibt es Herausforderungen und Veränderungen, sondern auch in der Nachsorge. Beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie war eine Sitzung der Nachsorge bei verschiedenen urologischen Tumoren gewidmet. Im Folgenden ein kurzer Überblick über diese wichtige Thematik.

Nachsorge beim Prostatakarzinom

Prof. Dr. Jan Fichtner, Johanniter Krankenhaus Oberhausen, brachte wichtige Gedanken zur Nachsorge beim Prostatakarzinom auf den Punkt. Es sei insbesondere der unterschiedliche Verlauf des PSA-Werts je nach Erkrankungsstadium und Therapie im Hinterkopf zu behalten, um das Problem der Überdiagnostik und Übertherapie anzugehen.

Nach radikaler Prostatektomie fällt der PSA innerhalb von 3-6 Wochen unter die Nachweisbarkeitsgrenze ab. Nach Strahlentherapie ist mit einem längeren Zeitraum bis zum PSA-Nadir zu rechnen und die Höhe des Nadirs selbst ist ein Prognosefaktor für den Verlauf der Erkrankung [1]. Als Grenzwert für die Definition des PSA-Rezidivs wird heute 0,2 ng/ml nach Prostatektomie angesetzt. Je nach Tumorstadium wird für einen unterschiedlich hohen Anteil der Patienten und zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt ein PSA-Rezidiv beobachtet [2]. Etwa 75% der Rezidive nach radikaler Prostatektomie treten innerhalb der ersten fünf Jahre auf. Entsprechend der Rückfallwahrscheinlichkeit werden in den deutschen S3-Leitlinien Nachsorge-Intervalle von drei Monaten für die ersten zwei Jahre nach Prostatektomie, von sechs Monaten 3-5 Jahre nach Prostatektomie und ab dem 6. Jahr die einmal jährliche Kontrolluntersuchung empfohlen.

Um den „natürlichen Verlauf“ der Erkrankung zu vertiefen, zitierte Fichtner eine Untersuchung mit 1.997 Prostata-

karzinompatienten, die einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden [2]. 82% der Patienten waren nach 15 Jahren metastasenfrem und 15% zeigten einen PSA-Anstieg. Die mediane Zeit vom PSA-Anstieg bis zur Metastasierung betrug ohne Behandlung acht Jahre, wobei die Zeit bis zum PSA-Progress, der Gleason Score und die PSA-Verdopplungszeit prädiktiv für die Wahrscheinlichkeit von und die Zeit bis zur Entwicklung von Metastasen waren. Hatten Patienten Metastasen entwickelt, so betrug die mediane Zeit bis zum Versterben weitere fünf Jahre. Hier zeigte sich die Dauer ab Prostatektomie bis zum Auftreten der Metastasen als prädiktiv für die Zeit bis zum krebisbedingten Tod.

Nach Radiatio wird in den neuen Definitionen der ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) ein PSA-Wert von 2 ng/ml oberhalb des Nadirs als PSA-Rezidiv benannt [3]. Zu beachten ist der PSA-Bounce nach Strahlentherapie, ein temporärer PSA-Anstieg $>0,1$ ng/ml, der kein Signal für ein Tumorrezidiv darstellt und daher vernachlässigt werden kann. Ein PSA-Bounce tritt bei etwa einem Drittel der Patienten innerhalb von drei Jahren nach Strahlentherapie auf und betrug in einer Untersuchung an 779 Prostatakarzinompatienten im Median 0,4 ng/ml (Spanne: 0,1-15,8 ng/ml) [4].

Kommt es zu einem PSA-Anstieg, stellt sich die Frage, ob es sich um ein Lokalrezidiv handelt, welches z.B. mit einer Salvage-Radiatio behandelt werden kann, oder ist es ein systemisches Rezidiv, welches einer systemischen Behandlung bedarf. Einen guten Hinweis gibt die PSA-Kinetik, insbesondere die PSA-Verdopplungszeit [5]. Ein später PSA-Anstieg, frühestens drei Jahre nach Operation, und eine PSA-Verdopplungszeit von über elf Monaten spricht eher für ein Lokalrezidiv, während ein früher PSA-Anstieg innerhalb von zwölf Monaten nach Prostatektomie und eine PSA-Ver-

dopplungszeit zwischen vier und sechs Monaten auf eine Fernmetastasierung hindeutet.

Die S3-Leitlinie empfiehlt bei asymptomatischen Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorgeuntersuchung, zudem eine Sonographie zur Erfassung von Restharn, Harnstau und Lymphozelen sowie die Bildgebung, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ableiten lässt. Eine Tastuntersuchung oder digitale rektale Untersuchung (DGU) ist aufgrund der Vernarbung des behandelten Gewebes nicht hilfreich und wird auch nicht empfohlen.

Nachsorge beim Nierenzellkarzinom

Prof. Dr. Christian Doehn, Uniklinikum Lübeck, kritisierte, dass die Nachsorge des Nierenzellkarzinoms weltweit nicht standardisiert ist. Die verschiedenen Leitlinien unterscheiden sich zum Teil erheblich und die deutsche S3-Leitlinie bilde aktuell den besten Ansatz, so Doehn. Fakten zur Nachsorge seien, dass Patienten mit höheren T-Stadien (T2-4 versus T1) in der Nachsorge häufiger untersucht werden sollten, wie auch in den ersten drei Jahren nach Therapie eine intensivere Nachfolge erfolgen sollte. Die jeweilige Therapie habe ebenfalls einen Einfluss auf die Art und Häufigkeit der Nachsorge.

Bildgebende Verfahren

Die Anamnese, klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen seien notwendig, jedoch für das Auffinden von Metastasen von untergeordneter Bedeutung. Hier werden als Goldstandard bildgebende Verfahren eingesetzt. Dabei sollte klar sein, welche Verfahren für die Detektion welcher Metastasen besser geeignet sind. Für Lungenmetastasen ist das CT beispielsweise besser geeignet als das MRT. Im Röntgen-Tho-



rax werden kleine Metastasen übersehen. Zur Detektion von Knochenmetastasen sollte die Knochenszintigraphie nur bei klinischem Verdacht eingesetzt werden. Hier werden mit dem MRT bessere Ergebnisse als mit dem CT erzielt. Für Lebermetastasen und Lymphknotenmetastasen sollte das CT dem MRT vorgezogen werden, für die Detektion von Hirnmetastasen das MRT dem CT.

Nachsorge beim Hodentumor

Die Nachsorge bei Hodentumoren befindet sich im Wandel, erklärte PD Dr. Julia Heinzlbecker, Universitätsklinikum des Saarlandes. Die Erkennung des Rezidivs sei das erste Ziel der Nachsorge und der Therapieerfolg dürfe nicht gefährdet werden. Es sollte die am wenigsten aggressive Therapie eingesetzt und die Strahlenexposition minimiert werden. Hinzu komme mehr und mehr auch das Erkennen von Langzeittoxizitäten.

Der überwiegende Teil der Hodentumor-Patienten wird im Stadium CS 1 diagnostiziert und das Nachsorgekollektiv sind Patienten unter Surveillance. In einer Untersuchung von 2.483 Hodentumor-Patienten traten bei etwa 13% der Patienten mit Seminom Rezidive auf und zwar überwiegend innerhalb von 2-3 Jahren [6]. Nach 3 Jahren wurden nur noch <1% der Rezidive beobachtet. Die Entdeckung eines Rezidivs erfolgte in 87% durch das CT und nur in 3% über Tumormarker.

Beim Nichtseminom zeigten sich bei den Kollektiven unter Beobachtung in zwei Untersuchungen Rezidive in 19%-31% der Fälle [6, 7]. Sie traten im Median nach 5 Monaten auf, wurden aber auch noch nach bis zu 25 Jahren gesehen. Auch beim Nichtseminom rezidierten die meisten der betroffenen Patienten innerhalb von 2-3 Jahren und nur noch ein kleiner Anteil von 1,6% nach 5 Jahren [7]. Die Entdeckung der Rezidive erfolgte bei einem Auftreten innerhalb von 6 Monaten häufiger durch Tumormarker (70%) als durch das CT (23%), wurde aber nach mehr als 25 Monaten in vergleichbarer Häufigkeit entdeckt (33% bzw. 46%).

Bei den Hodentumoren handelt es sich um eine seltene und gut heilbare Erkrankung, weswegen bei der Nachsorge darauf geachtet werden müsse, dass den Patienten nicht durch zu hohe Strahlenexposition Schaden zugefügt werde, bemerkte Heinzlbecker. In einer Untersuchung wurde die kumulative Strahlendosis bei 120 Hodentumor-Patienten unter Beobachtung erfasst [8]. Es wurden 1.410 Röntgenuntersuchungen vorgenommen und das CT war am häufigsten ein CT Thorax bis Becken. Dabei wurde die CED-Grenze von 75 mSv bei 77,5% der Patienten überschritten. Das lebenslange Risiko eines Zweitmalignoms wurde in einer weiteren Analyse durch das CT Abdomen bei 18-Jährigen um 1,9 und 40-Jährigen um 1,2% erhöht sowie bei zusätzlichem CT-Thorax um 2,6 bzw. 1,6% [9].

EAU-Leitlinie

In der aktuellen EAU-Leitlinie wird die Mindestempfehlung der Nachsorge für alle CS 1 Seminome, CS1 Nichtseminome unter Beobachtung und CS2/3-Hodentumore mit guter und mittlerer Prognose in kompletter Remission gegeben [10]. Patienten mit schlechter Prognose, ohne komplette Remission, sollen einer individuellen Nachsorge unterzogen werden.

Ein Röntgen-Thorax wird für Seminome CS 1 nicht mehr empfohlen, auch kein CT-Thorax. Zur Verminderung der Strahlenexposition soll nur ein CT-Abdomen durchgeführt werden, welches besser durch ein MRT ersetzt wird. Beim Nichtseminom CS 1 spielt das Röntgen-Thorax bei der Surveillance noch eine Rolle, um eine engmaschigere Kontrolle von Patienten mit lymphatischer/venöser Gefäßinvasion (LVI+) zu gewährleisten. Der Mehrwert ist allerdings fraglich, wie eine kürzlich publizierte Studie mit 1.447 Patienten zeigen konnte [11] und wird möglicherweise auch bei diesem Patientenkollektiv aus den Leitlinienempfehlungen verschwinden. Bei CS 2-3 Hodentumoren findet das Röntgen-Thorax noch einen Einsatz, aber nur bei Patienten mit pulmonalem Befall bei Diagnose.

Ein zentrales Thema der Nachsorge seien die Langzeittoxizitäten, so Heinzlbecker. Hier stehen u.a. Zweitmalignome, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, metabolisches Syndrom, Hypertonus, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörungen, Neuropathien und Hypogonadismus im Fokus der Untersuchungen. In der Nachsorge sollten klinische Untersuchungen und erweiterte Laborwerte über die fünf Jahre, in denen ein Rezidiv zu erwarten ist, hinaus durchgeführt werden [12]. Das Herausbringen einer S3-Leitlinie Hodentumor ist für Ende 2018 geplant. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: 69. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 20.-23. September 2017, Dresden

Referenzen

- [1] Crook A et al.: Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: Implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology* 1998; 51: 566-572
- [2] Pound CR et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-1597
- [3] Roach M et al.: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965-974
- [4] Critz FA et al.: Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1085-1089
- [5] Ward JF et al.: The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170: 1872-1876
- [6] Kollmannsberger C et al.: Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015; 33: 51-57
- [7] Daugaard G et al.: Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: Outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3817-3823
- [8] Sullivan CJ et al.: Radiation exposure from diagnostic imaging in young patients with testicular cancer. *Eur Radiol* 2015; 25: 1005-1013
- [9] Tarin TV et al.: Estimating the risk of cancer associated with imaging related radiation during surveillance for stage I testicular cancer using computerized tomography. *J Urol* 2009; 181: 627-632
- [10] Albers P et al.: EAU Guidelines Testicular Cancer 2017. <http://uroweb.org>
- [11] De La Pena H et al.: No longer any role for routine follow-up chest x-rays in men with stage I germ cell cancer. *Eur J Cancer* 2017; 84: 354-359
- [12] Hartmann M et al.: Nachsorge von Patienten mit Hodentumoren. *Urologe* 2011; 50: 830-835.

Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms Chemotherapie als wichtiger Bestandteil einer mCRPC-Therapie

Die Taxan-basierte Chemotherapie ist wichtiger Bestandteil der medikamentösen Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. Wann der individuell beste Zeitpunkt dafür ist, lässt sich anhand definierter Kriterien entscheiden. Keinesfalls sollte die Chemotherapie zu spät im Krankheitsverlauf eingesetzt werden, resümierten Experten anlässlich der diesjährigen 69. DGU-Jahrestagung in Dresden.

Die Experten verwiesen auf eine konsistente Datenlage, wonach die Taxan-basierte Chemotherapie die Prognose der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom sowohl im kastrationsresistenten als auch im hormonaiven Stadium verbessert, ohne dabei die Lebensqualität nachhaltig zu beeinträchtigen [1-3]. Die Zeiten als metastasierte Patienten eine rein endokrine Systemtherapie erhalten haben, seien vorbei, betonte Prof. Jan Roigas (Berlin). „Wir wissen um die intratumorale klonale sowie die histologische Heterogenität des metastasierten Prostatakarzinoms, weshalb wir heute multimodal mit individuell abgestimmten Therapiekonzepten unter Einschluss der Chemotherapie behandeln.“ Die Chemotherapie sollte nicht zu spät im Therapieverlauf eingesetzt werden, denn je fortgeschrittener die Therapielinie ist, umso unwahrscheinlicher sei der Einsatz einer lebensverlängernden Chemotherapie [4].

Kriterien für die Chemotherapie-Indikation

Kriterien für den Erstlinien- oder Zweitlinienseinsetz der Chemotherapie sind laut Roigas eine hohe Tumormast und viszerale Metastasen sowie tumorbedingte Beschwerden bzw. Schmerzen. Darüber hinaus seien bei asymptomatischen Patienten eine kurze PSA-Verdoppelungszeit und/oder ein initial hoher Gleason Score Kriterien für eine Chemotherapie-Indikation [5]. Der initial hohe Gleason Score deute auf ein entdifferenziertes Karzinom hin. Bei endokrin vorbehandelten Patienten ist zudem die kurze Ansprechdauer auf eine Androgendeprivationstherapie (ADT) ein Indiz für einen nicht bzw. wenig hormonsensiblen Tumor [6, 7]. Auch diese Patienten sollten primär eine Chemotherapie erhalten.

Mit regelmäßiger Bildgebung Resistenzen frühzeitig erkennen

Im kastrationsresistenten Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms (mCRPC) benötige etwa ein Drittel der Patienten aufgrund einer primären endokrinen Resistenz initial eine Chemotherapie, betonte Roigas. Nach Docetaxel-Versagen sei Cabazitaxel die Chemotherapie der Wahl [3]. Neben den primären Resistenzen spielten sekundäre Resistenzentwicklungen unter endokriner Therapie eine wichtige Rolle, ergänzte Prof. Axel Merseburger (Lübeck). Er wies unter anderem darauf hin, dass Androgenrezeptor(AR)-gerichtete Substanzen eine AR-unabhängige Progression begünstigen könnten [8]. Um Primärresistenzen zu erkennen, sei es europäischer Konsens [9] drei Monate nach Therapiebeginn eine Bildgebung durchzuführen. Bei Symptomatik und/oder klinischem/biochemischen Progress wird eine Bildgebung einmal pro Quartal empfohlen. Ein stabiler PSA-Wert unter endokriner Therapie sei kein Garant dafür, dass der Tumor nicht progredient ist [12]. Erstmals bestätigen zudem prospektive Daten der Phase-IV-Studie PLATO [13], dass zwischen den AR-gerichteten Substanzen Kreuzresistenzen bestehen, erläuterte Merseburger. Nach Versagen einer AR-gerichteten Therapie sollte daher auf die Chemotherapie gewechselt werden. Merseburger: „Die Sequenz zweier AR-gerichteter Substanzen ist nicht sinnvoll.“

mCRPC: Mit Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel effektiv behandeln

Taxane haben den Vorteil, AR-abhängige und AR-unabhängige Zellprozesse zu inhibieren [14, 15] und sie entwickeln keine Kreuzresistenz, betonte Roigas. Er erinnerte daran, dass Cabazitaxel speziell für die Situation nach Docetaxel-Versagen entwickelt und zugelassen wurde [3, 16]. In der Zulassungsstudie TROPIC [3] hatte Cabazitaxel nach Docetaxel-Versagen das relative Sterberisiko statistisch signifikant um 30 % gesenkt (HR 0,70; $p < 0,0001$), ohne die Lebensqualität der Patienten zu beeinträchtigen [17]. Tumorbedingte Schmerzen besserten sich bei gutem Ansprechen deutlich

[18]. Retrospektive Analysen untermauern die Effektivität der Taxan-Sequenz und deuten auf prognostische Vorteile hin: Im Median überlebten die Patienten unter der Taxan-Sequenz Doxetaxel gefolgt von Cabazitaxel und einer AR-gerichteten Therapie länger, als wenn sie zwischen beiden Taxantherapien eine AR-gerichtete Substanz erhalten [19, 20]. Eine effektive Option sieht Roigas bei gutem Ansprechen auch in der erneuten Cabazitaxel-Gabe (Cabazitaxel-Rechallenge). In einer auf dem diesjährigen ASCO vorgestellten Studie lebten die Patienten unter Cabazitaxel-Rechallenge in der 4. Linie im Median noch 13,4 Monate mit einem PFS von 7,8 Monaten [21].

Fazit: Mit Docetaxel und Cabazitaxel stehen zwei wirksame Chemotherapeutika für die Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms zur Verfügung. Nach Docetaxel-Versagen ist die Weiterbehandlung mit Cabazitaxel im kastrationsresistenten Stadium eine wirksame Option, um die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen. ◀

Quelle: Satellitensymposium „One fits all? – Patienten-individuelle Therapieentscheidungen beim mCRPC“ am 21. September 2017 im Rahmen des 69. DGU-Kongresses in Dresden. Veranstalter: Sanofi

Literatur:

- [1] Claire LV, et al. 2016. *Lancet Oncol* 2: 243-256.
- [2] Tannock IF, et al. 2004. *NEJM* 351: 1502-1512.
- [3] de Bono JS, et al. 2010. *Lancet* 376 (9747): 1147-1154.
- [4] Schnadig ID, et al. ASCO-GU, JCO 2013, 31 (suppl): #79.
- [5] Maroto P, et al. 2016. *Crit Rev Oncol Hematol* 100: 127-136.
- [6] Lorient Y, et al. 2015. *EJC* 51(14): 1946-1952.
- [7] Huillard O, et al. ASCO JCO 2013, 31: 5075a.
- [8] Small E, et al. ASCO JCO 2015, 33: 5003a.
- [9] Fitzpatrick JM, et al. 2014. *EJC* 50: 1617-2167.
- [10] Rathkopf D, Scher HJ. 2013. *The Cancer Journal* 19 (1): 43-49.
- [11] Bryce AH, et al. 2017. *Prostate Cancer Prostatic Diseases* 20 (2): 221-227.
- [12] Pezaro CJ, et al. 2014. *Eur Urol* 65: 270-273.
- [13] Attard G, et al. ASCO JCO 2017, 35: 5004a.
- [14] Jordan MA, et al. 2004. *Nat Rev Cancer* 4: 253-265.
- [15] Zhu ML, et al. 2010. *Cancer Res* 70: 7992-8002.
- [16] Mita AC, et al. 2009. *Clin Cancer Res* 15(2): 723-730.
- [17] Miller P, et al. ASCO JCO 2016, 34: 5004a.
- [18] Hofheinz R, et al. 2017. *BJU Int* 119(5): 731-740.
- [19] Maines F, et al. 2015. *Crit Rev Oncol Hematol* 96(3): 498-506.
- [20] Caffo O, et al. ASCO JCO 2017, 35: 5030a.
- [21] Thibault C, et al. ASCO JCO 2017, 35: 5033a.

SADE.CAB.17.10.3110



Nierenzellkarzinom

Therapieoptimierung durch App-assistiertes Tumorboard

„Nierenzellkarzinom im Dialog“ ist eine interaktive Wissens- und Weiterbildungsinitiative der Novartis Oncology, mit der behandelnde Ärzte produktunabhängig und basierend auf dem aktuellen Kenntnis- und Wissensstand mit praxisrelevanten Informationen im klinischen Alltag unterstützt werden. Die App „Nierenzellkarzinom Transparent“ ist ein Tool innerhalb der Initiative. Wie angewendet werden kann, zeigten Experten im Rahmen des DGU-Kongresses 2017.

Bestechend an der App „Nierenkarzinom Transparent“ ist die einfache und übersichtliche Gestaltung. Über die Reiter Diagnose, Therapiealgorithmus, Therapiemanagement, zugelassene Substanzen, Wechselwirkungen, Leitlinien, Nachsorge und Tools & Services kann schnell und gezielt auf dem eigenen Handy auf die benötigte Information zugegriffen werden. Innerhalb der Reiter wird unkompliziert weiterverwiesen auf das der jeweiligen Situation zugeschnittene Wissen. Beispielsweise finden sich unter dem Oberbegriff

„Therapiealgorithmus“ die Unterpunkte OP-Indikation, Progress/Rezidiv – Metastasierung, Erstlinie, Zweitlinie und Drittlinie, so dass man direkt zur entsprechenden Fragestellung gelangt.

Therapieentscheidung unterstützen, Therapie optimieren

Dr. Friedrich Overkamp, OncoConsult Hamburg GmbH, und PD Dr. Peter J. Goebell (Erlangen), führten in einer konzipierten Fall-Diskussion durch die vielfältigen Möglichkeiten der App. Welche Therapien der dargestellte Patient am Ende erhalten hätte, wurde in dem Tumorboard der Novartis-Veranstaltung durchaus unterschiedlich diskutiert. Die Therapieentscheidung kann und soll die App dem Behandler nicht abnehmen. Die App erlaubt aber einen schnellen Zugriff auf Informationen zu Diagnose und Behandlung, basierend auf fünf nationalen und internationalen Leitlinien, die von einem Expertenteam kontinuierlich aktualisiert werden. Die In-

formationen werden auch als Mindmaps dargestellt, die auf einen Blick die wichtigsten Informationen zu den Substanzen, z.B. Dosierungsangaben und Einnahmemodalitäten, erlauben. Zusätzliche Details, wie Wirksamkeitsdaten, Sicherheitsprofil oder Wechselwirkungen können unkompliziert aufgerufen werden. Zudem finden sich hilfreiche Extras wie diverse Rechner, Modelle, Scores und Indizes im Servicebereich. Schließlich gibt es auch die Möglichkeit, individuelle Nachsorgepläne für Patienten auszudrucken. Am Ende steht das Ziel, die Behandlung von RCC-Patienten zu optimieren, so das Fazit der Experten.

Als Web-Version ist die App unter www.nierenzellkarzinom.info verfügbar. Kostenlose Downloads sind über Google Play und den App Store von iTunes möglich und funktionieren nach dem Download auch offline. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Novartis Oncology Satellitensymposium „Workshop Nierenzellkarzinom Transparent: App-Assistierte Tumorkonferenz“, im Rahmen des 69. DGU-Kongresses am 21. September 2017 in Dresden

Ergebnisse aus 22 urologischen Praxen in Deutschland

Blasenkrebs-Schnelltest leistungsfähig in der täglichen Routine

Mit einem quantitativ messbaren Blasenkrebs-Schnelltest lassen sich Rezidive des Harnblasenkarzinoms reproduzierbar und unabhängig vom Untersucher in der niedergelassenen Praxis nachweisen. Die genaue Messung des Markers ist der visuellen Ablesung überlegen.

Auf dem 44. Kongress der Internationalen Gesellschaft für Onkologie und Biomarker (ISOBM) in Rio de Janeiro wurden die Zwischenergebnisse einer Untersuchung des quantitativen Blasenkrebs-Schnelltests UBC Rapid in 22 urologischen Praxen in Deutschland vorgestellt. In dieser Untersuchung wurden bisher 1.243 Urinproben von Patienten getestet, die sich wegen eines Harnblasenkarzinoms zur Nachuntersuchung in der Praxis einfanden.

Quantitative Messung

Der UBC Rapid Test zeigte eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 76 %, wenn das Ergebnis mit dem concile® Q100 Reader gemessen wurde (cut-off Wert 10 µg/l). Bei Werten über 30 µg/l stieg die Spezifität auf >90 %. Der negative Vorhersagewert für den Ausschluss eines Rezidivs betrug 96 %.

Die quantitative Messung zeigte sich hinsichtlich der Leistungsfähigkeit der visuellen Ablesung als ja/nein-Test überlegen. Zudem bietet die Auswertung mit einem Messgerät Ergebnisse, die reproduzierbar und unabhängig vom Untersucher sind.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der UBC Rapid Test erstmals in urolo-

gischen Praxen evaluiert. Die Leistungsfähigkeit des quantitativen Schnelltests in der täglichen Routine war ebenso gut wie in mehreren Studien an Universitätskliniken in Deutschland und Österreich [2,3,4].

Die Evaluation des Blasenkrebs-Schnelltests in den urologischen Praxen wird aufgrund der vielversprechenden Zwischenergebnisse derzeit weitergeführt. ◀

Quelle: concile GmbH

[1] Geiges G, Oehr P and 22 German Urological Practice Facilities. ISOBM Rio de Janeiro, Brazil, Sep 7-10, 2017

[2] Ritter R, et al. 2014. Urol Oncol 32(3): 337-344

[3] Lüdecke G, et al. 2014. SIU Glasgow, Scotland; October 12-15, 2014

[4] Pichler R, et al. 2017. Int J Med Sci 14(9):811-819.

Atezolizumab: Neue Therapieoption bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom

Atezolizumab ist eine neue Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (mUC). Die Marktzulassung unter dem Namen Tecentriq® erfolgte bereits Ende September 2017.

Atezolizumab ist ein modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1(IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der Rezeptoren PD-1 und B7.1 führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben und die antitumorale Immunantwort reaktiviert, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird.

Fortschritt in der mUC-Therapie

Fast 30 Jahre blieben nennenswerte medikamentöse Fortschritte beim mUC aus. Jetzt gibt es dank der Krebsimmuntherapie eine Hoffnung für Betroffene, berichtete Prof. Axel Merseburger (Lübeck) auf einer Pressekonferenz der

Roche Pharma in Frankfurt. Wie Studiendaten belegen, führte bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom die Behandlung mit Tecentriq nachweislich zu einer Tumorverkleinerung. In der Zulassungsstudie IMvigor210 sprachen 23% der Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet waren, auf die First-Line-Therapie mit Atezolizumab an. Bei rund 70% dieser Patienten hielt das Ansprechen nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten an. Sie erreichten insgesamt ein medianes Gesamtüberleben von 15,9 Monaten vs. 9,3 Monate unter Chemotherapie mit Gemcitabin/Carboplatin. Bei mit Platin-vorbehandelten Patienten lag die objektive Ansprechrates bei 20%. Auch bei diesen Patienten hielt das Ansprechen langfristig an: So profitierten 65% der Patienten, bei denen ein Ansprechen registriert wurde, nach einem medianen Follow-up von 21 Monaten weiter von der Behandlung mit dem Checkpoint-Inhibitor.

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse Grad 3/4 traten bei 16% bzw. 18% der Patienten auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei nur 7% bzw. 5% der Patienten beobachtet. Es traten vorwiegend Pneumonien, Leberwerterhöhungen, Hautausschlag und Dyspnoe auf. Die Daten der Phase-III-Studie IMvigor211 sind konsistent mit jenen aus IMvigor210 und belegen zugleich die bessere Verträglichkeit von Tecentriq (20%) im Vergleich zur Chemotherapie (43%).

Fazit: Der Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab stärkt die eigene Immunabwehr gegen Tumore und erzielt damit bessere Ergebnisse als eine konventionelle Chemotherapie. Ein Vorteil für die klinische Praxis könnte sein, dass die Patienten unabhängig vom PD-L1-Status von Atezolizumab profitieren. ◀

Bericht: Malgorzata Klafke

Quelle: Launch-Pressekonferenz "Zulassung für Tecentriq® – Die nächste Generation der Krebsimmuntherapie" am 4.10.2017 in Frankfurt a.M. Veranstalter: Roche Pharma AG

urologen.info

15. Jahrgang 2017

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Dr. med. Jörn H. Witt

Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler

Chefredakteur (v.i.S.d.P.)

S. Brandis (sb)

Malgorzata Klafke (mk)

Dr. (PhD) Nadja Klafke (nk)

Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer

PD Dr. med. Andreas Eisenhardt

PD Dr. med. Tobias Jäger

Dr. Renate Leinmüller (le)

Dr. Rolf Manz (rm)

Dr. med. Thomas Stadler

Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG

Amselstr. 18

45472 Mülheim a.d. Ruhr

Tel.: (0208) 3056-166

Fax: (0208) 3056-167

IT-Technik:

D. Machein

www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky

Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre

Prof. Dr. med. Christian Doehn

Prof. Dr. med. Armin Heufelder

Dr. med. Ulrike Hohenfellner

Prof. Dr. med. Theodor Klotz

Prof. Dr. iur. Matthias Krüger

PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt

Dr. med. Stefan Machtens

Prof. Dr. med. Detlef Rohde

Prof. Dr. med. Tim Schneider

PD Dr. med. Markus Schenck

Prof. Dr. med. Frank Sommer

Prof. Dr. med. Herbert Sperling

Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer

Dr. med. Jörn H. Witt

PD Dr. med. Vahudin Zuger

Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2017

Druck:

Walter Perspectives GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)

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

für Studenten Euro 45,-

Einzelheft: Euro 15,-

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

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

Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige