

Umschlagklappe

Umschlagklappe

urologen.info

Ausgabe 2 • April 2018 • 16. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

„Liquid Biopsy“ beim PCa
Präzisionsonkologie und
zirkulierende Tumorzellen

Blasenkrebs

Potenzielle Marker
für erfolgreiche
PD-1/PD-L1-Blockade

Prophylaxe venöser
Thromboembolien nach
radikaler Zystektomie

Andrologie

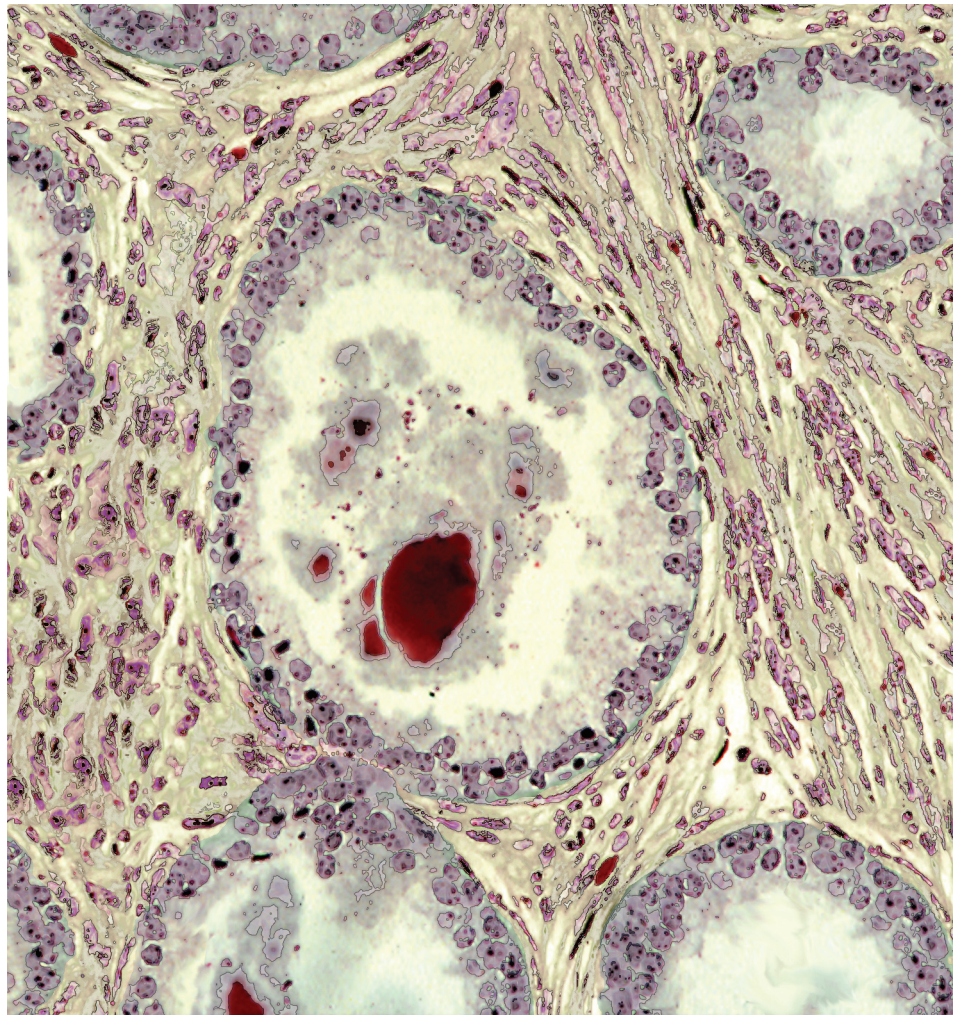
Spermatozoen und der
Wettlauf zur Eizelle

Urologie

Nykturie und
nächtliche Polyurie

Mit Recht an Ihrer Seite

Rechtsfragen



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

Anzeige

URO-ONKOLOGIE

34-46 „Liquid Biopsy“ beim Prostatakrebs (II)

Präzisionsonkologie mithilfe
zirkulierender Tumorzellen?

Metastasiertes Urothelkarzinom (mUC)

Potentielle Marker für Aussicht auf erfolgreiche
PD-1/PD-L1-Blockade

Blasenkarzinom

Prophylaxe venöser Thromboembolien nach
radikaler Zystektomie

Urothelkarzinom des oberen Harntrakts

Generelles Screening nach dem Lynch-Syndrom

Nicht muskelinvasives Blasenkarzinom

Rezidivprophylaxe durch Androgenentzug?

Nicht muskelinvasives Blasenkarzinom

Sind toxisitätsbedingte Abbrüche der BCG-Erhaltungstherapie
mit Alter assoziiert?

Androgentherapie bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Antitumoröse Effekte supraphysiologischer Testosteronspiegel

Prostatakrebs

Schlechte Prognose bei Männern mit Diabetes

UROLOGIE

48-52 Nykturie und nächtliche Polyurie – ein häufig unterschätztes, aber gut zu behandelndes Problem

Erste Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der
Interstitiellen Zystitis

ANDROLOGIE

- 47-48** Spermatozoen und der Wettlauf zur Eizelle:
Auf die Verlierer wartet der programmierte Zelltod

Kongressberichte

- 54-59** Prostatakarzinom
Zahlreiche Optionen des Arztes – auch bei Lymphknotenmetastasen

Nierenzellkarzinom
Zukünftige Anforderung: Großer genetischer Heterogenität gerecht werden

Kritisches Hinterfragen von Studien gefordert

Mit Recht an Ihrer Seite

- 60-61** Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner
- Zwei Rechnungen für eine Leistung?
 - Meine neu entwickelte Therapie: Was ist rechtlich zu tun?
 - Ist der Ortsname in der Domain erlaubt?
 - Zahlungsunwillige Privatpatienten
 - Copyright auf Portraitfotos für meine Praxis

Pharmaforum / Meldungen / Impressum

- 62-65** Metastasiertes Nierenzellkarzinom
CABOSUN: Erstlinien-Therapie mit Cabozantinib versus Standard

Immuntherapien beim Urothelkarzinom
IQWiG plädiert für direkte Vergleichsstudie

Mit Sonderfärbung bessere Sensitivität der Urinzytologie

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom
Atezolizumab: First-Line-Therapie für Cisplatin-ungeeignete oder Platin-vorbehandelte Patienten

Bei niedrigen Testosteronwerten gezielt nach Erkrankungen fahnden

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
Avelumab in Kombination mit Axitinib

Impressum

Anzeige

„Liquid Biopsy“ beim Prostatakrebs (II)

Präzisionsonkologie mithilfe zirkulierender Tumorzellen?

Fortschritte bei der Isolierung zirkulierender Tumorzellen (CTC) aus dem peripheren Blut von Krebspatienten und die Möglichkeit des genomischen Profilings einzelner Zellen haben in jüngerer Zeit zu verstärktem Interesse an CTC als Biomarker geführt. Mit ihnen steht Probenmaterial für die onkologische Präzisionsmedizin zur Verfügung, das sämtliche individuellen Tumormerkmale repräsentiert und deutlich leichter zugänglich ist als Metastasengewebe. Im letzten Jahrzehnt wurden auch Anwendungsmöglichkeiten der CTC beim Prostatakarzinom erforscht. Zunächst hat sich die Quantifizierung der CTC im Blut bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) in mehrfacher Hinsicht als prognostisch wertvoll erwiesen. Gegenwärtig gehen die Bestrebungen aber dahin, den CTC weitergehende Informationen zu „entlocken“, anhand derer sich personalisierte, zielgerichtete Therapiestrategien orientieren können [1–3].

Ins periphere Blut übergetretene Tumorzellen entstammen entweder dem Primärtumor oder bereits abgesiedelten metastatischen Herden. Die Loslösung von Epithelzellen aus ihrem Zellverband bedingt deren tiefgreifende strukturelle und molekulare Umwandlung. Das ist das Werk eines zellulären Transdifferenzierungsprogramms (epithelial-mesenchymale Transition), durch das die Tumorzellen in einen Phänotyp mit erhöhtem Migrations- und Invasionspotenzial übergehen. Zudem erleichtert dieser Prozess die Infiltration von Blutgefäßen mit dem Übergang zu frei zirkulierenden Tumorzellen. Ferner sichert die Transdifferenzierung einer CTC-Subpopulation das Überleben im Blutkreislauf. Denn normalerweise unterliegen Epithelzellen, die den Kontakt zur extrazellulären Matrix verloren haben, einer Form des programmierten Zelltodes, der als Anoikis (altgriechisch: heimatlos) bezeichnet wird. Ohne Anbindung

an die extrazelluläre Matrix ermöglichen Änderungen des Stoffwechselmusters und Widerstandsfähigkeit gegenüber Anoikis aggressiven Krebszellen in der Zirkulation das Überleben und damit die Metastasenbildung. Molekulare Grundlagen der Anoikis-Resistenz, die aggressiven Prostatakrebszellen das Überleben in der Zirkulation und damit überhaupt erst die Absiedlung in entfernten Organen ermöglicht, sind noch unzureichend erforscht [4]. Von der Identifizierung therapeutischer Ziele im Anoikis-Resistenzmechanismus verspricht man sich Angriffspunkte, um die Metastasierungskaskade auf Ebene der CTC aufhalten zu können.

Es ist davon auszugehen, dass es bereits in einem frühen Stadium der Krebsentstehung zur Absiedelung von Tumorzellen kommt. In einigen Studien wurden im peripheren Blut von Patienten mit klinisch lokalisiertem (nicht metastasiertem) Prostatakrebs denn auch CTC in zumeist

sehr geringer Zahl nachgewiesen. Allerdings konnte ihnen keine prognostische Signifikanz beigemessen werden. Auch zwischen der CTC-Zahl und den klinischen Ergebnissen ließ sich keine eindeutige Korrelation herstellen. Andererseits knüpft sich an verbesserte Verfahren zur Detektion von CTC die Erwartung, dass damit ein Biomarker für Minimal Residual Disease bei der Nachbeobachtung von Prostatakrebs-Patienten verbunden ist.

Nachweis und klinische Bedeutung von CTC bei lokalisiertem Prostatakrebs

Die Isolierung, Quantifizierung und Charakterisierung von CTC bei Prostatakrebs-Patienten konzentrierte sich im Wesentlichen auf fortgeschrittene/metastasierte Krankheitsstadien. Andererseits fehlte es nicht an Bestrebungen, auch bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen klinische ver-

Anzeige

wertbare Informationen aus CTC zu gewinnen. Einschlägige Studien waren auf die Bewertung eines durch CTC-Nachweis gegenüber klassischen klinisch-pathologischen Parametern vermehrten Nutzens fokussiert.

Bei Patienten mit lokalisertem Prostatakrebs wurden CTC – wie nicht anders zu erwarten – seltener und in geringerer Zahl als bei metastasierter Krankheit isoliert. Das trifft insbesondere auf Untersuchungen mit dem CellSearch®-System zu, da diesem Tumorzellen entgehen, die im Prozess der epithelial-mesenchymalen Transition zunehmend EpCAM-negativ werden.

Keine Korrelation der mit dem CellSearch®-System ermittelten CTC-Zahl und anderen klinischen Parametern [1].

Davis et al. (2008) isolierten bei 21% von 97 Patienten mit lokalisertem Prostatakrebs CTC in geringer Zahl aus Blutproben, die vor der radikalen Prostatektomie sowie 2, 3 und 6 Wochen postoperativ entnommen worden waren. Sechs Wochen nach der radikalen Prostatektomie wurden CTC in den Proben von 16% der zu Baseline CTC-positiven und 11% der zu Baseline CTC-negativen Männer vorgefunden ($p=0,51$). Bemerkenswerterweise fanden sich auch CTC bei fünf von 25 zur Kontrolle herangezogenen Männern mit erhöhtem PSA, die trotz extendierter Prostatabiopsie mit keiner Tumordiagnose konfrontiert waren. Zu Baseline hatten nur 3,1% der Krebspatienten und 8% der Kontrollen ≥ 3 CTC in 22,5 ml Blut. Zwischen der CTC-Zahl und herkömmlichen Prognosefaktoren bestand keine Korrelation [5].

Meyer et al. (2016) isolierten bei 17 von 152 Patienten mit klinisch lokalisertem Prostatakrebs (11%) aus Blutproben vom Vortag der radikalen Prostatektomie mit dem CellSearch®-System median 1 CTC/7,5 ml Blut. Beim Staging resultier-

ten dann 62,5% pT2-, 26,3% pT3a- und 11,2% pT3b-Tumoren. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen CTC-Positivität und PSA-Spiegel, pT-Stadium oder Gleason-Score. Auch hinsichtlich der 4-Jahresrate an biochemischer Rezidivfreiheit wurde kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne CTC im Blut registriert ($p=0,7$) [6].

Thalgott et al. (2015) ermittelten mit dem CellSearch®-System CTC im Blut bei 20 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Prostatakrebs auf gleichem Niveau wie bei 15 gesunden Kontrollen ($p=0,66$) [7].

Mit einem neuen mikrofluidischen Ratschenmechanismus entdeckten Todenhöfer et al. (2016) CTC bei 25 von 50 Patienten mit lokalisertem Prostatakarzinom. Ihre Anzahl betrug median 9 in 2 ml Blut (Bereich: 1–417). Die CTC-Detektionsrate war deutlich höher als die in Studien, die mit dem CellSearch®-System durchgeführt worden waren. Die Autoren führen ihre erhöhte EpCAM-Positivität darauf zurück, dass die Zelladhäsionsmoleküle mit Immunfluoreszenzmikroskopie auch bei geringer Expressionsstärke sichtbar werden, während sie der Erfassung mit immunomagnetischer Zellseparation entgehen [8].

Mit verbessertem CTC-Nachweis zum Biomarker für minimale Resterkrankung [9]: Um bei Patienten mit nicht-metastasiertem Hochrisiko-Prostatakrebs eine erhöhte Sensitivität des CTC-Nachweises zu erreichen, kombinierten Kuske et al. (2016) drei methodisch differierende CTC-Assays: CellSearch®, GILUPI CellCollector® und EPISPOT. Damit ließ sich bei 86 Patienten mit nicht metastasiertem Hochrisiko-Prostatakrebs (37 Patienten Tc1, 45 T2) eine hohe Inzidenz an CTC nachweisen. Hierdurch erlangen CTC-basierte Flüssigbiopsien die Fähigkeit, in diesem Patientenkreis das Vorliegen einer minimalen Resterkrankung zu überwachen [9].

Brachytherapie: CTC-Nachweis erst unmittelbar nach der Seed-Implantation [10]: Von einer japanischen Studiengruppe wurde untersucht, ob für Prostatakrebs-Patienten, die sich der Brachytherapie unterziehen, bei der Seed-Implantation das Risiko der hämatogenen Verschleppung von Tumorzellen besteht. Hierfür wurden den Männern ($n=59$) Blutproben vor Einsetzen der Nadeln und unmittelbar nach der Prozedur abgenommen. In 7,5 ml des präoperativen Blutes ließen sich mittels CellSearch®-System in keinem Fall CTC nachweisen. Hingegen fanden sich nach dem Eingriff bei sieben Patienten (11,8%) ≥ 1 CTC/7,5 ml Blut. Es bestand keine Korrelation mit Variablen wie dem PSA-Wert bei der Diagnosestellung, einer vorausgegangenen neoadjuvanten Androgendeprivationstherapie, der Art der Brachytherapie oder dem Gleason-Score [10].

CTC bei hormonsensitivem Prostatakrebs (HSPC) als Echtzeit-Substrat für krankheitsrelevantes targeted Next-Generation Sequencing (NGS) [11]: Auf dem ASCO 2013 stellten Liu et al. eine Pilotstudie vor, in der sie die Anwendbarkeit von CTC als krankheitsrelevantes Substrat für Echtzeit-NGS unter Beweis stellten. Dem lag das Bestreben zu Grunde, personalisierte genomische Ziele, an denen sich die Behandlungsstrategie orientieren kann, trotz fehlender Gewebeproben des Primärtumors identifizieren zu können. Ihre Zielgruppe waren in erster Linie Patienten, die sich einer definitiven Strahlentherapie unterziehen oder bei denen die Krankheit bei der Diagnosestellung bereits metastasiert hat. Die CTC wurden aus Blutproben von Patienten mit HSPC mittels einer immunoaffinitätsbasierten mikrofluidischen, für genomische Ereignisse maßgeschneiderten Vorrichtung isoliert. Bei der achtköpfigen Patientengruppe wurden in allen Fällen CTC erhalten (median 64,5, Bereich: 17–217). Krebs-

Anzeige

relevante Einzelnukleotid-Varianten waren bei der Hälfte der Patienten detektierbar [11].

Charakterisierung und molekulare Analyse isolierter CTC

Bei der Charakterisierung von CTC lag der Schwerpunkt bisher auf dem Nachweis der Expression des Androgenrezeptors (AR) und/oder seiner Varianten. Das ist der Erkenntnis geschuldet, dass Kastrationsresistenz beim Prostatakarzinom mit der Wiederaufnahme der Transkriptionsaktivität des AR durch Gain-of-Function-Mutationen oder die Expression konstitutiv aktiver AR-Splicevarianten assoziiert ist, und daraus Informationen über das Ansprechen auf bestimmte Therapieformen abgeleitet werden können.

Wahl zwischen Antiandrogen- und Taxan-Therapie anhand des AR-V7-Status: Antonarakis et al. isolierten mit dem AdnaTests CTC aus dem Blut von CRPC-Patienten unter antihormoneller Therapie der neuen Generation. In 29% der Fälle wiesen sie in den CTC die Androgenrezeptor-Variante 7 (AR-V7) nach. Deren Vorkommen war prognostisch für Überlebensparameter und stand im Zusammenhang mit Resistenz gegenüber Abirateron und Enzalutamid [12]. In einer analogen Studie mit Taxan-behandelten CRPC-Patienten hatten AR-V7-positive CTC keine prognostische und prädiktive Aussagekraft [13].

CTC-Telomerase-Aktivität molekularer Biomarker beim mCRPC [24]: Mit der in intakten CTC gemessenen Telomerase-Aktivität erprobten Goldkorn et al. (2015) erstmals einen Kandidaten für CTC-assoziierte Biomarkerfunktion bei mCRPC-Patienten. Hierfür griffen sie auf prospektive Daten der Phase-III-Studie SWOGS0421 zurück. Mit einem neuartigen Mikroschlitzfilter waren lebensfähige

CTC in den Blutproben erfasst und die Messung der Telomerase-Aktivität durchgeführt worden, während die Auszählung der CTC parallel mittels CellSearch® erfolgt war. Von 263 Patienten waren 263 Proben erhalten worden, die zu 215 Messungen der Telomerase-Aktivität geführt hatten. Nur bei Männern mit einer CTC-Zahl ≥ 5 CTC/7,5 ml Blut war nach Korrekturen für andere klinische Kovariate eine signifikante Korrelation zwischen Telomerase-Aktivität und OS feststellbar (HR: 1,14; $p=0,001$) [14].

CTC-Zahl wertet konventionelles Prognose-Modell auf [25]: Durch Hinzufügen der CTC-Zahl zu einem Prognose-Modell („ALPHA“) aus Albumin, Laktatdehydrogenase (LDH), PSA, Hämoglobin und alkalischer Phosphatase (ALK) erhöhte sich dessen Trennschärfe als prognostischer Biomarker für Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit mCRPC [25]. Das analysierten Heller et al. (2017) anhand der Daten zweier prospektiver, randomisierter, zulassungsrelevanter Studien (COU-AA-301 und ELM-PC4). Die Integration der CTC-Auszählung zu Beginn und während der frühen Behandlungsphase in das ALPHA-Modell erlaubte eine akkuratere Bestimmung des Risikos zu Baseline und Post-Baseline in einem prospektiven Patientenkreis mit mCRPC [15].

Epithelial-mesenchymale Transition (EMT) in CTC

Die EMT ist ein dynamischer morphogenetischer Prozess, der auch an der Entstehung von CTC beteiligt ist, und hierüber mit gesteigerter Invasivität und Metastasierung im Zusammenhang steht. Dabei wird die Expression epithelialer Marker wie E-Cadherin, EpCAM und Zytokeratin (CK) im Verlauf der EMT herunterreguliert und die mesenchymalen Marker wie N-Cadherin, Vimentin und Twist heraufreguliert.

Durch den Verlust epithelialer Merkmale und die Annahme eines mesenchymalen Phänotyps entziehen sich EMT-transformierte CTC der Erfassung mit EpCAM-basierten Technologien wie insbesondere mit dem CellSearch®-System. Das wird bei ~35% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom deutlich, bei denen sich mit der CellSearch®-Methode keine CTCs nachweisen lassen. Da bei systemischer Ausbreitung normalerweise nicht davon auszugehen ist, dass tatsächlich keine CTC vorhanden sind, bietet sich als Erklärung hierfür der EMT-bedingte Verlust der CTC-Identifizierungsmarker an. Andererseits bedürfen die den CTC zugrundeliegende Biologie und das komplexe Zusammenwirken von EMT, CTC und Metastasierung der grundlegenden Aufklärung.

Untersuchung menschlicher CTC in Maus-Xenograft-Modellen [16]: In der Studie von Lowes et al. (2016) wurden ein dem CellSearch®-System (CSS)-analoger EpCAM-basierter Assay und ein vom EMT-Status semi-unabhängiger Assay verglichen. Letzterer basierte auf dem Entzug der CD45⁺-Leukozyten mittels negativer Immunoselektion und nachfolgend kombinierter Markierung der Tumorzellen mit humanem Leukozytenantigen (HLA) und EpCAM. Mit diesen Assays wurde zunächst die Nachweisbarkeit von vier humanen Prostatakrebs-Zelllinien mit ansteigend mesenchyalem Phänotyp (LNCaP, LNCaP C4-2B, PC-3, PC-3M) in damit versetztem Mäuseblut geprüft. Den Erwartungen entsprechend konnte mit dem CSS-Assay ein signifikanter Anteil der mesenchymalen CTC (~40–50%) nicht entdeckt werden.

Nach jeweils orthotoper Injektion der Prostatakrebs-Zelllinien in Mäuse ließen sich in deren Blut in vivo entstandene CTC nachweisen. Dabei war die Freisetzung von CTC bei Prostatakrebs-Zelllinien mit verstärkt mesenchyalem Phänotyp

Anzeige

deutlich am stärksten ausgeprägt. Zudem waren deren CTC mit dem CSS-basierten Assay vielfach nicht nachweisbar. Das bezieht sich im Wesentlichen auf den Status nach der Etablierung von Metastasen, während die CTC in frühen Krankheitsstadien mit dem CSS überwiegend erfasst wurden [35].

Prostatakrebs-Zelllinien mit deutlich ausgeprägtem mesenchyalem Phänotyp waren verstärkt zur Bildung von Primärtumoren und zur Metastasierung befähigt. Bei der Injektion von PC-3M-Zellen kam es signifikant häufiger und zu größeren Primärtumoren als mit den anderen Zelllinien ($p=0,05$). Andererseits waren das Gewicht der Primärtumo-

ren und die Anzahl der in die Blut-zirkulation abgegebenen CTC (vom EMT-Status semi-unabhängiger Assay) bei allen Zelllinien positiv korreliert (Abb.) [16].

Auszählung Vimentin-positiver CTC für Prostatakrebs-Progression prädiktiv [17]: Satelli et al. (2017) analysierten Blutproben von 48 Prostatakrebs-Patienten (hormonsensitive und kastrationsresistente Subgruppen) hinsichtlich drei unterschiedlicher Eigenschaften: (1) Die Bestimmung der Zahl EMT-assoziiierter CTC mit dem gegen Zelloberflächen-Vimentin (cell-surface vimentin, CSV) gerichteten monoklonalen Antikörper Klon 84-1,

(2) die Auszählung der nach der CellSearch-Methode isolierten CTC und (3) die Bestimmung des Serum-PSA-Spiegels. Ziel war es, zwischen den Populationen mit Krankheitsprogression und denen mit Behandlungsansprechen unterscheiden zu können. Im Vergleich mit dem CellSearch®-System hatte die CSV-basierte Methode höhere Sensitivität und Spezifität. Bei CRPC-Patienten war die CTC-Zahl mit der CSV-Methode signifikant größer als mit der CellSearch®-Methode. Die CSV-basierten CTC-Zahlen und die PSA-Spiegel waren unabhängig mit Kastrationsresistenz assoziiert [17].

CTC signalisieren Therapieresistenzen

Oft bewirken genetische Veränderungen in Tumoren, dass sie Resistenz gegenüber einer bis dato wirksamen Therapie entwickeln. Die Information über diesen Wechsel steckt wahrscheinlich frühzeitig in den CTC. Ließe sich den CTC diese Information entlocken, könnten Patienten auf eine alternative Therapie umgestellt werden, bevor sich wieder Tumorwachstum bemerkbar macht. Allerdings liegen hierzu erst wenige anspruchsvolle Proof-of-principle-Studien vor. Damit aber hochtechnologische Methoden zur molekularen Charakterisierung von CTC den Eingang in den klinischen Betrieb finden können, müssen leichter handhabbare Technologien zur schonenden Isolierung der seltenen fragilen Zellen entwickelt werden.

Wnt-Signalwegaktivierung bei Resistenz gegen Antiandrogen-Therapie [18]: Miyamoto et al. (2015) gelang es, mit dem CTC-iChip 77 intakte CTC von 13 CRPC-Patienten zu isolieren (im Mittel 6 CTC/Patient). Die Einzelzell-RNA-Sequenzierung offenbarte eine Reihe von Abweichungen zum Primärtumor wie auch beträchtliche intraindividuel-

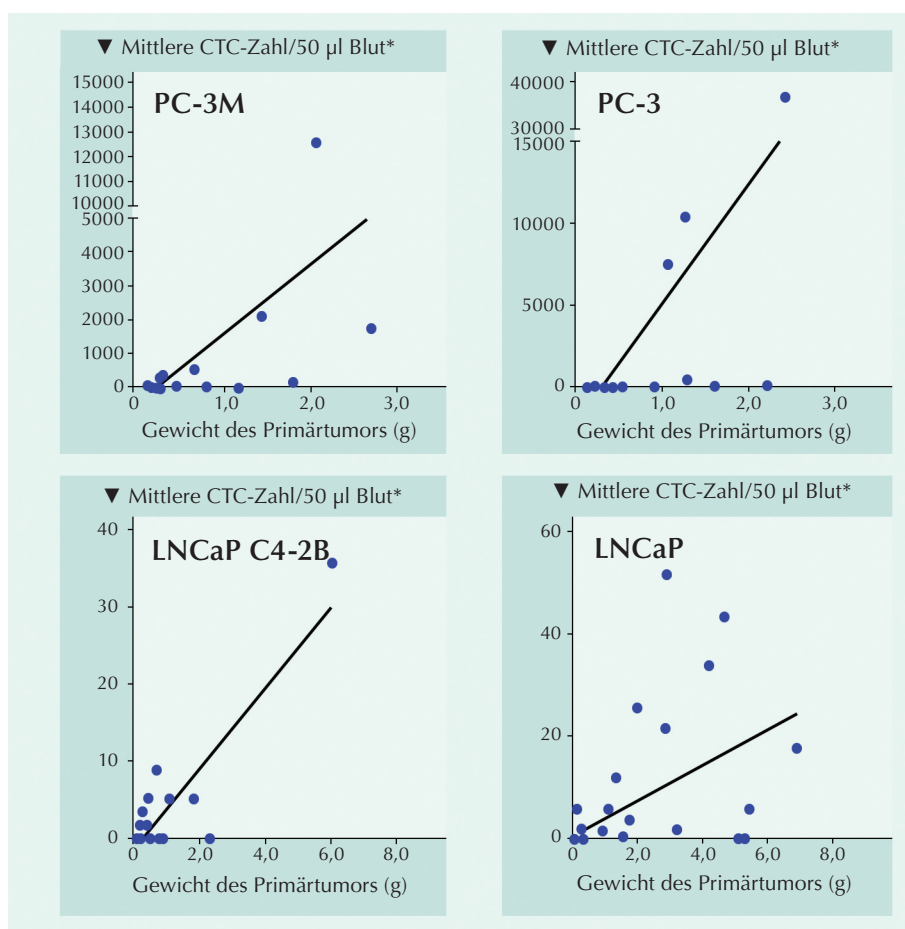


Abb.: Xenograft-Tumoren mit zunehmend mesenchyalem Phänotyp generieren CTC in größerer Anzahl zu einem frühen Zeitpunkt und mit größerer metastatischer Kapazität als Prostatakarzinome mit epithelialem Phänotyp. Die mittlere normierte CTC-Zahl/50 µl Blut (Anwendung des vom EMT-Status semi-unabhängigen Assays) korreliert bei allen Zelllinien mit dem Gewicht des Primärtumors. * Normierte Assay-spezifische Zelllinien-Erfassung [16].

le Heterogenität und Diversität an Signalwegen, die an einem Therapieversagen beteiligt sein können. Insbesondere wurde bei einigen Patienten eine differente Expression von Androgenrezeptor-Genmutationen in einzelnen CTC und die Aktivierung nicht-kanonischer (β -Catenin-unabhängiger) Wnt-Signalwege nachgewiesen. Hierdurch wird Therapieresistenz infolge gesteigerter Invasivität und maligner Progression begünstigt [18].

Sequenzierung des Exoms einzelner CTC [19]: Von der Sequenzierung aller Abschnitte des Genoms, die potenziell Proteine kodieren, werden Antworten auf die Fragen erwartet, wie sich Tumore entwickeln, woraus CTC abstammen und welche Wirkung von Therapeutika zu erwarten ist. Auch wenn mit der Charakterisierung einzelner CTC die Gewinnung von schwer zugänglichem metastasiertem Gewebe umgangen wird, stellt die Isolierung geeigneter intakter Zellen aus dem Blut und die Sequenzierung derart geringen Ausgangsmaterials neue schwer zu überwindende Hürden dar [19].

Das Vorgehen umfasste die Zellanreicherung und Isolierung, die genomische Amplifikation, die Qualitätskontrolle der DNA-Bibliotheken sowie die Sequenzierung. Mit der MagSweeper-Technik wurden EpCAM-exprimierende CTC angereichert. Die isolierten Zellen wurden in Nüpfchen (Wells) auf Mikrotiterplatten überführt und geeignete CTC anhand epifluoreszenzmikroskopischer Bildgebung aussortiert. Bei der Sequenzierung beschränkten Lohr et al. (2014) die Strategie des „census-based sequencing“, bei der zur Verbesserung der Sensitivität Sequenzierungsdaten aus unabhängigen CTC-Bibliotheken kombiniert werden. Machtkalkulationen lassen erkennen, dass hiermit die Zuordnung von >99,995% des Exoms in den CTC möglich war [19].

Das Vorgehen wurde bei zwei Prostatakrebs-Patienten überprüft. In ei-

nem Fall konnten CTC, eine Lymphknoten-Metastase und neun Stenzen des Primärtumors sequenziert werden. Im zusammengehörenden Gewebe stimmten 51 von 73 Mutationen (70%) überein. Ferner wurden in Tumorproben 10 Mutanten, die bereits früh in der Tumorentwicklung vorhanden sind, und 56 Mutanten in metastatischen Präkursoren identifiziert, von denen sich 90% bzw. 73% auch in CTC-Exomen nachweisen ließen [19].

Fazit

Zirkulierende Tumorzellen gehören heute als Biomarker zum erweiterten klinischen Instrumentarium in der Behandlung bei Prostatakrebs. Ihre Anwendung auf Fragestellungen bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs setzt erweiterte Detektionsverfahren voraus, mit denen das komplette CTC-Spektrum erfasst wird. Bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Prostatakarzinom ist die Quantifizierung isolierter CTC als mehrfach verifizierter prognostischer Parameter etabliert. Studien jüngerer Datums befassen sich überwiegend mit dem genomischen Profiling viabler CTC. Sie liefern wegweisende Informationen zur geeigneten Therapiewahl und können frühzeitig die Resistenzentwicklung erkennen lassen. Doch trotz bedeutender Fortschritte hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit von CTC bestehen noch grundlegende Anforderungen an ihre praktische Umsetzung im Klinikbetrieb, bevor sie zum routinemäßigen onkologischen Rüstzeug gehören.

jfs ◀

- [1] Maas M, Hegemann M, Rausch S, et al. 2017. Circulating tumor cells and their role in prostate cancer. *Asian J Andro* doi: 10.4103/aja.aja_29_17. [Epub ahead of print].
- [2] Chen JF, Lu YT, Cheng S, et al. 2017. Circulating tumor cells in prostate cancer: beyond enumeration. *Clin Adv Hematol Oncol* 15:63-73.
- [3] Liu W, Yin B, Wang X, et al. 2017. Circulating tumor cells in prostate cancer: Precision diagnosis and therapy. *Oncol Lett* 14:1223-1232.

- [4] Howard EW, Leung SC, Yuen HF, et al. 2008. Decreased adhesiveness, resistance to anoikis and suppression of GRP94 are integral to the survival of circulating tumor cells in prostate cancer. *Clin Exp Metastasis* 25:497-508.
- [5] Davis JW, Nakanishi H, Kumar VS, et al. 2008. Circulating tumor cells in peripheral blood samples from patients with increased serum prostate specific antigen: Initial results in early prostate cancer. *J Urol* 179:2187-2191.
- [6] Meyer CP, Pantel K, Tennstedt P, et al. 2016. Limited prognostic value of preoperative circulating tumor cells for early biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer. *Urol Oncol* 34:235.e11-6.
- [7] Thalgott M, Rack B, Maurer T, et al. 2013. Detection of circulating tumor cells in different stages of prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 139:755-763.
- [8] Todenhöfer T, Park ES, Duffy S, et al. 2016. Microfluidic enrichment of circulating tumor cells in patients with clinically localized prostate cancer. *Urol Oncol* 34:483.e9-483.e16.
- [9] Kuske A, Gorges TM, Tennstedt P, et al. 2016. Improved detection of circulating tumor cells in non-metastatic high-risk prostate cancer patients. *Sci Rep* 6, 39736; doi: 10.1038/srep39736
- [10] Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H, et al. 2017. Perioperative search for circulating tumor cells in patients undergoing prostate brachytherapy for clinically nonmetastatic prostate cancer. *Int J Mol Sci* 18, pii: E128.
- [11] Liu SV, Dempsey PW, Strauss W, et al. 2013. Targeted next-generation sequencing (NGS) of circulating tumor cells (CTCs) in hormone-sensitive prostate cancer (HSPC). *J Clin Oncol* 31, no. 15_suppl (May 2013) 11040-11040.
- [12] Antonarakis AS, Lu C, Wang H, et al. 2014. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:1028-1038.
- [13] Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. 2015. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 1:582-591.
- [14] Goldkorn A, Ely B, Tangen CM, et al. 2015. Circulating tumor cell telomerase activity as a prognostic marker for overall survival in SWOG 0421: a phase 3 metastatic castration resistant prostate cancer trial. *Int J Cancer* 136:1856-1862.
- [15] Heller G, Fizazi K, McCormack R, et al. 2017. The added value of circulating tumor cell enumeration to standard markers in assessing prognosis in a metastatic castration-resistant prostate cancer population. *Clin Cancer Res* 23:1967-1973.
- [16] Lowes LE, Goodale D, Xia Y, et al. 2016. Epithelial-to-mesenchymal transition leads to disease-stage differences in circulating tumor cell detection and metastasis in pre-clinical models of prostate cancer. *Oncotarget* 7: 76125-76139.
- [17] Satelli A, Batth I, Brownlee Z, et al. 2017. EMT circulating tumor cells detected by cell-surface vimentin are associated with prostate cancer progression. *Oncotarget* 8: 49329-49337.
- [18] Miyamoto DT, Zheng Y, Wittner BS, et al. 2015. RNA-Seq of single prostate CTCs implicates noncanonical Wnt signaling in anti-androgen resistance. *Science* 349:1351-1356.
- [19] Lohr JG, Adalsteinsson VA, Cibulskis K, et al. 2014. Whole-exome sequencing of circulating tumor cells provides a window into metastatic prostate cancer. *Nat Biotechnol* 32: 479-484.

Metastasiertes Urothelkarzinom (mUC)

Potenzielle Marker für Aussicht auf erfolgreiche PD-1/PD-L1-Blockade

Patienten mit Alterationen in DNA-Reparaturgenen zeigen unter der Therapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen, ein verlängertes PFS und ein verlängertes OS verglichen mit Patienten mit Wildtyp-DNA-Reparaturgenen.

Mit den PD-1/PD-L1-gerichteten Checkpoint-Inhibitoren wurde die Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms revolutioniert. Obwohl die Ansprechraten mit 15-24% verhältnismäßig gering sind, werden bei vielen der ansprechenden Patienten langanhaltende Remissionen verglichen mit einer vorangegangenen systemischen Therapie beobachtet. Das Auffinden von Biomarkern zur Identifizierung von Patienten, die wahrscheinlicher von der Therapie profitieren, ist weiterhin eine Herausforderung.

Da Alterationen bei DNA-Schädigung und Reparaturgenen mit einer erhöhten Mutationslast und verbessertem klinischen Nutzen bei Platin-behandelten mUC-Patienten einhergehen, wurde anhand von Daten prospektiver Studien die Assoziation zwischen diesen Alterationen und dem Ansprechen auf die PD-1/PD-L1-Inhibition untersucht.

Die Daten von 60 Patienten diverser prospektiver Studien wurden

bezüglich der DNA-Reparaturgen-Alterationen und dem Therapieerfolg mit anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern ausgewertet. 34 Gene des MSK-IMPACT-Panels wurden als DNA-Reparaturgen-assoziiert identifiziert. Alle Alterationen, die einen Verlust der Funktion bewirken, wurden als „schädlich“ eingestuft.

Es wurden 74 DNA-Reparaturgen-Alterationen bei 28 Patienten (47%) und 27 wahrscheinlich schädliche DNA-Reparaturgen-Alterationen bei 15 Patienten (25%) identifiziert. Die häufigsten veränderten Gene waren ATM, POLE, BRCA2, ERCC2, FANCA und MSH6. Insgesamt wurde ein Ansprechen bei 25 Patienten gesehen, was einer Ansprechrate von 41,7% entspricht. Es wurden höhere Ansprechraten von 67,9% mit DNA-Reparaturgen-Alterationen versus 18,8 % ohne Alterationen beobachtet ($p < 0,001$) (Abb.). Bei Vorliegen bekannt schädlicher Alterationen wurde ein Ansprechen bei 80% der Patienten gesehen.

In einer univariaten Analyse war die Anwesenheit von Viszeralmetastasen sowie der DNA-Reparaturgen-Mutationsstatus mit dem Ansprechen auf die Checkpoint-Inhibitoren assoziiert. Diese beiden Faktoren blieben unabhängige Prädiktoren für das Ansprechen auch in der multivariaten Analyse. Im Vergleich zu Patienten ohne DNA-Reparaturgen-Mutationen zeigten Patienten mit bekannten schädlichen Mutationen ein um das 19-fache erhöhtes Risiko. Patienten mit Mutationen ohne bekannte Signifikanz wiesen ein um das 5,8-fach erhöhtes Risiko auf. Alternative Modelle, die anstelle der DNA-Reparaturgen-Mutationen die Mutationslast untersuchten, waren weniger aussagekräftig.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,6 Monaten betrugen das mediane PFS und OS für die gesamte Studienpopulation 4,5 bzw. 15,8 Monate. Für Patienten mit bekanntermaßen schädlichen DNA-Reparaturgen-Alterationen war das mediane PFS nicht erreicht und die 12-Monats-PFS-Rate betrug 56,6%. Bei Patienten mit Mutationen ohne bekannte Signifikanz betrug das mediane PFS 15,7 Monate und bei Patienten ohne Mutationen 2,9 Monate. Auch bezüglich des OS war der Median für Patienten mit bekanntermaßen schädlichen Mutationen nicht erreicht (12-Monats-OS-Rate 71,5%) versus 23,0 Monate bei Patienten mit Mutationen ohne bekannte Signifikanz und 9,3 Monate bei Patienten ohne Mutationen. Red. ◀

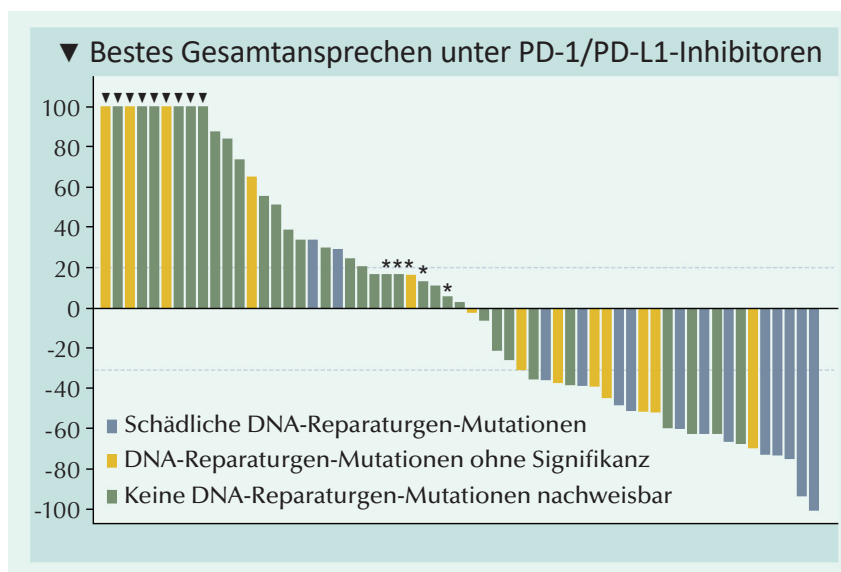


Abb.: Bestes Ansprechen unter PD-1/PD-L1-Inhibitoren bei schädlichen DNA-Reparaturgen-Mutationen, DNA-Reparaturgen-Mutationen ohne Signifikanz sowie bei Patienten ohne nachweisbare DNA-Reparaturgen-Mutationen. ▼ = Progression >100%.

* = Stabile Krankheit gemäß Kriterien der Tumorgroße aber progressive Krankheit bei Auftreten neuer Läsionen.

Teo MY, Seier K, Ostrovnya I, et al. 2018. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. J Clin Oncol 36:doi.org/10.1200/JCO.2017.75.7740

Anzeige

Blasenkarzinom

Prophylaxe venöser Thromboembolien nach radikaler Zystektomie

Die Rate an venösen Thromboembolien nach radikaler Zystektomie verringerte sich bei Anwendung einer verlängerten Gabe von Enoxaparin im Vergleich zur alleinigen stationären Thromboseprophylaxe mit subkutanem Heparin.

Nach 5 bis 6 % der radikalen Zystektomien kommt es zu venösem Thromboembolismus. Etwa die Hälfte der Thromboembolien ereignen sich im Mittel erst 15 Tage nach dem Krankenhausaufenthalt.

Inwieweit sich bei Patienten nach radikaler Zystektomie die Rate venöser Thromboembolien insgesamt und insbesondere die Häufigkeit der Fälle nach der Entlassung mit einer verlängerten Anwendung von Enoxaparin gegenüber kutanen Heparin-Injektionen nur während der stationären Behandlung senken lässt, wurde retrospektiv analysiert.

In der Sektion operative Urologie der Universität von Chicago wurde die Thromboseprophylaxe bei radikaler Zystektomie von

subkutanem Heparin während des Krankenhausaufenthalts auf täglich Enoxaparin bis 28 Tage nach der Entlassung umgestellt.

Die Analyse beruht auf Daten von Patienten, die nur im Krankenhaus mit Heparin allein behandelt worden waren ($n=234$), und von 168 Patienten mit verlängerter Enoxaparin-Prophylaxe. In beiden Kohorten wurden bezüglich Alter, Ethnizität, Body Mass Index, Raucherstatus, zurückliegenden Bestrahlungen, Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Therapien, Harnableitungen, pathologischem Stadium und Roboterassistenz keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Ergebnisse wurden in einem postoperativem Zeitraum von 90 Tagen analysiert. Mit dem Enoxaparin-Regime reduzierte sich Rate an ve-

nösen Thromboembolien von 12 % auf 5 % ($p=0,024$). Der größte Nutzen resultierte mit einer Reduktion von 6 % auf 2 % bei Thromboembolien nach der Krankenhausentlassung ($p=0,039$). Von insgesamt 37 venösen Thromboembolien traten 17 (46 %) erst nach der Heimkehr auf.

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

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

Urothelkarzinom des oberen Harntrakts

Generelles Screening nach dem Lynch-Syndrom

Die Rate von nicht diagnostiziertem Lynch-Syndrom ist bemerkenswert hoch. Sie verweist auf eine der häufigsten genetischen Krankheiten, die ein Urothelkarzinom bewirken können.

Das Lynch-Syndrom ist ein autosomal-dominantes Krebsyndrom, welches bei etwa 63 % der Patienten die Entstehung eines Kolonkarzinoms und bei 64 % ein Endometriumkarzinom mit sich bringt. Auch das Risiko für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts ist bei Patienten mit Lynch-Syndrom erhöht.

Identifizierung der Inzidenz und verlässliche Hilfen für das Screening nach Lynch-Syndrom zum Zeitpunkt des Therapiestarts bei Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts.

Insgesamt wurden 115 konsekutive Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, bei denen ein Lynch-Syndrom nicht bekannt war, zwischen Januar 2013 und Juli 2016 auf das mögliche Vor-

handensein eines Lynch-Syndroms gescreent.

13,9 % der Patienten wurden als positiv für ein potentielles Lynch-Syndrom bewertet. Von diesen Patienten erfüllten 7 % die AMS II-Kriterien, 11,3 % fehlte wenigstens ein Mismatch-Reparaturprotein und bei 6 % wurde eine Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesen. Somit wurde ein Lynch-Syndrom bei 5,2 % aller untersuchten Patienten nachgewiesen. Die Krebscharakteristik der Patienten mit potentiell Lynch-Syndrom unterschied sich nicht bezüglich der Tumorlokalisation, Grad, Stadium, neoadjuvanter Chemotherapie oder dem Vorliegen von bestimmten Histologien von Patienten ohne potentielles Lynch-Syndrom.

Bei 13,9 % der Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts

wurde ein potentielles Lynch-Syndrom erkannt und bei 5,2 % ein Lynch-Syndrom nachgewiesen. Laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist das Lynch-Syndrom-Screening basierend auf den AMS II-Kriterien und mit IHC beim Urothelkarzinom des oberen Harntrakts angemessen, wogegen das MSI-Screening wahrscheinlich nur begrenzt erfolgreich ist. Ob ein generelles Screening sinnvoll sein könnte, muss in größeren Studien untersucht werden. Dennoch ist die hohe Rate von nicht diagnostiziertem Lynch-Syndrom bemerkenswert und verweist auf eine der häufigsten genetischen Krankheiten, die ein Urothelkarzinom bewirken können. Red. ◀

Metcalf MJ, Petros FG, Rao P, et al. 2018. Universal point of care testing for Lynch syndrome in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol 199:60-65

Nicht muskelinvasives Blasenkarzinom Rezidivprophylaxe durch Androgenentzug?

Als Risikofaktoren für intravesikale Rezidive beim nicht muskelinvasivem Blasenkarzinom (NMIBC) wurden verschiedene klinisch-pathologische Merkmale wie ein zugleich bestehendes Carcinoma in situ (CIS), die Anzahl der Tumoren, die Tumorgöße sowie Tumorgad und -stadium identifiziert. Es gibt verschiedene Berichte, die darauf hinweisen, dass die Rezidivhäufigkeit unter einer Androgensuppressionstherapie reduziert ist.

Hinsichtlich intravesikaler Rezidivhäufigkeit wurden Männer mit früherem NMIBC untersucht, die sich einer Androgendeprivationstherapie (ADT) oder einer Behandlung mit Dutasterid unterzogen.

Für die Untersuchung wurden ehemals mit NMIBC diagnostizierte männliche Patienten rekrutiert, die sich einer transurethralen Resektion (TUR) mit oder ohne anschließender intravesikaler Instillation

unterzogen hatten. Die Rezidivrate wurde bei Männern mit Androgensuppressionstherapie (AST) mittels ADT oder Dutasterid bei Prostatakrebs bzw. benigner Prostatahyperplasie mit der bei Kontrollen ohne AST verglichen.

Mit und ohne AST Im Studienkollektiv waren 32 Patienten mit AST und 196 ohne AST. Die AST war etwa ein halbes Jahr nach der TUR begonnen und median 2,4 Jahre durchgeführt worden. Das Intervall zwischen TUR und Start der AST war nicht mit dem Rezidivrisiko für Blasenkrebs assoziiert.

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

bestand kein Unterschied zwischen Androgendeprivationstherapie und der Behandlung mit dem 5 α -Reduktase-Inhibitor.

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

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

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

Bei männlichen Blasenkrebs-Patienten, die sich einer Androgendeprivationstherapie oder der Behandlung mit einem 5 α -Reduktase-Inhibitor unterzogen, war das Risiko für intravesikale Rezidive signifikant verringert.

Nicht muskelinvasives Blasenkarzinom (NMIBC) Sind toxisitätsbedingte Abbrüche der BCG-Erhaltungstherapie mit Alter assoziiert?

In den EAU-Leitlinien ist die adjuvante Behandlung von Patienten mit urotheliale Intermediär- und Hochrisiko-NMIBC mit Bacillus Calmette Guérin (BCG) über 1 bzw. 1 bis 3 Jahre als Behandlungsstandard ausgewiesen.

Im Rahmen einer Studie wurde der Zusammenhang zwischen Alter der Patienten mit (Ta-T1)-NMIBC und zum Behandlungsabbruch führenden Nebenwirkungen einer auf drei Jahre festgelegten BCG-Erhaltungstherapie analysiert.

487 NMIBC-Patienten (Ta-T1) waren mit einer dreijährigen BCG-Erhaltungstherapie [randomisiert mit BCG alleine (n=247) oder mit BCG plus Isonia-

zid (n=240)] behandelt worden. Das Erhaltungsprogramm komplettierten insgesamt 159 Patienten. Gründe für Therapieabbruch waren Toxizität in 99 Fällen, Ineffektivität in 80 Fällen und 149 diverse andere Anlässe.

Der Anteil der Patienten, die BCG-Therapie abgesetzt hatten, verteilte sich in etwa gleich auf die Altersgruppen 60 Jahre (24 Patienten), 60-71 Jahre (41 Patienten), 71-75 Jahre (24 Patienten) und >75 Jahre (10 Patienten). Reduziert auf die Altersgruppen 70 und >70 Jahre ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,47$).

Für 45 Patienten war systemische Toxizität – insbesondere Fieber und

allgemeines Unwohlsein – für den Ausstieg aus der BCG-Behandlung ausschlaggebend und für 72 Patienten waren es lokale Nebenwirkungen – insbesondere chemische Zystitis. Bei beiden Toxizitätsarten bestand keine Altersabhängigkeit.

Toxizitätsbedingte Abbrüche waren bei Behandlung mit BCG plus Isoniazid häufiger (58/240 Patienten) als mit BCG alleine (41/247 Patienten).

Red. ◀

Oddens JR, et al. 2016. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guérin. BJU Int 118:423-428.

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

Bipolare Androgentherapie bei kastrationsresistentem Prostatakrebs

Antitumoröse Effekte supraphysiologischer Testosteronspiegel

Bei Prostatakrebszellen ist der Übergang vom hormonsensitiven in das kastrationsresistente Stadium vorwiegend mit adaptiv hochregulierter Expression des Androgenrezeptors (AR) verbunden. Auch wenn normalerweise davon ausgegangen wird, dass die gesteigerte AR-Expression als Resistenzfaktor gegenüber AR-Signaltransduktion fungiert, kann damit auch therapeutische Ansprechbarkeit bewirkt sein. Letzteres wurde an verschiedenen AR-überexprimierenden Prostatakrebs-Zelllinien festgestellt, bei denen die Exposition mit supraphysiologischen Testosteron-Spiegeln zu abgeschwächtem Zellwachstum und Zelltod führte. Diese therapeutische Strategie (bipolare Androgen-Therapie, BAT) ließ sich anhand einer Reihe prospektiver Studien in der Klinik nachvollziehen.

Supraphysiologische Testosteronspiegel sind in der Lage, pharmazeutische Effekte in Androgenrezeptor-überexprimierenden Prostatakrebszellen auszuüben, die zur Inhibition des Prostatakrebs-Wachstums führen.

Isaacs et al. (2017) begründen die Methode des bipolaren Wechsels zwischen pharmakologisch hohem Testosteron und nachfolgendem raschen Abfall des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau wie folgt: Während der Karzinogenese in der Prostata erlangt der AR einen onkogenen Funktionszugewinn in Bezug auf die Lizenzierung der DNA-Replikation, die zur malignen Zellproliferation erforderlich ist. Dieser Umstand ist an die stark erhöhte Expression des AR-Proteins (>50–100-fach) bei der nachfolgenden Progression zum metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs (mCRPC) unter der Androgenentzugstherapie gekoppelt.

Als Begründung für die BAT bei metastasiertem Prostatakrebs werden insbesondere zwei Mechanismen angeführt. Zum einen könnten antitumoröse Effekte bei hoher Testosteronzufuhr mit der Rolle des

AR als DNA-Replikation-lizenzierender Faktor zusammenhängen. Deswegen Anwesenheit im Zellkern ist erforderlich, um die DNA-Replikation einzuleiten. Während der frühen G1-Phase des Zellzyklus binden nukleäre AR in mCRPC-Zellen an den DNA-Startpunkt-Erkennungskomplex (origin recognition complex, ORC). Dieser ORC wird für die Lizenzierung der DNA-Replikation während der S-Phase benötigt. Die AR-ORC-Koppelung bleibt bis in die späte Mitose bestehen. Dann muss AR als Lizenzierungsfaktor durch Degradation entfernt werden, so dass im nächsten Zellzyklus relizenziert werden kann. Bei Vorliegen pharmakologischer Serum-Testosteronspiegel, überstabilisiert vermehrter Ligand ORC-gebundene AR und verhindert deren hinreichenden Abbau mit der Folge des Zelltods im folgenden Zyklus.

Ferner variiert das AR-Transkriptom, wenn Zelllinien mit hoher AR-Expression entweder hohen oder niedrigen Androgenkonzentrationen ausgesetzt sind. Bei hohem Androgen, reprimiert AR verschiedene Gene, darunter AR wie auch an der Androgensynthese, der DNA-Synthese und der Proliferation beteiligte Gene. Daher könnte hochdosiertes Testosteron in kastrationsresistenten Zellen zum Übergang von einem eher onkogenen Transkriptom in Verbindung mit Kastrationsspiegeln zu einem

Hoch-Androgen-Transkriptom führen, das Krebswachstum nicht unterstützt.

Teply et al. (2017) schildern den Fall eines 70-jährigen mCRPC-Patienten mit außergewöhnlich gutem und langanhaltendem BAT-Ansprechen. Der Mann war ursprünglich mit einem Gleason-9-Tumor vorstellig geworden und hatte sich einer radikalen Prostatektomie und nachfolgend einer Salvage-Strahlentherapie unterzogen. Als nach zwei Jahren das Prostata-spezifische Antigen (PSA) anstieg, folgten sequenziell antihormonelle Therapien mit Bicalutamid, Nilutamid, Ketoconazol und Enzalutamid (Abb.). Als es nach Enzalutamid zur Progression kam (die Zielläsion im iliakalen Lymphknoten betrug 3,3 cm), wurde die Therapie mit 400 mg Testosteroncypionat i. m. alle 28 Tage und kontinuierlich mit einem LHRH-Analogen fortgeführt. Das PSA sank nach zwei Zyklen unter die Nachweisgrenze und ist seit 20 Monaten nicht wieder angestiegen. Nach sechs Zyklen wurde komplettes radiographisches Ansprechen erreicht. Aktuell hat der Patient weiterhin keine Anzeichen der Krankheit in der Knochenszintigrafie und nicht nachweisbares PSA. **Red. ◀**

Schweizer MT, Antonarakis ES, Denmeade SR, 2017. Bipolar androgen therapy: a paradoxical approach for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 72: 323-325.

Isaacs JT, Brennen WN, Denmeade SR, 2017. Rationale for bipolar androgen therapy (BAT) for metastatic prostate cancer. *Cell Cycle*, 16: 1639-1640.

Teply BA, Kachhap S, Eisenberger MA, Denmeade SR, 2017. Extreme response to high-dose testosterone in BRCA2- and ATM-mutated prostate cancer. *Eur Urol* 71:497-499.

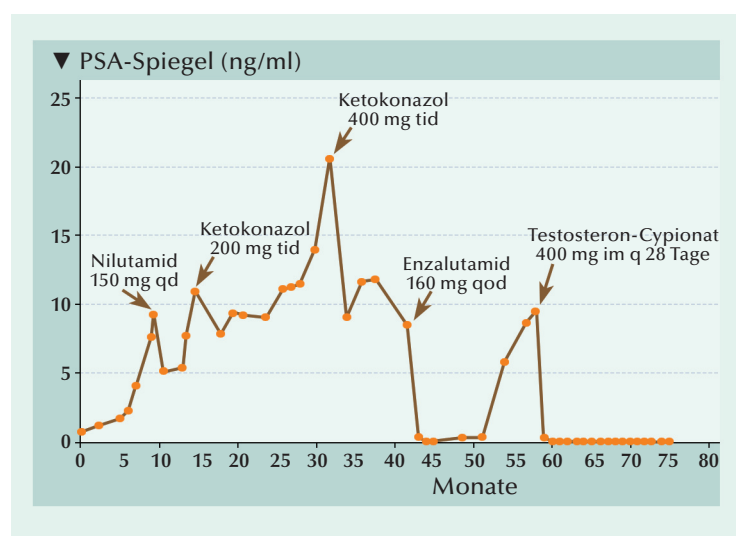


Abb.: Zeitlicher Verlauf der Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Spiegel als Reaktion auf die angezeigten hormonellen Therapien (Teply BA, et al. 2017).

Spermatozoen und der Wettlauf zur Eizelle: Auf die Verlierer wartet der programmierte Zelltod

Auf den Weg gebracht werden Millionen von Samenzellen, doch bei der Befruchtung der Eizelle gibt es nur einen Gewinner. Was passiert mit den unzähligen Spermatozoen, die nach Kapazitation und Akrosomreaktion nicht „zum Zug“ gekommen sind? Auf welche Art sterben sie und wie wird dies initiiert?

Andrologen in Leipzig haben erstmals den Beweis geführt, dass die „Verlierer“-Spermien, die nach der Akrosomreaktion nicht mit der Eizelle verschmelzen, schnell den programmierten Tod sterben und damit koordiniert abgebaut werden können. Das Team um PD Dr. Sonja Grunewald hat zudem den Kalziumspiegel als Bindeglied zwischen Akrosomreaktion und programmiertem Zelltod identifiziert.

Der Ironman zur Eizelle

Zur Navigation im weiblichen Genitaltrakt verlassen sich Spermatozoen zu Beginn der Strecke auf den „Fernsinn“ und schwimmen gegen den Strom (Rheotaxis). Für die „Mittelstrecke“ nutzen sie den Temperaturgradienten von zwei Grad Celsius zwischen Vagina und Ampulle (Thermotaxis) und bewältigen die letzte Etappe über Chemotaxis. Die Lockstoffe sind unbekannt. Progesteron ist nach den Forschungen des Bonner Teams von Prof. U. Benjamin Kaupp ein Kandidat.

Auf menschliche Größenverhältnisse übertragen, müssen Spermien quasi den Ironman in Hawaii schwimmen, um die Eizelle im Eileiter zu erreichen. Ob sie dabei rotieren oder nicht, wurde beim 17. Arbeitskreis Molekularbiologie heftig diskutiert:

Für Prof. Timo Strunker (Münster) bedienen sie sich einer eher passiven Fortbewegungsart, indem sie um eine konusförmige Längsachse

rotieren. Mit Hilfe der Dunkelfeld-Mikroskopie er in Minuten die Frequenz des longitudinalen „rolling“ einzelner Spermien ermitteln.

Für Caroline Wenders (Essen) dagegen rotieren Spermatozoen nicht. Zumindest Mäuse-Spermien. Diese bewegen sich durch eine Kippbewegung des Kopfes von einer Seite auf die andere, basierend auf einem „chiralen Gedächtnis“. Die rollende Bewegung des Kopfes ist nach Untersuchungen mit digitaler Hologramm-Mikroskopie verantwortlich für die Chiralität: Liegt der Kopf auf der rechten „Backe“, dreht sich der Kopf des Spermatozoons gegen den Uhrzeigersinn, auf der linken „Backe“ liegend im Uhrzeigersinn.

Zelltod dem Verlierer

Gewinnen und mit der Eizelle verschmelzen kann nur ein einziges Spermatozoon. Silber und Bronze gibt es nicht, allen nicht erfolgreichen droht wohl das gleiche, unausweichliche Schicksal – der programmierte Zelltod. Das wiederum hatten einige Kollegen wegen der fehlenden RNA-Synthese im Zytoplasma der Spermien angezweifelt.

Die Apoptose-Prozesse sind in unreifen Samenzellen zwar häufiger als in reifen aktiviert. Hier kann die Signalkaskade durch externe Noxen angestoßen werden, etwa bei der Kryokonservierung und dem späteren Auftauen. Es resultiert eine verminderte Fähigkeit zur Kapazitation, sie binden schlechter an die Zona pellucida, ihre Befruchtungsfähigkeit ist stark herabgesetzt.

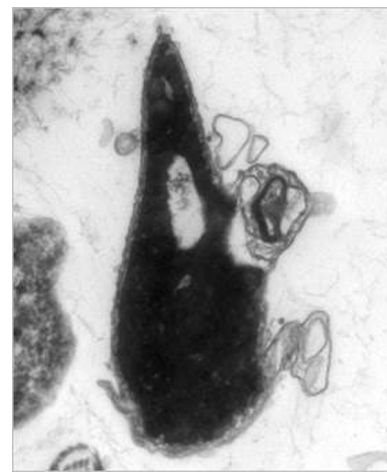
Die Leipziger Andrologen haben die Fähigkeit zum programmierten Zelltod bei Samenproben von 27 Männern mit Normozoospermie erstmals nicht nur anhand der aktivierten Apoptose-Signalkaskade aufgezeigt, sondern auch anhand der typischen elektronenmikros-

kopischen Veränderungen (etwa dem membrane blebbing) belegt.

Die Proben wurden inkubiert mit Substanzen, die die Apoptose induzieren (Betulinsäure, Thapsigargin), die Akrosomreaktion einleiten (Thapsigargin, Kalzium-Ionophor), mit H_2O_2 , um die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies anzuregen – jeweils mit und ohne vorherige Inkubation mit einem Kalzium-Chelator. Sowohl die Induktion der Apoptose als auch das Kalzium-Ionophor bewirkten einen Anstieg der apoptose-typischen Kaspasen. Das mitochondriale Membranpotenzial wurde unterbrochen, die Akrosomreaktion erfolgte vollständig. In allen Fällen resultierte eine verminderte Motilität.

Die Vorstellung, wonach sich Spermien von fertilen und subfertilen Männern unterscheiden, was die Induktion der Apoptose betrifft, ist nach Untersuchungen von Faundez R, et al. allerdings wohl nicht zutreffend: Bei Samenproben von 19 Männern mit Normozoospermie und 27 subfertilen Patienten ließ sich die Apoptose vergleichbar induzieren, auch hinsichtlich der einzelnen Klassen des programmierten Zelltods. In beiden Gruppen konnte zudem eine Autoaktivierung nachgewiesen werden. ◀

Dr. Renate leinmüller, Wiesbaden



Elektronenmikroskopische Veränderungen eines „Verlierer“-Spermiums (Foto: Grunewald S, Leipzig).

Apoptose spielt eine wichtige Rolle in den Hoden, einerseits um die Zahl der Samenzellen zu kontrollieren, andererseits um defekte Keimzellen während der Spermatogenese zu eliminieren. In akrosom-reaktierten Spermatozoen wird der programmierte Zelltod durch hohe intrazelluläre Kalziumspiegel vermittelt.

Engel KM, Springsguth CH, Grunewald S. Andrology 2018, doi: 10.1111/andr.12467
Faundez R, Chelstowska A, et al. 2018. Reproduktion in domestic animals 53 suppl. 1, pp. 9

Nykturie und nächtliche Polyurie – ein häufig unterschätztes, aber gut zu behandelndes Problem



Prof. Dr. med.
Dr. phil.
Matthias Oelke
(Gronau)

Nykturie ist definiert als die nächtliche Miktionsfrequenz ≥ 1 Mal. Die mit Nykturie assoziierte Lebensqualitätseinschränkung wird von den Betroffenen unterschiedlich empfunden. Während ein Betroffener bereits bei nur einer einzigen nächtlichen Miktionshäufigkeit erheblich leiden kann, können andere Betroffene auch mit hohen Nykturie-Frequenzen keine Probleme haben. In epidemiologischen Studien traten eine signifikante Lebensqualitätseinschränkung und ein signifikanter Leidensdruck erst bei einer mittleren Nykturie-Frequenz von ≥ 2 Mal pro Nacht auf, weshalb ab dieser Frequenz von einer „klinisch-relevanten Nykturie“ gesprochen wird.

„Klinisch-relevante Nykturie“

Männer und Frauen sind von einer Nykturie etwa gleich häufig betroffen. Die Gesamthäufigkeit der Nykturie und die Nykturie-Frequenz nehmen bei beiden Geschlechtern mit steigendem Lebensalter zu. Eine Meta-Analyse aus 43 epidemiologischen Studien ergab, dass bereits 4,4-18 % der Frauen und 2,0-16,6 % der Männer in einem Alter zwischen 20 und 40 Jahren eine „klinisch-relevante Nykturie“ haben. Demgegenüber steigt die Frequenz einer „klinisch-relevanten Nykturie“ in einem Lebensalter von >70 Jahren auf 28,3-61,5% bei Frauen und 29,0-59,3% bei Männern an. Es ist daher davon auszugehen, dass Urologen regelmäßig Kontakt mit Patienten mit Nykturie haben und dieses Symptom eine Relevanz in jeder Arztpraxis hat.

In der sog. Herner-LUTS Studie bei Männern zwischen 50 und 80 Jahren gaben 43 % der Befragten

an, regelmäßig eine „klinisch-relevante Nykturie“ zu haben. Die Nykturie war von allen Symptomen des unteren Harntraktes, den sog. LUTS, nicht nur das häufigste, sondern auch das lästigste Einzelsymptom. Auf Basis dieser epidemiologischen Untersuchung wurde errechnet, dass etwa 5,8 Millionen deutsche Männer eine Miktionsfrequenz ≥ 2 Mal/Nacht haben. Interessanterweise war von allen LUTS nur die Nykturie für Arztbesuche innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von zwei Jahren verantwortlich. Für Deutschland wurde berechnet, dass ca. 1,8 Millionen Männer ihren Arzt nur aufgrund einer Nykturie aufsuchen. Den meisten Ärzten dürfte jedoch dieser Beweggrund für den Patientenbesuch unbekannt sein, da die Mehrheit der Männer oder Frauen auch noch über weitere Blasenspeicher- und Blasenentleerungssymptome berichten, so dass die Nykturie vom Arzt häufig nicht mehr als Einzelsymptom, sondern als Komponente eines Symptomkomplexes wahrgenommen und ein solcher behandelt wird (z.B. Benignes Prostata-syndrom oder überaktive Blase). Es würde sich daher lohnen, Patienten zukünftig hinsichtlich des spezifischen Einzelsymptoms zu befragen, welches ihn zum Arzt geführt hat.

Alle im Anschluss aufgelisteten Probleme konnten als direkte oder indirekte Folge der Nykturie identifiziert werden: Alpträume, Verminderung der kognitiven Funktion, Depression, vermehrtes Auftreten von Stürzen und Frakturen beim nächtlichen Toilettengang, erhöhte Wahrscheinlichkeit von Krankenhausbehandlungen durch Stürze und Frakturen, Erschöpfung am Folgetag, chronische Müdigkeit, Minderung der Leistungsfähigkeit, Fehlen am

Arbeitsplatz, gehäufte Krankmeldungen, vermehrte Verkehrs- und Arbeitsunfälle, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, vermehrte Einweisungen ins Pflegeheim und erhöhtes Mortalitätsrisiko. Auch die Folgekosten der Nykturie sind für die Betroffenen, das Gesundheitssystem und die Gesellschaft relevant. Für die „klinisch-relevante Nykturie“ wurde für Deutschland berechnet, dass allein die direkten Kosten etwa 2,32 Milliarden Euro pro Jahr betragen, was für medizinische Konsultationen, Untersuchungen, Medikamente oder Behandlungen von Stürzen oder Frakturen aufgewendet werden muss. Die indirekten Kosten der Nykturie, z.B. durch Verlust der Arbeitskraft durch verminderte Leistungsfähigkeit oder Fehlen am Arbeitsplatz, betragen sogar ca. 20,76 Milliarden Euro pro Jahr. Somit handelt es sich bei der Nykturie nicht nur um ein subjektiv lästiges Symptom, sondern vielmehr um ein Symptom mit erheblicher klinischer Relevanz infolge der Lebensqualitätseinschränkung, erhöhten Morbidität und Mortalität sowie auch ein Symptom mit relevanten Folgekosten für die Gesellschaft, insbesondere dann, wenn berufstätige Männer oder Frauen betroffen sind.

Ursachen einer Nykturie

Es existieren drei Hauptursachen für die Nykturie, die aufgrund der Pathophysiologie voneinander abgegrenzt werden können:

1. Eine reduzierte (anatomische oder funktionelle) Blasenkapazität,
2. Erhöhte Flüssigkeitsaufnahme
3. Vermehrte Diurese.

Hinter diesen Hauptursachen verbergen sich zahlreiche Krankheiten, die bei individuellen Pati-

enten einzeln oder auch in Kombinationen vorkommen können. Somit ist (sind) die genaue Ursache(n) der Nykturie beim individuellen Patienten nur durch eine systematische Abklärung zu ermitteln und später gezielt zu therapieren.

Die Abklärung und Behandlung von Störungen der reduzierten Blasenkapazität sind die Domäne der Urologen. Beispiele für die verminderte anatomische Blasenkapazität sind eine idiopathische oder Medikamenten- oder Strahlentherapie-induzierte Blasenwandfibrose. Beispiele für die verminderte funktionelle Blasenkapazität sind die Detrusorüberaktivität bzw. überaktive Blase und Restharnbildung durch Blasenaußlassobstruktion (BOO) oder Detrusorunteraktivität (Hypokontraktilität). Es sollte auch immer nach sekundären Ursachen der funktionell verminderten Blasenkapazität geforscht werden (z.B. bei Harnwegsinfektion, Blasenstein oder Blasentumor), da die Behandlung der auslösenden Pathologie auch sekundär die Nykturie reduzieren oder beseitigen kann. Als weitere wichtige Ursache der Nykturie ist die nächtliche Polyurie zu nennen, bei der es zur vermehrten Diurese während der Nacht durch Mangel des antidiuretischen Hormons (Arginin-Vasopressin, AVP) kommt. AVP führt unter physiologischen Bedingungen zur Rückresorption von filtriertem Urin aus den Sammelrohren der Niere in die Blutstrombahn. Der Mangel von AVP führt somit zur verminderten Rückresorption des Primärurins und gesteigerten Diurese. Bei der Abklärung von nicht selektionierten Männern und Frauen mit Nykturie hatten 76 % der Patienten in Europa und 88 % der Patienten in den USA eine solche nächtliche Polyurie als alleinige Ursache oder als relevanten Co-Faktor. Somit besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Patienten in deutschen

Arztpraxen auch eine nächtliche Polyurie alleine oder als relevanten Co-Faktor haben.

Blasentagebuch

Alle Hauptursachen der Nykturie können mit einem Blasentagebuch, welches über einen Zeitraum von 3 x 24 Stunden geführt wird, abgeklärt werden (**Abbildung**). Ein solches Blasentagebuch, in dem zumindest der Zeitpunkt der Miktions, das Urinvolumen und das Trinkvolumen dokumentiert werden, wird von allen Leitlinien zur Diagnostik der Nykturie empfohlen. Eine nächtliche Polyurie ist dadurch charakterisiert, dass das nächtliche Urinvolumen >33% des 24-Stunden Urinvolumens beträgt. Anamnestisch berichtet der Patient mit nächtlicher Polyurie über gehäufte nächtliche Miktionen mit großen Miktionsvolumina. Die nach dem Blasentagebuch durchzuführende Zusatzdiagnostik sollte anschließend die auslösende Ursache(n) der Nykturie beim individuellen Patienten klären, so dass eine pathophysiologisch korrekte Therapie eingeleitet werden kann. So werden bei der

Abklärung von urologischen Erkrankungen mit reduzierter anatomischer oder funktioneller Blasenkapazität u.a. eingesetzt: Urin-Stix, Urin-Kultur, Uroflowmetrie und Restharnmessung, Sonographie der Harnblase und Prostata und ggf. eine Computer-urodynamische Untersuchung und Urethro-Zystoskopie. Bei nächtlicher Polyurie ist aufgrund der Wasserdiurese das spezifische Uringewicht am Morgen gering.

Desmopressin – eine effektive Therapieoption

Desmopressin, seit langer Zeit zur Behandlung des Diabetes insipidus oder der Enuresis nocturna bekannt, kann auch effektiv eine nächtliche Polyurie behandeln. Effekte auf das nächtliche Urinvolumen und die Nykturiefrequenz sind bereits nach wenigen Tagen zu beobachten. Allerdings war Desmopressin bisher nur bei Patienten mit nächtlicher Polyurie in einem Lebensalter von <65 Jahre zugelassen und konnte bei älteren Patienten nur Off-Label verordnet werden, da insbesondere Ältere dazu neigen, eine Hypona-

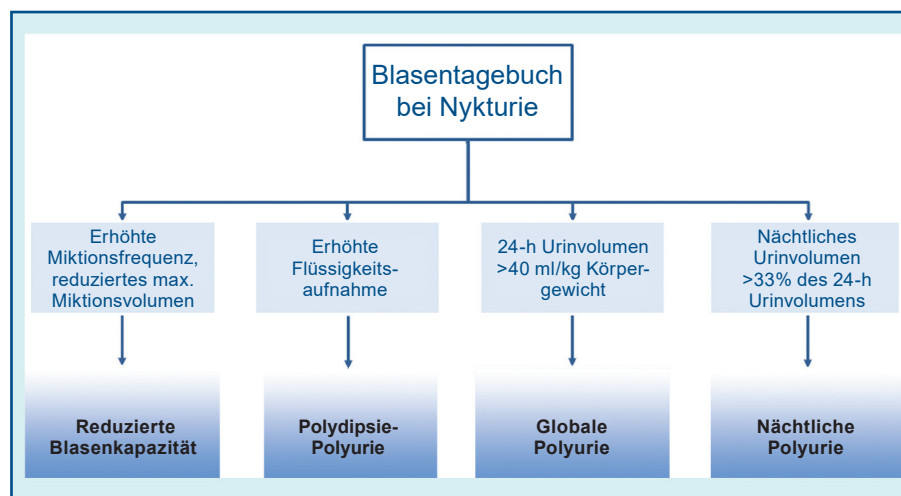


Abb.: Ergebnisse des Blasentagebuchs, mit dem die Hauptursachen der Nykturie identifiziert werden können. Die anschließend durchzuführende Zusatzdiagnostik muss klären, welche spezielle zugrundeliegende Erkrankung zur Nykturie geführt hat.

triämie (Serum-Natriumkonzentration <130 mmol/l) zu entwickeln. Eine neue galenische Zubereitung und geschlechtsspezifische Dosierung (25 µg MELT-Tablette für Frauen und 50 µg MELT-Tablette für Männer) zeigte bei erhaltener Effektivität (signifikante Reduktion der Anzahl der nächtlichen Miktionen, signifikante Verlängerung der ersten Schlafphase und signifikante Verbesserung der Lebensqualität) eine deutliche Reduktion der Hyponatriämie-Gefahr. Somit können mit dem neuen, seit dem Jahr 2017 im Handel befindlichen Desmopressin in niedriger Dosis auch gefahrlos Patienten mit nächtlicher Polyurie in einem Alter über 65 Jahre behandelt werden. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für eine Hyponatriämie sehr gering ist (bei ca. 1,7 % der Männer und 2,2 % der Frauen) und die allermeisten Betroffenen auch keine klinischen Symptome entwickeln, sollte bei Patienten ab dem 65. Lebensjahr sicherheitshalber eine Kontrolle der Serum-Natriumkonzentration vor, während der ersten Behandlungswoche und nach einem Monat erfolgen sowie Patienten über die Symptome der Hyponatriämie auf-

geklärt werden. Eine Hyponatriämie äußert sich wie ein TUR-Syndrom zunächst mit Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Lethargie. Bei weiterer Reduktion der Serum-Natriumkonzentration tauchen Konfusion, Bewusstseinsstörungen, Muskelschwäche und Krämpfe auf. Bei ausgeprägter Hyponatriämie können sogar generalisierte Krampfanfälle oder Koma entstehen. Risikofaktoren für die Hyponatriämie sind Lebensalter ≥ 65 Jahre, weibliches Geschlecht, niedrige Serum-Natriumkonzentration vor Therapiebeginn, Nierenfunktionsstörung, Polypharmazie mit Diuretika und exzessive Flüssigkeitsaufnahme. Die Gefahr der Hyponatriämie ist besonders im ersten Behandlungsmonat hoch. Falls eine Hyponatriämie diagnostiziert wurde, auch ohne Symptome, sollte Desmopressin sofort wieder abgesetzt werden. Nach dem Absetzen normalisiert sich die Serum-Natriumkonzentration innerhalb einer Woche. Bei korrekter Indikation stellt Desmopressin daher eine wertvolle Bereicherung des Behandlungsspektrums bei geringer Nebenwirkungsrate bei Patienten mit nächtlicher Polyurie dar.

Fazit für die Praxis

Insbesondere Krankheiten mit einer anatomisch oder funktionell reduzierten Blasenkapazität gehören ins primäre Spektrum der Urologen und sind zusammen mit Ursachen der gesteigerten nächtlichen Diurese schnell und einfach zu diagnostizieren. Da die verminderte Blasenkapazität und nächtliche Polyurie durch AVP-Mangel die häufigsten Ursachen bei Patienten mit Nykturie sind, sehen Urologen vermutlich auch am häufigsten Patienten mit Nykturie. Eine zielgerichtete Therapie der zugrundeliegenden Ursache(n) kann von Urologen problemlos eingeleitet werden. Mit dem neuen Desmopressin (25 µg MELT-Tablette für Frauen und 50 µg MELT-Tablette für Männer) steht seit Kurzem auch eine effektive und nebenwirkungsarme Therapie der nächtlichen Polyurie bei Patienten ≥ 65 Jahre zur Verfügung. ◀

Verfasser: Prof. Dr. med. Dr. phil. Matthias Oelke, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, St. Antonius Hospital, Möllenweg 22, 48599 Gronau

Literatur beim Verfasser.

„PraxisApp Urologie“

Der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BvDU) bietet exklusiv seinen Mitgliedern eine „PraxisApp Urologie“ an, mit der sie ihre Patienten schnell und direkt kontaktieren und unterstützen können. Die PraxisApp ist einfach in der Handhabung und bietet zahlreiche praktische Einsatzmöglichkeiten von der Erinnerung an Termine bis hin zur Video-Sprechstunde. Die PraxisApp ist für Patienten kostenlos und beinhaltet Optionen wie automatisierter Versand sowohl von Einzel- als auch von Gruppennachrichten, Erinne-

rungen an weitere Untersuchungen und Therapiemaßnahmen oder auch an die Einnahme von Medikamenten. Auch Mitteilungen über Änderungen der Sprechzeiten, Urlaubspause, Praxisvertretungen können kurzfristig per App verschickt werden. Ausgesuchte Informationen über Verfahren der Diagnose und Therapie oder zur Prävention urologischer Erkrankungen lassen sich auf diesem Weg direkt zu den Patienten bringen.

Urologen dürfen für bestimmte Indikationen auch Online-Video-Sprechstunden (OVS)

anbieten. Aufgrund von Rechtsunsicherheiten über die geforderte Zertifizierung für die Video-dienstanbieter wird das Zusatzmodul OVS über die PraxisApp Urologie vorerst jedoch nur als Service- oder als Selbstzahlerleistung freigeschaltet.

Partner des Berufsverbandes für die PraxisApp Urologie ist das Unternehmen „Monks Ärzte im Netz“. Über die Firma erfolgt auch die Anmeldung. ◀

Weitere Informationen: DGU/BvDU

Anzeige

Erste Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Zystitis

Mit der ersten deutschen Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Zystitis (IC/BPS)“ haben die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Förderverein für Interstitielle Zystitis, der ICA-Deutschland (ICA), einen Fortschritt für eine bessere Versorgung der Betroffenen erreicht.



Bärbel Mündner-Hensen, Gründungsmitglied und Bundesvorsitzende des ICA-Deutschland



Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschiepfer, Leitlinien Koordinator

Stechende Unterleibsschmerzen und Harndrang mit bis zu 60 Toilettengängen über Tag und Nacht: Die überwiegend weiblichen Patienten mit einer Interstitiellen Zystitis (IC) stehen unter enormem Leidensdruck; häufig führt die Erkrankung zur Erwerbsunfähigkeit und in die soziale Isolation. Das Krankheitsbild „Chronische Entzündung der Blasenwand“ ist immer noch relativ unbekannt und bis heute schwer zu diagnostizieren. Im Durchschnitt dauert es neun Jahre bis zur Diagnosestellung; bei der Hälfte der Patienten sind mehr als 20 Arztbesuche notwendig bis ihr quälendes Leiden einen Namen bekommt. Mit der Erstellung der ersten deutschen Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Zystitis (IC/BPS)“ haben die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und der Förderverein für Interstitielle Zystitis, der ICA-Deutschland e.V. (ICA) nun einen entscheidenden Schritt für eine bessere Versorgung der Betroffenen erreicht.

Die Diagnose „Interstitielle Zystitis“ wird zu 99 Prozent von Urologen gestellt, die mit der interdisziplinären Leitlinie die Möglichkeit haben, über die Fachgebiete hinweg zu informieren, die Sensibilität der Ärzte für die IC in der Breite zu schärfen und die Versorgungsqualität zu optimieren. Adressaten der Leitlinie sind vor allem Ärzte und Behandler der Fachrichtungen Urologie, Gynäkologie, Allgemeinmedizin, Schmerztherapie und Physiotherapie. Als Leitlinien-Koordinator hat sich Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschiepfer für die Fachgesellschaft verdient gemacht.

„Nach jahrzehntelangen Bemühungen um Standards für Diagnostik

und Therapie der seltenen Krankheit ist mit einer Leitlinie der Qualität S2k ein weiterer entscheidender Meilenstein erreicht“, sagt Bärbel Mündner-Hensen. Sie ist Gründungsmitglied und Bundesvorsitzende des ICA-Deutschland, der in diesem Jahr sein 25-jähriges Bestehen begeht. Der Förderverein tritt auf wissenschaftlicher und politischer Ebene national und international für die Belange der IC-Patienten ein und hat das Leitlinien-Vorhaben bei der DGU initiiert.

Zertifizierte Behandlungszentren

Bereits 2017 hatte der gemeinnützige Verein einen Anforderungskatalog für die Zertifizierung von ausgewiesenen Behandlungszentren entwickelt. Im September 2017 konnte das Kontinenz- und Beckenbodenzentrum am Schwarzwald-Baar-Klinikum als europaweit erstes Kompetenzzentrum ausgezeichnet werden. Inzwischen haben auch das Marien Hospital in Herne und das Städtische Klinikum Lüneburg das Akkreditierungsverfahren erfolgreich durchlaufen – weitere Zertifizierungen stehen bevor.

Erstattungsfähige Medikamente

Auch für eine erstattungsfähige Medikation hatte der ICA lange gekämpft. Mit der Zulassung des Wirkstoffs Natrium-Pentosanpolysulfat für die Therapie der IC durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) steht den Betroffenen seit Oktober 2017 erstmals ein Medikament zur Verfügung, das von den Krankenkassen bezahlt wird.

Multimodale Therapien

Heilbar ist die Interstitielle Zystitis nicht. Multimodale Therapien, u.a. medikamentöse Therapien, Blasenirrigationen und Schmerztherapie, können lediglich ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern und Symptome lindern. Ursachen der IC, die mit Begleiterkrankungen wie Muskel- und Gelenkschmerzen, Migräne, depressiven Verstimmungen, Allergien, Dickdarm- und Magenproblemen einhergeht, sind nicht hinlänglich bekannt. Beschrieben wird die Erkrankung als ein Immun- und Barrieredefekt im Gewebe der ableitenden Harnwege, im Besonderen der schützenden sogenannten GAG-Schicht der Harnblase, wodurch die Blasenwand vermehrt schädigenden Bestandteilen des Urins ausgesetzt ist und ein andauernder Entzündungsprozess ausgelöst werden kann. Schätzungen zufolge sind in Europa 18 von 100 000 Frauen betroffen, die Dunkelziffer gilt als sehr hoch.

Frau Bärbel Mündner-Hensen wurde bereits im Jahr 2013 für ihr Engagement für die IC-Forschung, Aufklärung, ärztliche Fortbildung und die IC-Selbsthilfe mit dem Bundesverdienstkreuz am Bande geehrt. Sie erreichte, dass es heute in Deutschland weltweit die meisten Therapieoptionen für Interstitielle Zystitis gibt. Der ICA ist die einzige Institution, die Zentren für „Interstitielle Zystitis und Beckenschmerz“ zertifiziert und somit multidisziplinäre Zusammenarbeit fördert. Aktuell läuft eine klinische Medikamenten-Studie, die u.a. von DGU-Leitlinien-Koordinator Prof. Dr. Thomas Bschiepfer geleitet wird. ◀

Weitere Informationen: www.ica-ev.de

Quelle: DGU

Prostatakrebs: Schlechte Prognose bei Männern mit Diabetes

Prostatakrebs und Typ-2-Diabetes mellitus gehören bei Männern zu den häufigsten Erkrankungen. Verschiedene Studien sind zwar zu dem Ergebnis gelangt, dass in der allgemeinen Bevölkerung die Menschen mit Diabetes generell häufiger an Krebs erkranken, doch Männer mit Diabetes sind nicht vermehrt von Prostatakrebs betroffen. Und obwohl Männer mit Typ-2-Diabetes seltener an Prostatakrebs erkranken als Nicht-Diabetiker, ist die Prostatakrebs-bedingte Sterblichkeit bei Diabetikern höher.

Forschern ist es nun gelungen nachzuweisen, dass bei den Betroffenen der Androgenrezeptor wie auch mitogene Formen des Insulinrezeptors verstärkt exprimiert werden. Das könnte erklären, warum Männer mit Diabetes bei Prostatakrebs eine schlechtere Prognose haben.

Ein Forscherteam an Universität Tübingen hat kürzlich die Daten von Patienten analysiert, bei denen die Prostata krebsbedingt reseziert worden war. Wie erwartet waren darunter weniger Patienten mit Diabetes als im Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung. Allerdings hatten Prostatakrebs-Patienten mit Diabetes bei der Diagnosestellung signifikant häufiger bereits Metastasen in den Lymphknoten. Zudem war der Anteil der Patienten, die nach den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zu der sehr hohen Risikogruppe gehören, bei den Betroffenen mit Diabetes signifikant erhöht.

Wie unterscheiden sich Prostatakarzinome bei Männern mit und ohne Diabetes?

Was macht das Prostatakarzinom von Patienten mit der Stoffwechselerkrankung derart aggressiv? Die-

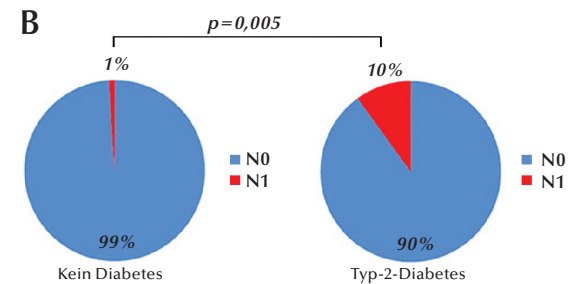
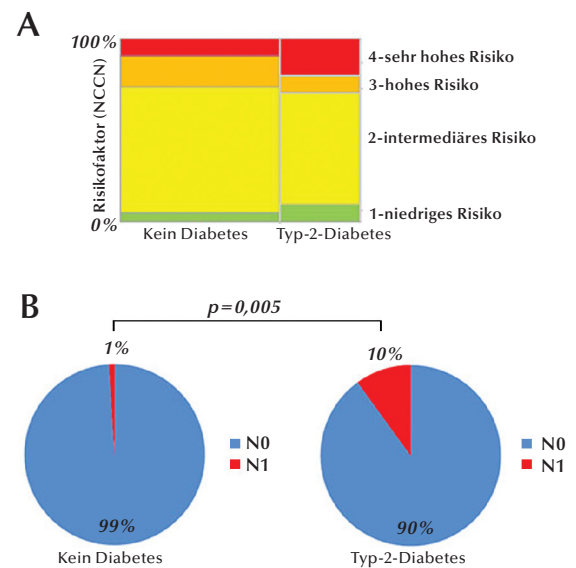
se Fragen haben die Forscher in einer weiteren Studie untersucht. Dazu haben sie 70 Tumorproben von Patienten ohne Diabetes und 59 Proben von Betroffenen mit Typ-2-Diabetes analysiert.

Da bei der Entstehung von Prostatakrebs männliche Geschlechtshormone (Androgene) eine wichtige Rolle spielen, haben die Wissenschaftler die androgene Signalkette untersucht. „Wir haben eine Genexpressionsanalyse von Schlüsselproteinen durchgeführt und festgestellt, dass bei Menschen mit Diabetes der Androgenrezeptor (AR) verstärkt gebildet wurde“, sagt Dr. Martin Heni, der am Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) die Studie leitete. Auch durch AR vermittelte Signalwege waren verstärkt aktiviert.

Die Wissenschaftler haben noch einen weiteren Unterschied identifiziert: „In den Prostatakarzinomen der Patienten mit Diabetes werden verstärkt Insulinrezeptoren der Isoform A exprimiert“, erläutert Dr. Stefan Lutz, Erstautor der Studie. Diese können Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factor, IGF) binden. Das trägt zur verstärkten Zellteilung und damit zu verstärktem Zellwachstum bei. Normalerweise exprimieren Erwachsene hauptsächlich die Isoform B des Insulinrezeptors, die kein IGF bindet.

Zudem ist bei Patienten mit Diabetes auch die Steroidbiosynthese im Tumor verändert. Es werden weniger schützende Östrogenrezeptor-Liganden gebildet. Das verstärkt den Androgen-Signalweg in den Tumoren weiter.

„Unsere Arbeit liefert neue Erkenntnisse darüber, warum der Prostatakrebs bei Männern, die an Typ-2-Diabetes leiden, so aggressiv ist“, fasst Dr. Heni die Ergebnisse zusammen. „Bei Männern mit Typ-2-Diabetes hat das Prostatakarzinom



A: Für 74 Patienten mit Typ-2-Diabetes und für 148 Männern ohne Diabetes wurde der Risikowert des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) berechnet. Die relative Verteilung ist in der Abbildung dargestellt.

B: Prävalenz von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes. Präsentiert wird die relative Prävalenz der Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie bei 74 Patienten mit Typ-2-Diabetes und 148 Männern ohne Diabetes.

eine schlechtere Prognose und muss daher eher und umfassender abgeklärt und behandelt werden als ein Prostatakrebs beim Nicht-Diabetiker“, betonte Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl, Chefarzt der Urologischen Universitätsklinik Tübingen.

Für 74 Patienten mit Typ-2-Diabetes und 148 Männer ohne Diabetes wurde der Risikowert des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) berechnet. Die relative Verteilung ist in der **Abbildung** dargestellt. ◀

Literatur:

Lutz SZ, et al. 2017. Androgen receptor overexpression in prostate cancer in type 2 diabetes. *Molecular Metabolism*, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.11.013>

Lutz SZ, et al. 2018. Higher prevalence of lymph node metastasis in prostate cancer in patients with diabetes. *Endocr Relat Cancer*. doi: 10.1530/ERC-17-0465. [Epub ahead of print].

Quelle: Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (IDM), Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen.

Prostatakarzinom: Zahlreiche Optionen des Arztes – auch bei Lymphknotenmetastasen

Auf dem Deutschen Krebskongress 2018 in Berlin wurden unter anderem Optionen der Behandlung des Prostatakarzinoms (PCa) in unterschiedlichen Situationen erörtert. Eine wichtige – und nach wie vor kontroverse – Diskussion ist und bleibt die Frage nach der aktiven Überwachung mit der Möglichkeit des Wechsels zu kurativer Therapie in der Frühphase einer PSA-Erhöhung als Indikator einer sich möglicherweise anbahnenden Krebserkrankung. Aber auch zahlreiche Probleme im Zusammenhang mit Lymphknotenmetastasierung wurden erörtert, und es wurde eine neue Methode zur Detektion und Dissektion dieser Metastasen vorgestellt.

Ist für Patienten mit PCa-Diagnose eher aktive Überwachung oder ein zeitnaher invasiver Eingriff – meist in Form einer radikalen Prostatektomie (RP) – vorteilhafter? Diese Frage wurde auf dem DKK im Rahmen einer Oxford-Debatte kontrovers diskutiert. Dabei sprachen sich Redner für das Pro und Kontra aus. Das Publikum durfte zu Anfang und Ende der Stellungnahmen abstimmen.

Die ewige Kontroverse: Abwarten oder Nicht-Abwarten

Den Pro-Part übernahmen PD Dr. med. Christian Arsov, Universitätsklinikum Düsseldorf, und Prof. Dr. med. Thomas Steuber, UKE Hamburg. Kontra vertraten Prof. Dr. med. Michael Stöckle, Uniklinik des Saarlands, und Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg, Universität Rostock.

Argumente pro:

Die Höhe der Inzidenz des PCa steht im Widerspruch zur Wahrscheinlichkeit, am PCa zu versterben. Bei Niedrigrisiko-Patienten kann durch die Wahl aktiver Überwachung eine Übertherapie mit dem Risiko für Komorbiditäten wie Inkontinenz oder erektile Dysfunktion vielfach vermieden werden.

Für Patienten mit palpablen Tumoren ergab die SPCG-4-Studie Vorteile für die Operation. Bei Patienten mit nied-

rigem Risiko errechnete sich für die RP hinsichtlich der Prostatakrebs-bedingten Mortalität bis zu einem Follow-up von 23,2 Jahren kein statistisch signifikanter Vorteil [1]. Auch andere Studien – wie etwa die ProtecT-Studie mit einer Beobachtungsdauer von mehr als 10 Jahren – so die Pro-Argumentation, zeigten für Niedrigrisiko-Patienten keine Überlebensvorteile bezüglich Mortalitätsgewinn bei invasiven Therapien gegenüber aktiver Überwachung [2].

Argumente kontra:

In der bahnbrechenden skandinavischen SPCG-4-Studie traten ungeachtet vergleichbarer Mortalitätsraten bei mehr Patienten, die lediglich überwacht wurden, Metastasen auf, und es wurden vermehrt progrediente Erkrankungen beobachtet. Außerdem bleibt abzuwarten wie sich die Mortalitätskurven jenseits des Beobachtungszeitraums weiterentwickeln. Wozu also Männern raten, deren zu erwartende Lebensspanne mehr als 20 Jahre beträgt?

Das Publikum sprach sich sowohl vor als auch nach der Pro-Kontra-Argumentation zu rund drei Vierteln für die aktive Überwachung aus.

Allerdings waren sich die Kontrahenten weitgehend darin einig, dass die Qualität der aktiven Überwachung erhöht und standardisiert werden sollte. Das stößt allerdings auf Schwierigkeiten. Denn anders als die unproblematische PSA-Messung wird eine engmaschige Überwachung mit einem Biopsie-Monitoring von den meisten Patienten langfristig nicht toleriert.

Eine Lösungsmöglichkeit könnte die MRT-navigierte stereotaktische Biopsie darstellen. Dieses Verfahren sollte im optimalen Fall so wenig Biopsien wie möglich mit der größtmöglichen Aussagekraft verbinden. Biopsien werden dort entnommen, wo die Bildgebung verdächtige Areale detektiert hat. Allerdings befindet sich diese Methode noch in der Entwicklung und ist nicht hinreichend validiert. Dies wäre aber die Richtung, in die eine hoch-aktive und hoch-effek-

tive Überwachung gehen müsste.

Management bei Lymphknotenmetastasen

Prof. Dr. Thomas Steuber (Hamburg) widmete sich der Frage: Wie wirken sich Lymphknoten-Metastasen beim PCa auf das biochemisch rezidivfreie und das metastasenfreie Überleben aus? Hierbei konstatierte er zunächst einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der (gefundenen) befallenen Lymphknoten und der weiteren Progredienz der Erkrankung. „Im Vergleich zu ein oder zwei positiven Lymphknoten verschlechtert sich die Prognose ab drei befallenen Lymphknoten deutlich“ [3]. Allerdings spielen für die Prognose gerade auch im Hinblick auf harte Endpunkte wie das Gesamtüberleben (OS) noch weitere Faktoren eine Rolle. So etwa ein Gleason-Score von mindestens 8 und die Größe des Primärtumors. Diese und andere Parameter werden im Lymphknotenkalkulator der EAU berücksichtigt [4].

Welche Strategie sollte demnach gefahren werden, wenn bei einer Prostatektomie positive Lymphknoten detektiert werden? In einer Untersuchung verglichen Steuber und Kollegen im eigenen Haus Patienten, bei denen im Fall der Nodalpositivität eine RP durchgeführt oder die Op unterbrochen wurde. Beide Kollektive erhielten eine adjuvante Hormontherapie. In dieser nicht-prospektiven Untersuchung zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die RP, sowohl hinsichtlich des 5- und 10-jährigen klinischen progressionsfreien Überlebens (CPFS) ($p=0,005$) als auch für das krebspezifische Überleben ($p=0,001$) [5]. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen des Münchener Krebsregisters als auch den Resultaten des SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) überein, so Steuber [6, 7].

Allerdings hat die limitierte oder ausführliche Entnahme und Untersuchung von Lymphknoten vor dem Hintergrund einer RP bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko keinerlei Auswirkung auf

das onkologische Ergebnis, wie eine neue Studie belegt, hält Steuber fest [8]. Andererseits können weitergehende Therapieoptionen vom Nodalstatus beeinflusst sein, hebt Steuber hervor. In zwei Studien mit allerdings retrospektiven Designs wurde bei nodalpositiven Patienten bei adjuvanter Bestrahlung ein Benefit bezüglich des CPFS und des krebsspezifischen Überlebens nachgewiesen [9, 10].

Strahlengeführte Entfernung von Lymphmetastasen

PD Dr. med. Tobias Maurer (München) referierte über die verbesserte Detektion von Lymphmetastasen durch ein ⁶⁸Ga-PSMA-PET. Der Ligand bindet hochspezifisch an das prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA), welches von Krebszellen vermehrt exprimiert wird. Der Tracer signalisiert eine erhöhte Dichte im Gewebe. Dadurch stellt das PSMA als Tumormarker beim Prostatakarzinom sowohl ein diagnostisches als auch ein therapeutisches Ziel dar.

Bei Patienten im guten Allgemeinzustand, bei denen auf diese Weise ein positiver Lymphknoten detektiert wurde, kann, so Maurer weiter, ein therapeutisches Verfahren zum Entfernen dieses befallenen Lymphknotens angeboten werden: die sogenannte PSMA-Radioguided Surgery (PSMA-RGS). Hierbei wird präoperativ ein Gammatracer verbunden mit einem PSMA-Liganden injiziert. Danach wird mittels einer Gammasonde intraoperativ die metastatische Läsion lokalisiert und entfernt. „Natürlich können mit diesem Verfahren nicht einzelne Zellen exakt geortet werden, so dass eine Entfernung mit einem Sicherheitsabstand um das detektierte Gewebe herum notwendig ist.“ Aber es kann nach der Dissektion mit der Gammasonde eine Überprüfung durchgeführt werden, ob noch eine Strahlung vom Tracer vorhanden ist.

In München wurden bereits 160 solcher Eingriffe durchgeführt, berichtet Maurer. Von ihnen wurden 111 Patienten ausgewertet, von denen rund 60% ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium (≥pT3a) aufwiesen. Bei über 30% lag zuvor eine lymphogene Metastasierung

vor, und Dreiviertel hatten bereits eine Salvagetherapie erhalten. Der PSA-Wert war mit median 1,13 ng/ml niedrig.

Gemäß einer noch nicht veröffentlichten Arbeit hatten 77% der Patienten einen PSA-Abfall von über 50% und die Hälfte der Patienten von über 90%. Trotz eines Bias aufgrund nicht ausreichender Selektion, konnte in dieser kleinen Serie für die Patienten, welche nur durch diesen Eingriff eine PSA-Absenkung in den Nullbereich erzielten, ein medianes therapiefreies Überleben von 25,3 Monaten dokumentiert werden.

Das Fazit von Maurer: „Die PSMA-RGS ist technisch durchführbar und verlässlich. Sie ermöglicht die Detektion und Entfernung kleiner und atypischer Metastasen (in Lymphknoten) und könnte als zusätzlicher Baustein in der Therapie des PCa eingebaut werden, eventuell auch um systemische Folgetherapien zeitlich weiter nach hinten zu verschieben.“ Ob diese Therapieoption Auswirkungen auf das Langzeit-Ergebnis hat, muss erst noch untersucht werden.

RT: für neue Verfahren noch keine belastbaren Daten

Den Stellenwert der Radiotherapie (RT) der Lymphabflusswege beim PCa diskutierte Prof. Dr. med. Ute Ganswindt (Innsbruck). Aufgrund einer sehr dünnen Datendecke ist, laut aktuellen Therapieempfehlungen, der Wert einer primären Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur RT der Prostata bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des mittleren und hohen Risikoprofils nicht geklärt.

Die Radiologin machte jedoch darauf aufmerksam, dass dieses Statement auf Studien basiere, die zum einen noch eine simplere Radiatio durchführten: mit rechteckigem Feld bei homogener Strahlendosis. Heutzutage ermöglicht unter anderem die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) eine lokal spezifizierte und differenzierte Strahlenstärke, wodurch eine erheblich schonendere RT durchgeführt werden kann. Zum zweiten inkludierte eine der zwei zu Rate gezogenen Studien – beide sind etwas älteren Datums – auch Patienten mit Low

risk, „die von einer Bestrahlung der Lymphabflusswege ohnehin kaum profitieren dürften.“ Rechnet man retrospektiv diese und andere Fehler heraus, ergibt sich zumindest eine positive Tendenz für diese Therapieoption, vorausgesetzt das Staging ergibt ein intermediäres oder hohes Risiko. Der Benefit ist vermutlich am größten mit einer begleitenden ADT (Androgendeprivationstherapie) und bei Anwendung einer IMRT oder vergleichbar schonender Verfahren.

Für die adjuvante RT nach RP gibt es ebenfalls keine belastbaren prospektiven Daten. Vorteile zeigt die bereits angesprochene retrospektive Studie von Tilki [9] wie auch Register-Auswertungen der National Cancer Data Base. Letztere ergab, dass die Patienten von einer Kombination aus adjuvanter RT und Hormontherapie hinsichtlich des OS signifikant profitierten [11]. Zusammenfassend lässt sich sagen, so Ganswindt, dass die Datenlage keine klaren Empfehlungen sowohl im primären als auch im adjuvanten Setting zulässt. Wohl daher divergieren auch die verschiedenen diesbezüglichen Leitlinien. Aber: „Im primären Setting geht der Trend zu einer pelvinen RT der Lymphabflusswege, zumindest bei Patienten mit höherem Risiko unter Berücksichtigung von Alter und Komorbiditäten.“ ◀

Bericht: Reimund Freye, Baden-Baden

Quellen:

Symposien auf dem DKK 2018

- Plenar/Oxford-Debatte: Die aktive Beobachtung beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko ist onkologisch sicher!
- Management von Lymphknotenmetastasen in der Uro-Onkologie. Berlin, 21.-24.02.2018

Literatur:

- [1] Bill-Axelsson A, et al. 2014. N Engl J Med 370(10): 932-942
- [2] Hamdy FC, et al. 2016. N Engl J Med 375(15): 1415-1424
- [3] Touijer KA, et al. 2014. Eur Urol 65(1):20-25
- [4] www.evidencio.com/models/show/797
- [5] Steuber T, et al. 2011. BJU Int 107(11):1755-61
- [6] Engel J, et al. 2010. Eur Urol 57: 754-761
- [7] Rusthoven CG et al. 2014. Int J Radiat Oncol Biol Phys 88(5): 1064-1073
- [8] DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5018 Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl (May 2017) 5018-5018
- [9] Tilki D, et al. 2017. BJU Int 119(5):717-723
- [10] Abdollah F et al. 2014. J Clin Oncol 32(35): 3939-3947
- [11] Wong AT, et al. 2016. Urol Oncol 34(12): 529.e15-529.e20

Nierenzellkarzinom Zukünftige Anforderung: Großer genetischer Heterogenität gerecht werden

Die Krebstherapie und -diagnostik unterliegt gegenwärtig einem ungeheuren Wandel. Daher wurde auf dem aktuellen Deutschen Krebskongress 2018 in Berlin von der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierentumoren (IAG-N) ein Symposium abgehalten zur translationalen Onkologie, in welchem neue Forschungsergebnisse zum Nierenzelltumor (RCC) auf ihre eventuellen klinischen Auswirkungen hin befragt wurden. Besonders in den Fokus der Aufmerksamkeit rückte dabei die für das RCC kennzeichnende Tumor-Heterogenität.

Die Urologin Prof. Dr. med. Kerstin Junker (Homburg/Saar) machte zunächst deutlich, dass die Heterogenität prinzipiell verschiedenerlei Hinsicht gesehen werden. Und zwar als intertumorale Heterogenität, als intratumorale Heterogenität und sodann kann noch von abweichenden genetischen Profilen zwischen Muttergeschlucht und Metastasen ausgegangen werden.

Laut der vielzitierten Arbeit von Hoefflin und Kollegen, so Junker weiter, welche die intratumorale Heterogenität (ITH) in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses hob [1], ist diese bereits früh angelegt „und nicht Konsequenz der Tumorprogression.“ Sie ist vor allem geprägt durch Unterschiede zwischen Zentrum und Peripherie des Primarius. Das jeweilige genetische Profil wäre dieser Annahme gemäß bestimmt durch die Mikroumgebung.

Genetisches Profiling bei vielfältiger Mutation notwendig

Eine notwendige Konsequenz wäre demnach eine multiregionale Biopsie.

Eine oder nur wenige Biopsien könnten somit nicht annähernd das ganze Spektrum der relevanten Mutationen erfassen. Damit wäre außerdem eine erhebliche Einschränkung von Biomarkern gegeben, die lediglich nach einer bestimmten Mutation fahnden.

Eine Lösung wären Biomarker, fährt die Urologin fort, die bestimmte molekulare Signaturen entschlüsseln helfen. Beispielsweise eine 16-Gen-Signatur, die als unabhängiger prognostischer Parameter dienen kann und eine zuverlässigere Prognose liefern könnte als der Leibovich Score. Mit solchen Verfahren ließe sich am Primärtumor eventuell bereits das Risiko Metastasierung sowie von der Überlebenswahrscheinlichkeit – innerhalb gewisser Grenzen – bestimmen.

Wenn die Theorie hingegen richtig sein sollte, dass unter therapeutischen Selektionsdruck der Tumor genetisch weiter mutiert, muss man im Falle von Tochtergeschwulsten auch die Metastasen selber genetisch untersuchen. Beide Theorien schließen sich natürlich keineswegs aus, sondern ergänzen sich vermutlich eher. In jedem Fall bleibt die Frage, ob bei Biopsien einzelner Metastasen damit auch das gesamte Spektrum aller Metastasen-Mutationen erfasst werden kann. Hier ist vielleicht, meint Junker, die umfassendere Auswertung einer Liquid Biopsy weiterführend.

Die Conclusio von Junker: „Natürlich haben wir eine molekular-genetische Diversität beim RCC. Und wir müssen schauen, wie weit dies bei der Prognose und der Therapiewahl zu berücksichtigen ist. Wir sollten aber bei der Untersuchung genetischer Profile zunächst ein Areal ansehen und dieses bezüglich seiner Heterogenität

bewerten. Danach wäre dann die Entscheidung zu fällen, ob weitere Areale in die Untersuchung einzubeziehen sind. Im fortgeschrittenen Stadium sollten die Biomarker aber verstärkt auf die Metastasen ausgerichtet sein.

Korrelation von Histologie und Genetik

Der Pathologe Prof. Dr. med. Arndt Hartmann (Erlangen) besprach die Korrelation zwischen Morphologie und Genetik beim RCC. Dafür berichtete er zunächst über die morphologische Unterscheidung von Grad 1 (sehr gut differenziert) bis hin zur RCC-Histologie vom Grad 4, welche eine immer mehr entdifferenzierte Zellstruktur aufweist, beispielsweise mit mehrkernigen Riesenzellen und/oder rhabdoider oder sarkomatoider Differenzierung.

„Aber“, gibt Hartmann zu bedenken, „wir sehen auch gemischte Morphologien, wo sich etwa Grad 1 und Grad 4 beide gleichzeitig im Tumorgewebe finden.“ Dies zeigt einmal die erhebliche Heterogenität beim RCC und es steht jeweils eine differente Genetik dahinter.

Und man weiß seit geraumer Zeit, dass etwa eine rhabdoide Differenzierung mit einer schlechteren Prognose verbunden ist; Przybycin und Kollegen errechneten für diesen Subtyp des RCC eine 5,25-fach höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben [2]. Daher sollte eine rhabdoide oder sarkomatoide Differenzierung, laut S3-Leitlinie, so der Pathologe, angegeben werden.

„Unter dem Mikroskop sehen wir immer häufiger diese angesprochenen Mischformen von klarzelligem hochdifferenziertem Gewebe und einer rhabdoiden

Entdifferenzierung“, fährt Hartmann fort. Dahinter steht eine Mutation des PBRM1-Gens (BAF180). Dies hat große klinische Relevanz, weil in einer neuen Arbeit eruiert wurde, dass Patienten mit klarzelligem RCC, bei denen diese Mutation zugrundeliegt, ein „ganz exzellentes Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren aufweist“ [3]. Denn das ist ein PD-L1-Immunzell-positiver Tumor: „auf praktisch jeder Immunzelle findet sich eine PD-L1-Expression.“

Eine andere Arbeitsgruppe hat mittels einer 34-Gen-Signatur die Metastasen sowie den Primärtumor eines klarzelligen RCC gemäß der unterschiedlichen Tumor-Heterogenität in die Subtypen A und B unterteilt, und konnte für diese jeweiligen Kollektive einen klaren Unterschied in der RCC-spezifischen Überlebenszeit nach der Operation erkennen [4].

Hinsichtlich der Heterogenität eines Tumors, fährt Hartmann fort, hat Jose Lopez ein (praktisierbares) Verfahren vorgeschlagen, mit dem wesentlich differenzierter diese morphologische und genetische Vielfalt dargestellt werden kann. Dabei wird ein Raster von Blöcken, die je eine Größe von 1 mm² haben, auf das Tumorgewebe gelegt und für jeden Mini-Block wird dann mit verfügbarer digitaler Labortechnik nach RCC-typischen Mutationen gesucht [5].

Detektiert werden könnten mit solcher Methodik etwa als Subklon bereits vorhandene Resistenzmutationen, die im Primärtumor aber lediglich in der Größenordnung von 0,1% des Gewebes vorhanden sind. Dieser Weg werde beim Lungenkarzinom bereits beschritten. Beispielsweise ist eine Kombination aus Liquid Biopsy als Bestimmung zirkulierender DNA mit Rebiopsien in Metastasen möglich, um möglichst effizient auf die Tumor-Evolution eines einzelnen Patienten eingehen zu können.

Komplexe systemische Therapie bei hoher Heterogenität

Bei der thematisierten Heterogenität vom RCC fragte sich PD Dr. med. Carsten Grüllich (Heidelberg) wie eine Targetselektion für eine systemische Therapie aussehen könnte. Wurde beim CML erfolgreich auf im wesentlichen eine Mutation, nämlich die des Treibergens BCR-ABL, therapiert, so ist die Situation bei soliden Tumoren doch anders, wie auch die vielzitierte Arbeit von Gerlinger und Kollegen belegt hat [6]. Dabei wurde vor der Unterschätzung der Tumorheterogenität mit seinen Folgen gewarnt, sofern diese aufgrund zu weniger Biopsien als zu simpel eingestuft wird.

Auffällig ist, so Grüllich, eine differente Phäno- und damit auch Genotypik, wenn man die Peripherie mit dem Zentrum des Tumors vergleicht. Das macht letztendlich auch Sinn, denn die Peripherie ist die Invasionszone, wo der Tumor weiterwächst und in der Lage sein sollte, gesundes Gewebe zu infiltrieren und zu verdrängen. So sind peripherie-spezifische Mutationen auch eher auf die Reaktion von Zytokinen und Chemokinen eingestellt. Wichtig für das Tumorwachstum ist, gemäß dem ‚Empty-space-Modell‘, der Kontakt zum Stroma, wonach Tumorzellen in diesem Milieu genetisch so umprogrammiert werden, dass sie gerade im Kontakt mit Nichttumor-Zellen besser wachsen können.

Relevant für das Tumorwachstum ist ferner das MET-Onkogen; bei Überexpression ist es assoziiert mit größerer Aggressivität des Tumors. Die Erhöhung der MET-Expression und damit auch der MET-Kopienzahl geht mit einem höheren Grading des RCC einher sowie mit einer erhöhten Mortalität. In einer Arbeit von Macher-Goeppinger und Kollegen fand man in 572 klarzel-

ligen RCC nur bei 17% eine MET-Negativität, hingegen zeigte sich bei einem erheblichen Anteil der Patienten mit hochgradigem RCC diese Treibermutation [7].

In der eigenen noch laufenden MORE-Studie, so Grüllich, fand man sehr differente Mutationen beim Vergleich von Primarius und Tochtergeschwür. Waren im Primärtumor eines exemplarischen Patienten 441 Mutationen wirksam, und in der Metastase immer noch 326, so betrug die Schnittmenge (also identische Mutationen von Primarius und Metastase) lediglich 18 Mutationen. Die aktuell brennende Frage wäre demnach, welches ist dann das Therapietarget?

Grüllich fasst zusammen: Ziel wäre es, zu untersuchen, welche Genprofile auf welche spezifischen Therapien besonders gut ansprechen. Molekulare Signaturen könnten als prognostische und prädiktive Marker dienen. Ferner brauchen wir neue molekulare Zielstrukturen. Auch sollten molekulare Signaturen für die Immuntherapie genauer identifiziert werden. Dies sollte schließlich in einer wirklich individualisierten Therapie von Tumorpatienten münden, was Grüllich jedoch erst in einer fernen Zukunft realisiert sieht. ◀

Bericht: Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: IAG-N-Symposium: Tumorheterogenität und Metabolik des Nierenzellkarzinoms - Bedeutung für Diagnostik und Therapie, im Rahmen des 33. Deutschen Krebskongresses 2018, Berlin, 23. Febr. 2018.

Literatur:

- [1] Hoefflin R, et al. 2016. Nat Commun doi: 10.1038/ncomms11845.
- [2] Przybycin CG, et al. 2014. Am J Surg Pathol. 38(9):1260-1265
- [3] Miao D, et al. 2018. Science 359(6377): 801-806
- [4] Serie DJ, et al. 2017. Eur Urol 71(6): 979-985
- [5] Lopez JL. 2016. Eur J Immunol 124(3): 153-159
- [6] Gerlinger M, et al. 2012. N Engl J Med 366: 883-92
- [7] Macher-Goeppinger S, et al. 2017. Oncotarget 8(1):1046-1057.

Kritisches Hinterfragen von Studien gefordert

Die Evidenz durch klinische Studien bilden die Grundlage der medizinischen Versorgung von Krebspatienten. Nichtsdestotrotz ist nicht jede Studie, sei sie auch groß angelegt und über viele Jahre nachbeobachtet, aussagekräftig für den klinischen Alltag. Dies wurde bei der Jahresversammlung der European Association of Urology in prominenten Analysen belegt.

PIVOT-Studienpopulation entspricht nicht der Realität

In der US-amerikanischen PIVOT-Studie wurde gezeigt, dass die Mortalität von Prostatakarzinom-Patienten mit Prostatektomie im Vergleich zu Patienten ohne Prostatektomie wenig unterschiedlich war (Wilt et al., NEJM 2017;377:132). Dabei begleitete die Studie 731 Prostatakarzinompatienten mit lokalisierter Erkrankung über nahezu 20 Jahre. Somit konnte geschlossen werden, dass die Operation bei nahezu allen Prostatakarzinompatienten mit lokaler Erkrankung obsolet ist und das Patientenmanagement reduziert werden kann. Dieses überraschende Er-

gebnis wurde von Dr. Firas Abdollah, Detroit/USA, und Kollegen allerdings angezweifelt. Beim EAU präsentierten die Wissenschaftler nun eine Analyse der Charakteristik von Prostatakarzinompatienten, die in den drei großen US-amerikanischen Datenbanken PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) Cancer Screening Trial, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) und National Cancer Database zur Verfügung stehen (EAU 2018, Abstr. #162). Im Ergebnis konnten sie zeigen, dass die Studienteilnehmer der PIVOT-Studie nicht den „real-world“-Patienten entsprechen und daher, wenn überhaupt, nur wenige, kritische Rückschlüsse aus der Studie gezogen werden sollten.

Der Vergleich dokumentierte, dass die Patienten in der PIVOT-Studie älter und kränker verglichen mit der alltäglichen Patientenpopulation war. Resultierend betrug die gesamte Mortalität in der PIVOT-Studie 64% über 12,7 Jahre, während sie in den großen Vergleichsdatenbanken nur 8-23% über eine vergleichbare Zeitspanne von 7,5-12,3 Jahre betrug. Das mittlere Alter der Patienten

bei Diagnosestellung lag in der PIVOT-Studie bei 67 Jahren verglichen mit 65,8 Jahren (PLCO-Studie), 61,3 Jahren (SEER-Datenbank) bzw. 60,2 Jahren (National Cancer Database). In der PIVOT-Studie sei somit eine Selektion von Patienten mit schlechter Prognose erfolgt, bei denen die Wahrscheinlichkeit von einer Operation zu profitieren kaum gegeben war, so das Fazit der Autoren. Der Vergleich mit Patienten aus großen US-Datenbanken zeige, dass die PIVOT-Daten nicht ohne Weiteres auf alle Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom bei Diagnose generalisiert werden sollten. Es bedürfe nun einer kritischen Überprüfung der PIVOT-Studiendaten, um zu sehen, ob möglicherweise und dann, welche Rückschlüsse für den Praxisalltag gezogen werden könnten.

Großes Bias-Potential bezüglich Darstellung der Becken-Lymphknotendisektion

In einem systematischen Review wurde der relative Nutzen und der Schaden durch die Becken-Lymphknotendissekti-

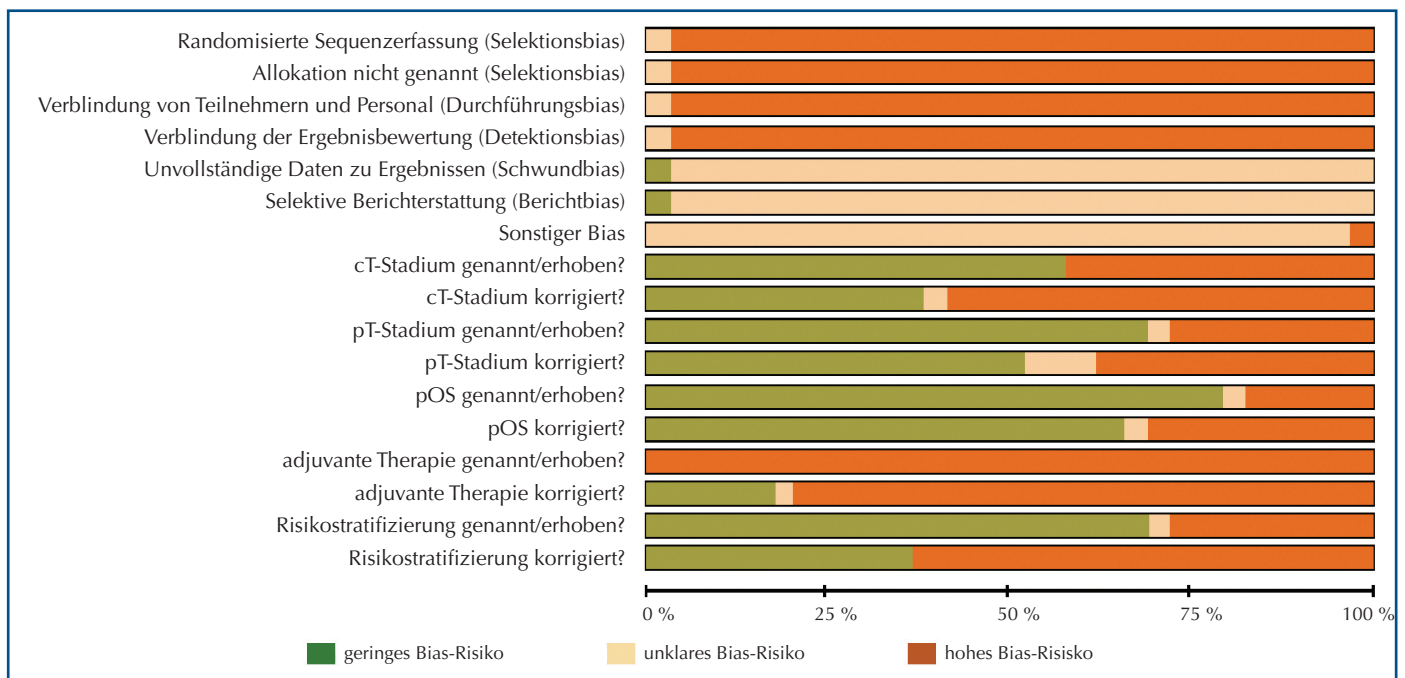


Abb.: Bias-Risiko in Studien zur Becken-Lymphknotendisektion bei radikaler Prostatektomie unter Unterscheidung verschiedener Bias-Ursachen.

EAU18

COPENHAGEN

16-20 March 2018

on bezüglich des onkologischen und des nicht-onkologischen Therapieerfolgs bei PCa-Patienten untersucht, die einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden (EAU 2018, Abstr. #PT009). Dazu analysierten internationale Wissenschaftler die Daten von insgesamt 275.269 Patienten aus 66 Studien. Der onkologische Therapieerfolg war der Endpunkt von 29 der Studien und in 43 Studien wurden nicht-onkologische Therapieziele erhoben.

In den meisten Studien wurde ein hohes Risiko für einen Bias oder Vermischung von Daten gesehen (Abb.). Widersprüchliche Ergebnisse wurden beispielsweise gesehen, wenn das biochemische und das pathologische Rezidiv verglichen wurden, wenn kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für das Gesamtüberleben zu beobachten war. Widersprüchlicherweise zeigte die Mehrheit der Studien, dass die extensivere Becken-Lymphknotendissektion mit einem ungünstigeren Ergebnis bezüglich der Operationsdauer, dem Blutverlust, der Länge des Krankenhausaufenthalts und postoperativen Komplikationen einherging. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf die Urin-Kontinenz oder die Wiedererlangung der erektilen Funktion festgestellt.

Im Ergebnis war die Becken-Lymphknotendissektion, obwohl sie die verlässlichsten Staging-Ergebnisse liefert, mit einem schlechteren intraoperativen und perioperativen Ergebnis assoziiert. Ein direkter therapeutischer Effekt konnte unterdessen in der verfügbaren Literatur nicht nachgewiesen werden. Die Autoren folgern aus den Ergebnissen ihrer Analyse, dass die geringe Qualität der Evidenz die Notwendigkeit für die Durchführung einer robusten und adäquat gepowerten klinischen Studie unterstreiche.

MRT spürt mehr Tumoren auf als Standardbiopsie

Die Ergebnisse der PRECISION-Studie erhielten in Kopenhagen viel Aufmerksamkeit. In dieser praxisrelevanten, in-

ternationalen und randomisierten Studie wurde der Nutzen der Magnetresonanztomographie (MRT) gegenüber der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) zur Diagnosestellung evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass durch ein MRT bei Diagnosestellung die Anzahl invasiver Prostatabiopsien um nahezu ein Drittel gegenüber der TRUS gesenkt werden kann (EAU 2018; Abstr. #1225). Gleichzeitig wurden mehr bösartige und weniger „harmlose“ Tumoren identifiziert, also die Häufigkeit von Überdiagnosen reduziert. Die Relevanz dieser Ergebnisse wurde durch die gleichzeitige Veröffentlichung im New England Journal of Medicine unterstrichen.

In der PRECISION-Studie untersuchten Wissenschaftler von 23 Zentren 500 Männer entweder mit einer Standard 10-12-Stanzen TRUS-Biopsie oder mit einem initialen MRT-Scan gefolgt von zielgerichteten Biopsien, wenn im MRT eine Abnormalität festgestellt wurde. Das vorrangige Ziel der randomisierten Studie war die Evaluation des Anteils an Männern, die mit einem klinisch relevanten Prostatakarzinom, definiert als Gleason Score $\geq 3+4$, diagnostiziert wurden. Zudem sollte erfasst werden, wie hoch der Anteil an Männern ist, die mit einem klinisch unbedeutenden Prostatakarzinom (Gleason Score 3+3) diagnostiziert werden.

Im Ergebnis wurde festgestellt, dass 28% der Männer im MRT-Arm der Studie keiner Biopsie bedurften. Von den Männern, bei denen mithilfe des MRT eine Biopsie als gerechtfertigt erschien, hatten 38% einen klinisch relevanten Tumor. Im TRUS-Arm waren es 26%. Zudem war die Anzahl von Patienten, die mit einem klinisch unbedeutenden Tumor diagnostiziert wurden, bei Untersuchung mithilfe des MRT signifikant geringer (9% vs. 22%; $p < 0,001$). Dies zeige, dass mit dem diagnostischen Weg über das initiale MRT die Anzahl an Biopsien

insgesamt reduziert werden könne und bessere Ergebnisse verglichen mit der alleinigen TRUS-Biopsie erreicht würden, so das Fazit der Autoren.

Beeinflussung der Lebensqualität nach lokaler Therapie

Bei lokalisiertem Prostatakarzinom werden derzeit die aktive Überwachung, operative Prostatektomie, externe Beam-Radiotherapie (EBRT) und die Brachytherapie zur Behandlung eingesetzt. In einer retrospektiven Untersuchung wurde der Therapieerfolg aus Sicht der Patienten (PROMs) im Vergleich zwischen den Therapieformen untersucht (EAU 2018, Abstr. #PT010). Es konnten 18 Studien identifiziert werden, die insgesamt 13.604 Patienten einschlossen.

Mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu sechs Jahren konnte für die aktive Überwachung der geringste Einfluss auf die krebspezifische Lebensqualität festgestellt werden. Im Vergleich mit der aktiven Überwachung und der EBRT wurde für die Operation ein negativer Einfluss auf die Harn- und Sexualfunktion gezeigt. Durch eine EBRT wurde hingegen im Vergleich zu aktiver Überwachung und Operation die Darmfunktion negativ beeinträchtigt. Daten einer kleinen Studie zur Brachytherapie zeigte einen Einfluss auf die Harnfunktion nach einem Jahr, die aber nach fünf Jahren nicht mehr signifikant war.

Die Autoren kamen aufgrund der Analyse zu der Erkenntnis, dass - limitiert auf die Lebensqualität - mit den etablierten Therapien sehr unterschiedliche Ergebnisse erreicht werden, welche mit den Patienten vor der Behandlung im Detail besprochen werden sollten. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerborg

Quelle: Jahresversammlung der European Association of Urology (EAU), 16.-20. März 2018, Kopenhagen.

Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner

Können Patienten zwei Rechnungen für eine Leistung verlangen?

Frage:

Meine Patientin ist privat versichert und beihilfeberechtigt. Meine GOÄ-Liquidation über die Gesamtbehandlung hat sie bezahlt. Jetzt möchte sie eine Zweitrechnung für die Kostenerstattung haben. Ich soll in der Zweitrechnung nur Ernährungsberatung ausweisen, aber den Gesamtbetrag der Rechnung ansetzen. Darf ich die Zweitrechnung ausstellen?

Antwort:

Ihre Patientin wird die Gesamtrechnung zur Kostenerstattung bei der Beihilfefestsetzungsstelle eingereicht haben. Nunmehr möchte sie eine zweite Rechnung über den gesamten Betrag der Heilbehandlung einschließlich Ernährungsberatung, jedoch nur ausgewiesen als Ernährungsberatung, um eine Kostenerstattung durch ihre Private Krankenversicherung ausschließ-

lich für Ernährungsberatung in voller Höhe der Heilbehandlung zu erhalten. Ihre Patientin möchte eine Kostenerstattung erlangen, die ihr so nicht zusteht. Mit Ihrer Hilfe soll eine Täuschung des Kostenträgers erfolgen. Ihre Vermutung, dass dies rechtswidrig ist, ist zutreffend, denn eine Anwendung von § 263 StGB „Betrug“ (www.gesetze-im-internet.de) liegt nahe. Ich empfehle Ihnen deshalb, keine weitere Rechnung auszustellen. Ihre Patientin kann die Rechnung, die sie bereits erhalten hat, weiterverwenden zur Kostenerstattung bei ihrer Privaten Krankenversicherung. Dies ist bei beihilfeberechtigten Patienten so auch üblich. Wenn Ihre Patientin die Rechnung von der Beihilfefestsetzungsstelle nicht zurückerhält, können Sie ihr ein Duplikat ausstellen, welches sie dann bei der Privaten Krankenversicherung einreicht. Das übliche Verfahren ist freilich, dass die Beihilfefestsetzungsstelle die eingereichte Rechnung nach Prüfung und Kostenerstattung abstempelt mit „für Beihilfezwecke verwendet“ und der Beamtin mit dem Bescheid über die Kostenerstattung zurückschickt.

Meine neu entwickelte Therapie: Was ist rechtlich zu tun?

Frage:

Ich habe eine neue Therapie entwickelt. Muss ich diese eintragen, damit sie als Therapie gilt? Oder erst einmal die Allgemeinfrage, was gilt bereits als Therapie?

Antwort:

Eine Therapie ist eine Methode, die der Heilbehandlung dient. Eine neue Therapie wäre beispielsweise auch die Kombination verschiede-

ner bekannter Therapien in besonderer Weise. Eine Anmeldung oder gar Genehmigung solcher individuell entwickelter Methoden ist gesetzlich nicht vorgesehen. Wenn Sie eine neue Therapie entwickeln und diese mit einem besonderen Namen kennzeichnen, könnte sich auch ein Markenschutz anbieten. Beim Deutschen Patent- und Markenamt kann eine Wortmarke oder eine kombinierte Wort-/Bildmarke eingetragen werden. Näheres finden Sie auf der Website: <https://www.dpma.de>.

Pflicht zum Behandlungsbericht?

Frage:

Kann mich mein Privatpatient verpflichten, einen Behandlungsbericht nach Abschluss der Behandlung zu schreiben?

Antwort:

Mit Ihren Patienten schließen Sie einen Behandlungsvertrag nach § 630a BGB (www.gesetze-im-internet.de). Der Behandlungsvertrag enthält Hauptpflichten für beide Vertragspartner. Für Sie als Arzt ist dies eine sorgfältige Heilbehandlung nach den im Gesetz genannten Kriterien und nach Aufklärung mit Einwilligung des Patienten. Der Behandlungsvertrag enthält auch Nebenpflichten. Dazu gehört beispielsweise ein gefahrloser Zugang zur Praxis. Eine weitere Nebenpflicht ist es, alles Zumutbare (gegen Honorar) zu tun, damit Ihr Patient eine Kostenerstattung erhält. Dazu kann dann auch ein Befundbericht gehören, der die medizinische Notwendigkeit der Heilbehandlung nach § 192 Versicherungsvertragsgesetz begründet. Verlangt also Ihr Patient einen Behandlungsbericht,



sind Sie verpflichtet, diesen zu verfassen, anderenfalls können Schadensersatzansprüche drohen.

Ist der Ortsname in der Domain erlaubt?

Frage:

Ich habe widersprüchliche Informationen darüber, ob ich für meine Homepage in der Domain den Ortsnamen aufnehmen kann. Wie ist die Rechtslage?

Antwort:

Sie können ohne Weiteres geografische Bezeichnungen wie Städte verwenden, wenn sie hinreichend individualisiert sind. Beispiel: dr.berg.muenchen. Möglich wäre auch, Ihr Fachgebiet hinzuzusetzen. Beispiel: urologie.muenchen.dr.berg.

Zahlungsunwillige Privatpatienten: Darf ich ein Inkassobüro beauftragen?

Frage:

Ich habe immer wieder einmal Privatpatienten, die meine GOÄ-Liquidation nicht bezahlen oder nur nach mehrfachen Mahnungen. Aktuell habe ich eine Patientin, die ich mündlich (während der Fortsetzung der Behandlung) und schriftlich an die Zahlung erinnert habe. Sie hat dann eine so bezeichnete erste und eine zweite Mahnung erhalten. Auch jetzt Fehlanzeige. Gerne würde ich den Fall an ein Inkassobüro übergeben, damit ich die Sache los bin. Der Betrag ist gar nicht so groß, weshalb die Übergabe an einen Rechtsanwalt meiner Meinung nach nicht gerechtfertigt ist. Darf ich bei zahlungsunwilligen Privatpatienten ein Inkassobüro einschalten? Muss ich erst mehrfache Mahnungen voranschicken oder gar die Einschaltung des Inkassobüros androhen?

Antwort:

Aus dem Behandlungsvertrag, dem ärztlichen Berufsrecht und § 203 StGB ergibt sich Ihre Schweigepflicht. Sie gilt – ohne ausdrückliche Entbindung – auch für die Weitergabe von Daten an ein Inkassobüro. Mitarbeiter von Inkassounternehmen unterliegen nicht der Schweigepflicht. Deshalb geht man allgemein, genauso wie bei Verrechnungsstellen für den Forderungseinzug, davon aus, dass Inkassounternehmen nicht beauftragt werden können, ohne Entbindung von der Schweigepflicht. Für diese Rechtslage ist es unerheblich, wie hoch die Rechnungssumme ist oder wie häufig der Patient gemahnt wurde. Der Ausweg ist stattdessen die Beauftragung eines Rechtsanwalts. Rechtsanwälte sind Organe der Rechtspflege und unterliegen der Schweigepflicht. Zahlt ein Patient nicht, kann ohne Weiteres ein Rechtsanwalt mit dem Forderungseinzug beauftragt werden. Das vorherige Einverständnis des Patienten ist nicht erforderlich.

Copyright auf Portraitfotos für meine Praxis

Frage:

Eine Fotografin hat für meine Praxis-Website und für Online-Portale Portraitfotos und andere praxisbezogene Bilder gemacht. Diese habe ich bezahlt und damit auch das Veröffentlichungsrecht erhalten – richtig? Mich verwundert nämlich, dass sie die dann von mir ausgewählten Fotos mit ihrem Copyright und Namen versehen wird, und zwar direkt auf dem Bild am unteren linken Rand. Doch erstens sieht das nicht hübsch aus, und zweitens verweise ich doch im Impressum, sofern vorhanden, auf sie als Fotografin. Auch wenn kein Impressum vorhanden sein sollte, was ja zuweilen bei Online-Bewertungsportalen der Fall ist, stört ihr Name auf mei-

nem Portraitfoto und den anderen Fotos der Praxis. Ich bitte Sie, mich in dieser Frage aufzuklären.

Antwort:

Mit der Fotografin haben Sie einen Dienstvertrag abgeschlossen, der unterschiedlich ausgestaltet sein kann. Der Zweck der Aufnahmen dürfte auch ohne schriftliche Vereinbarung klar bestimmt sein, nämlich zur beruflichen Verwendung. Gegenstand des Vertrages sollte auch sein, dass Sie das uneingeschränkte Verwendungsrecht haben und die Fotografin eben keine Rechte mehr an den Bildern hat, schließlich haben Sie diese bezahlt, wie Sie richtig anführen. Empfehlenswert ist der Abschluss eines schriftlichen Vertrages, jedoch wird sich in Ihrem Fall, wenn kein schriftlicher Vertrag abgeschlossen worden ist, aus den Umständen der zuvor von mir geschilderte Inhalt ergeben. Ihre Fotografin hat also kein Recht, „Copyright“ auf das Bild zu setzen. „Copyright“ drückt übrigens kein eigenständiges Urheberrecht aus. Das Urheberrecht entsteht bzw. kann übertragen werden nach dem Urheberrechtsgesetz auch ohne nähere Bezeichnung. Ob der Name der Fotografin zum Bild gesetzt werden kann (wie Sie dies öfters bei Fotos sehen), ist Vereinbarungssache. ◀

Verfasser: Dr. jur. Frank A. Stebner



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

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

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

CABOSUN: Erstlinien-Therapie mit Cabozantinib versus Standard

Cabozantinib ist ein Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI) der neuen Generation, welcher neben der VEGFR-Inhibition auch Wirkungen auf MET und AXL hat, die in der Resistenzbildung von Nierenzellkarzinomen (NZK) gegen herkömmliche TKIs eine wesentliche Rolle spielen. Cabozantinib ist bereits als Zweitlinien-Medikament in der Behandlung des metastasierten NZK zugelassen. Nach den Ergebnissen der CABOSUN (CABOzanitinib versus SUNitinib)-Studie (*Choueiri T, et al. 2017*) wurde die Zulassung nun auch auf die erste Behandlungslinie bei dieser Indikation erweitert.

In der randomisierten, multizentrischen Open-Label Phase-II-Studie CABOSUN wurde Cabozantinib (Cabometyx®) und Sunitinib als Erstlinien-Therapie bei 150 Patienten mit mNZK getestet. Sie hatten zuvor keine systemische Therapie erhalten und waren gemäß IMDC (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma

Database Consortium Score) als intermediäre oder schlechte Risiken klassifiziert, erläuterte PD Dr. med. Carsten Gröllich (Heidelberg).

Signifikante Vorteile in allen Subgruppen

Beim primären Endpunkt, dem progressionsfreien Überleben (PFS), hatte Cabozantinib mit median 8,6 gegenüber 5,3 Monaten einen signifikanten Vorteil versus dem Komparator. Die Wahrscheinlichkeit diesen Endpunkt zu erreichen (also ohne Progress und Tod) ist demnach unter Cabozantinib um 52% erhöht (zweiseitiger $p=0,0008$). „Dieser Vorteil“, führte Gröllich weiter aus, „zeigte sich bei allen Subgruppen.“ Sowohl bei den intermediären als auch hohen Risiken und unabhängig davon, ob Knochenmetastasen vorlagen oder nicht. 74% der Patienten hatten unter Cabozantinib einen klinischen Benefit gegenüber 47% im Sunitinib-Arm.

Und das unabhängige Radiologen Komitee sah bei mehr Patienten unter Cabozantinib eine Respons gemäß RECIST-Kriterien sowie eine stärkere Reduktion der Tumorlast. Beim Gesamtüberleben (OS), einem sekundären Zielparame-ter, war zwar ein Trend zum längeren Überleben ablesbar, berichtete Gröllich, genauer median 26,6 Monate versus 21,2 Monate. Hierbei aber ergab sich keine Signifikanz, was Gröllich jedoch auf die sehr effektiven Folgetherapien zurückführte. „Das Sicherheitsprofil von Cabozantinib war mit dem von Sunitinib vergleichbar“, konstatierte Gröllich. Mit Cabozantinib sieht der NZK-Experte einen „neuen Standard in der Erstlinie beim metastasierten klarzelligen NZK.“

Bericht: Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: Pressegespräch „Behandlung des mRCC im Dialog“ anlässlich des 33. Deutschen Krebssymposiums Berlin, 23. Febr. 2018. Veranstalter: Ipsen Pharma.

Immuntherapien beim Urothelkarzinom

IQWiG plädiert für direkte Vergleichsstudie

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in 2017 vier Dossierbewertungen mit Vergleichen zwischen Immun- und Chemotherapien für das fortgeschrittene Urothelkarzinom erstellt. Es wurde dabei bemängelt, dass der Vergleich von den drei Immun-Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Pembrolizumab und Nivolumab untereinander fehlt und die Forderung nach entsprechenden Vergleichsstudien gestellt. Leider sieht das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht vor, dass neue Wirkstoffe gegeneinander verglichen werden, sagt Jürgen Windeler, der Leiter des IQWiG. Doch gerade beim Urothelkarzinom würde sich das geradezu aufdrängen: Drei Wirkstoffe für dasselbe Anwendungsgebiet aber die Bewertungsergebnisse können nicht vernünftig in Beziehung gesetzt werden. Man sollte Ärzten nicht zumuten, mehrere Bewertungen eigenhändig zu vergleichen, um zu ent-

scheiden, welche Immuntherapie sich für ihre Patienten am besten eignet.

Es wäre an der Zeit das Verfahren zu modifizieren, die es dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und damit auch dem IQWiG ermöglicht, sich explizit auf bereits erfolgte Nutzenbewertungen zu beziehen. Und wenn die Hersteller, die für eine gute Versorgung notwendigen direkten Vergleiche weiterhin nicht selbst durchführen, sollten solche Studien öffentlich gefördert werden.

Die Dossierbewertungen sind Teil der frühen Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), die der G-BA verantwortet. Nach Publikation der Dossierbewertungen führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch und fasst einen abschließenden Beschluss über das Ausmaß des Zusatznutzens.

Quelle: IQWiG

Mit CellDetect bessere Sensitivität der Urinzytologie

Mit einer Sonderfärbung (CellDetect®, Vertrieb Deutschland: concile GmbH) kann die Sensitivität der Urinzytologie deutlich von 30% auf auf 84% gesteigert werden. Die Methode mit patentierten Farbstoffen ermöglicht neben der morphologischen auch eine farbliche Unterscheidung zwischen normalen Zellen und Tumorzellen. Erste Ergebnisse zeigen, dass eine spezifische Anfärbung von Tumorzellen in urinzytologischen Präparaten eine gute Entscheidungshilfe in zweifelhaften Fällen ist und die Früherkennung von Harnblasenkarzinomen erleichtern kann.

Die mit CellDetect® angefärbten zytologischen Präparate können mindestens drei Jahre aufbewahrt werden und sind damit einer retrospektiven Neubewertung zugänglich. Die Abrechnung erfolgt über eine zusätzliche Ziffer für die Sonderfärbung analog GOÄ 4815 mit 36,72 Euro (Faktor 1,8).

Quelle: concile GmbH

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

Atezolizumab ▼: First-Line-Therapie für Cisplatin-ungeeignete oder Platin-vorbehandelte Patienten

Viele Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom sind für eine Behandlung mit Cisplatin-basierter Chemotherapie nicht geeignet. Krebsimmuntherapie hat das Behandlungsspektrum in dieser Indikation entscheidend erweitert und sich nach fast 30 Jahren ohne relevanten medikamentösen Fortschritt mittlerweile als tragende Säule der Krebstherapie etabliert.

Exemplarisch für den therapeutischen Fortschritt und die neue Therapieära beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom steht der PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®▼). Die Zulassung für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms in der Erstlinie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten oder nach vorheriger Platin-haltiger Chemotherapie erfolgte auf Basis der Daten der Phase-II-Studie IMvigor210 [1, 2] und der Phase-III-Studie IMvigor211 [3], welche die Wirksamkeit und Sicherheit des PD-L1-Inhibitors zeigten.

First-Line: 15,9 Monate medianes Gesamtüberleben

In der Zulassungsstudie IMvigor210 wurde bei zuvor unbehandelten Patienten un-

ter Atezolizumab eine hohe Ansprechrates und ein bislang noch nicht erreichtes Gesamtüberleben von 15,9 Monaten beobachtet (Abb.) [1].

In die offene, multizentrische Phase-II-Studie IMvigor 210 wurden 119 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingeschlossen, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten und die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht in Frage kamen (Kohorte 1) [1]. Die Patienten der Kohorte 2 waren Platin-vorbehandelt und entweder erneut progredient oder innerhalb eines Jahres nach Therapieende rezidiert [2]. Die Studienteilnehmer erhielten Atezolizumab in einer Fixdosis von 1.200 mg alle drei Wochen intravenös (i.v.) bis zur Krankheitsprogression. Primärer Endpunkt für beide Studien war die objektive Ansprechrates (ORR), zu den sekundären Punkten zählten die Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

First-Line: Hohe und lange Ansprechrates bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten

Fast ein Viertel der Patienten (23 %) aus

der Intention-to-Treat (ITT)-Population sprach auf die Erstlinientherapie mit Atezolizumab an (95% KI, 16-31), 9 % dieser Patienten erreichten eine Komplettremission. Bei etwa 70 % der Patienten hielt das Ansprechen nach einem medianen follow up von 17,2 Monaten weiterhin an. Die ORR war unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression und unabhängig von zuvor identifizierten prognostischen Faktoren wie dem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status, der Nierenfunktion oder einem Lebensalter ≥ 80 Jahre [1].

Überzeugendes Sicherheitsprofil

Die Patienten vertrugen die Behandlung mit Atezolizumab insgesamt gut. Das Sicherheitsprofil in der IMvigor210-Studie entsprach demjenigen früherer Studien mit Atezolizumab. Die Rate der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (UE) vom Grad 3/4 lag in der IMvigor210 bei 16 % in beiden Kohorten. Immunvermittelte UEs (Grad 3/4) wurden mit 7 % (Kohorte 1) bzw. 5 % (Kohorte 2) nur selten beobachtet.

Fazit

Mit der Zulassung von Atezolizumab wurde ein Meilenstein in der Uro-Onkologie erreicht. Im klinischen Alltag vertragen viele Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom keine Cisplatin-basierte Chemotherapie. Sie können nun mit Atezolizumab ein dauerhaftes Ansprechen und ein verlängertes Gesamtüberleben bei guter Tolerierbarkeit erreichen. ◀

Quellen:

- [1] Balar AV, et al. 2017. Lancet 389:67-76
- [2] Rosenberg JE, et al. 2016. Lancet 2016; 387: 1909-1920
- [3] Powles T, et al. 2018. Lancet 391(10122):748-757.

Mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

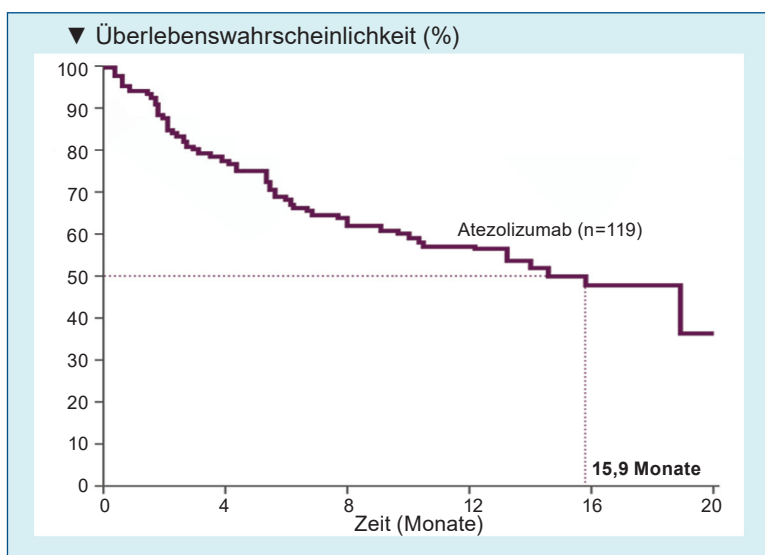


Abb.: Gesamtüberleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, unter Therapie mit Atezolizumab (n=119) (mod. nach [1]).

Bei niedrigem Testosteron gezielt nach Erkrankungen fahnden

Vom Hormonausgleich profitiert der ganze Mann

Der Nutzen einer Testosterontherapie bei klassischem Hypogonadismus steht außer Frage. Weitaus häufiger als typische Formen sind symptomatische Männer mit Testosteronmangel und Begleiterkrankungen wie Adipositas, metabolischem Syndrom, (Prä-)Diabetes und kardiovaskulären Problemen. Über das Vorgehen bei grenzwertigem und niedrigem Testosteron mit und ohne Symptome diskutierten internationale Experten beim 1. Jahrestreffen der Androgen Society in Lissabon.

Eine restriktive Haltung zeigte Dr. Mark Hirsch als Teamleiter Urologie von der Food and Drug Administration (FDA): Beim primären und sekundären Hypogonadismus ist der Nutzen des Testosteronausgleichs vielfach belegt. Bei Altershypogonadismus dagegen würde der „Hardliner“ kein Testosteron einsetzen. Anders sah das die Mehrzahl der Referenten: Bei symptomatischen Männern mit gesichertem Testosterondefizit ist die Hormongabe unabhängig von der Ursache gerechtfertigt und der Nutzen auf sexuelle und nicht-sexuelle Parameter dokumentiert, so der Konsens.

Gesicherter Nutzen von Testosteron

Für Hirsch eindeutig dokumentiert sind die Besserung der Sexualfunktion (Libido, nächtliche und morgendliche Erektionen), die konsistente Abnahme des Körperfetts zugunsten der fettfreien Körpermasse und die Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule. Beim kontrovers diskutierten Einfluss auf das kardiovaskuläre System sind die Studien widersprüchlich. Hirsch sieht allerdings eine „schwache“ Datenlage beim erhöhten Risiko für schwerwiegende koronare Ereignisse.

Bei Testosteronausgleich den ganzen Mann sehen

„Der Ausgleich eines Testosterondefizits erhöht die Lebensqualität, verbessert metabolische Faktoren und die Sexualfunktion“, so sein „Kontrahent“, Prof. Paresh Dandona aus New York. Letzteres ist unter anderem

in den T-Trials [1] dokumentiert: Bei einjähriger Therapie mit 1%igem Testosteron-Gel (Testogel®/AndroGel®) stieg die sexuelle Aktivität (Libido, erektile Funktion) gegenüber Placebo signifikant an. Die optimierte Variante Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g ermöglicht eine einfache Anpassung der Dosis, die höhere Wirkstoff-Konzentration erlaubt kleinere Areale beim Aufbringen.

Als klaren Nutzen führte Dandona die verbesserte körperliche Performance (Muskelfraft) bei Altershypogonadismus und die erhöhte Insulinempfindlichkeit bei gleichzeitiger Adipositas und Diabetes ins Feld.

In der TIMES-2-Studie [2] verringerte sich die Insulinresistenz (HOMA-Index) bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom oder aber Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) unter transdermale Testosteron nachweislich. Diesen Nutzen hat der Experte in einer Studie seines Teams bei hypogonadalen Diabetikern [3] über 24 Wochen bestätigt.

Langfristige Registerdaten weisen für diese Subgruppe über zehn Jahre eine stetige Reduktion des HbA1c aus, die Patienten konnten die Insulindosis über die Zeit vermindern, berichtete Prof. Farid Saad [4].

Hypogonadismus kostet Diabetiker Lebensjahre

Ein Testosteronmangel ist ein unabhängiger Risikofaktor für den Progress eines DMT2. Je stärker die metabolische Verschiebung, desto ausgeprägter der Hormonmangel, so Prof. Garry Wittert aus Melbourne. Vorrangig zu behandeln ist der Diabetes. „Wir müssen aber unbedingt auch den Testosteronmangel ausgleichen“, forderte Prof. Hugh Jones aus Sheffield. „Ohne Testosteron droht diesen Männern ein sechs Jahre früherer Tod“, so der Diabetologe [5].

Verhindert Testosteron den Progress des Prädiabetes?

Eine Schlüsselfrage wird im kommenden Jahr in Australien geklärt: Ist der Übergang eines Prädiabetes in einen DMT2 zu verhindern, wenn hypogonadale Patienten

zusätzlich zur Diät Testosteron erhalten? Eingeschlossen in die zweijährige Studie (T4DM) wurden Männer im Alter zwischen 50 und 79 Jahren mit einem Bauchumfang von 95 cm und mehr.

Auch bei adipösen Männern mit Libidoverlust und leichtem Testosterondefizit neigen einige Experten dazu, das Hormon initial zusätzlich zur Diät quasi als Motivationsfaktor einzusetzen. Nach einer aktuellen Studie [6] geht der Abbau des Körperfetts dann vor allem nicht auf Kosten von Muskelmasse – und die Patienten fühlen sich besser (AMS-Score, IIEF).

Gesundheitliche Probleme dezidiert abfragen

Die präventive Hormongabe bei asymptomatischen Männern mit niedrigem Testosteron lehnte die Mehrzahl der Experten ab. Wittert plädierte engagiert dafür, den ganzen Mann zu sehen und dezidiert gesundheitliche Probleme abzufragen wie Erektionsprobleme, Schlafqualität (Apnoe, Nykturie), depressive Verstimmung. Bei vielen Männern findet er so nicht diagnostizierte Erkrankungen. Relativ häufig finde sich eine – vorrangig zu therapierende – obstruktive Schlafapnoe, auch bei Normalgewichtigen. Auch Prof. Martin Miner, Providence, behandelt asymptomatische Männer mit niedrigen Serumwerten generell nicht mit Testosteron – außer bei therapierefraktären Depressionen, adjuvant bei Osteoporose und bei Parkinson-Patienten mit eingeschränkter Mobilität.

Prof. Abraham Morgentaler aus Boston wiederum sieht bei idiopathischer Anämie und Sarkopenie durchaus eine klinische Indikation. ◀

Berichterstattung: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: 1st Annual Meeting of the Androgen Society, Lissabon, 27.-28.2.2018

Literatur:

- [1] Snyder PJ, et al. 2016. NEJM 374:611-624
- [2] Jones TH, et al. 2011. Diabetes Care 34:828-837
- [3] Dhindsa S, et al. 2016. Diabetes Care 39:82-91
- [4] Traish A, et al. 2017. J Cardiovasc Pharmacol Therap 22(5):414-433
- [5] Muraleedharan V, Jones TH. 2014. Clin Endocrinol (Oxf) 81:477-487
- [6] Ng TF, et al. 2017. Int J Obes 41(3):420-434.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Avelumab in Kombination mit Axitinib

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat den Status des Therapiedurchbruchs („Breakthrough Therapy“) für Avelumab* in Kombination mit Axitinib (Inlyta®) bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) erteilt. Mit der Vergabe des „Breakthrough Therapy“-Status soll die Entwicklung und Prüfung von potenziellen Arzneimitteln für die Behandlung schwerwiegender Erkrankungen beschleunigt werden, bei denen vorläufige klinische Nachweise darauf hindeuten, dass das Arzneimittel eine erhebliche Verbesserung gegenüber vorhandenen Therapien bei einem oder mehreren klinisch signifikanten Endpunkten darstellen könnte.

Der Status als „Breakthrough Therapy“ beruht auf der vorläufigen Auswertung der klinischen Daten von JAVELIN Renal 100, einer globalen Phase-Ib-Studie zur Sicherheit

und Wirksamkeit von Avelumab in Kombination mit Axitinib für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem RCC.

Das klinische Entwicklungsprogramm JAVELIN zu Avelumab umfasst mindestens 30 klinische Studien mit mehr als 7.000 Patienten, die in über 15 verschiedenen Tumorindikationen untersucht werden. Hierzu gehört JAVELIN Renal 101, eine randomisierte, offene multizentrische Phase-III-Studie, die Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib als Erstlinien-Therapieoption bei fortgeschrittenem RCC untersucht. ◀

*Avelumab befindet sich in der klinischen Prüfung. Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sind in dieser Indikation noch nicht belegt.

Quelle: Merck KGaA

Erektile Dysfunktion Creme zur topischen Anwendung

Die FerringArzneimittel GmbH übernimmt den Vertrieb von Vitaros® (Alprostadil Creme) von der Hexal AG. Die Creme zur Behandlung der erektilen Dysfunktion ist als präferierte Erstlinientherapie zu sehen, wenn es um eine Alternative zu den systemisch wirkenden PDE5-Inhibitoren geht. Die Creme ist bei erwachsenen Männern ab 18 Jahren zugelassen. Sie bietet eine effektive topische Therapie mit schnellem Wirkeintritt und hat keine bekannten Wechselwirkungen mit Lebensmitteln oder Alkohol. Es ist die einzige topische Therapie bei erektiler Dysfunktion. ◀

Weitere Informationen:
www.ferring.com

urologen.info

16. Jahrgang 2018

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 Dreher

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 Zigor

Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2018

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)

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

für Studenten Euro 45,-

Einzelheft: Euro 15,-

Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder per E-Mail: abo@pro-anima.de

Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige