urologen.info

Ausgabe 1 • Februar 2018 • 16. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

„Liquid Biopsy“ beim PCa
Klinische Nützlichkeit zirkulierender Tumorzellen

Aktueller Stand der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms

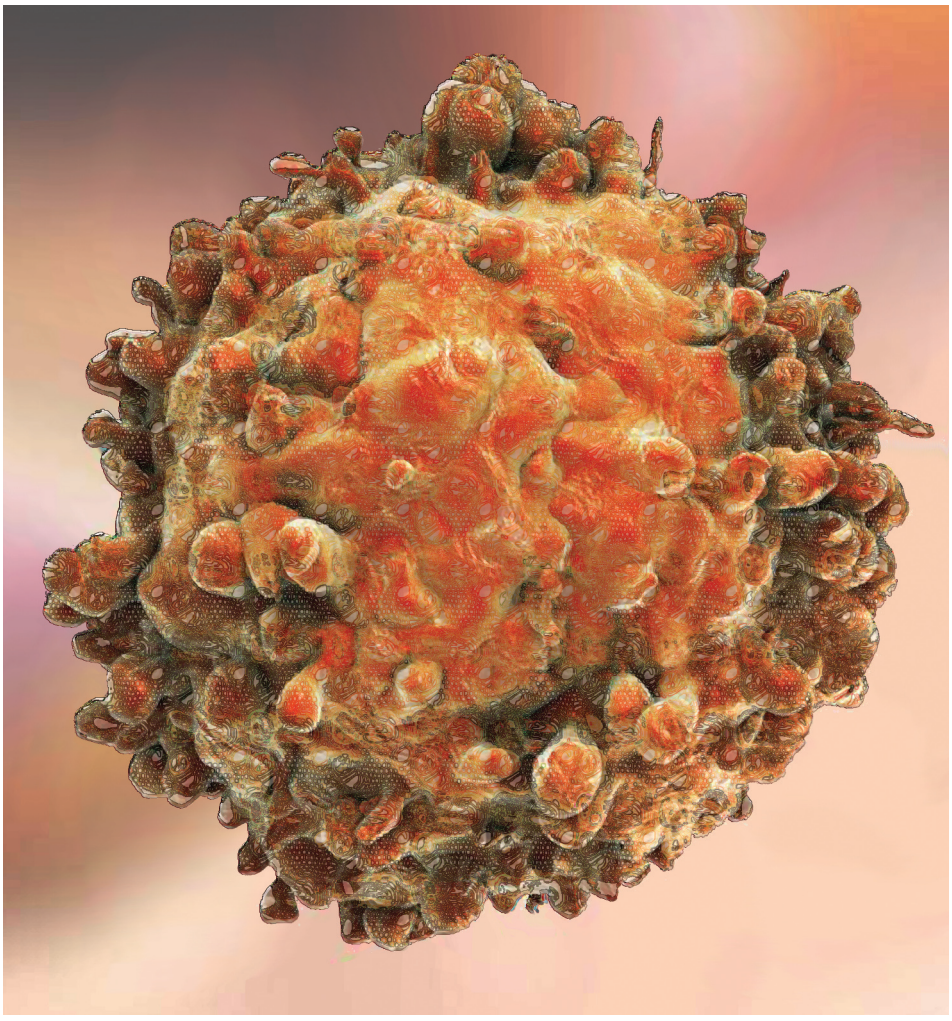
Blasenkrebs
Chemotherapie nach Progression unter Immuntherapie

Andrologie

Testosterontherapie bei Männern mit PCa

Urologie

Moderne Chirurgie:
Entwicklungsland Deutschland



URO-ONKOLOGIE

4-15 „Liquid Biopsy“ beim Prostatakrebs
Klinische Nützlichkeit zirkulierender Tumorzellen

Metastasiertes Urothelkarzinom
Wirksamkeit einer Chemotherapie nach Progression unter Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitor

Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs
Patienten aller Altersstufen profitieren von einmalig unmittelbar postoperativ intravesikal instilliertem Mytomycin C

Unterschiede der PD-L1-Expression in hochgradigen T1- versus muskelinvasiven Blasentumoren

Muskelinvasiver Blasenkrebs
In-silico-Transkriptomanalyse liefert prognostisch relevante subtypspezifische Expressionsmuster der Immungene

Muskelinvasiver Blasenkrebs
Vorhersage des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie anhand Einzelproben-Bestimmung des molekularen Subtyps

Prostatakarzinom
Abirateronacetat beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom – ein „alter Bekannter” an neuer Stelle der Therapiesequenz

Aktueller Stand der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms

UROLOGIE

16-17 Moderne Chirurgie: Entwicklungsland Deutschland

ANDROLOGIE

18-23 Alter und Fertilität: DNS in Spermien akkumuliert Schäden

Samenspenderegistergesetz mit groben Mängeln

Aus der Andrologieforschung

Männliche Fertilität und Umweltschadstoffe
Feinstaub beeinflusst Spermien-Parameter unterschiedlich

German-Male-Sex-Studie: Die häufigsten Sexualprobleme 45-Jähriger

Mehr Beratungen zur Eizell- als zur Samenspende

Testosterontherapie bewirkt Stärkung der Körperfunktion bei mobilitäts-eingeschränkten älteren Männern

Testosterontherapie bei Männern mit Prostatakrebs unter Active Surveillance oder nach definitiver Behandlung

Mit Recht an Ihrer Seite

24-25 **Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner**

- Nebentätigkeit in einer anderen Praxis
- Schweigepflicht, Scheidung, Sorgerecht
- Impressum und Steuernummer bei einem Praxisshop?
- Kindern Kleinigkeiten bei der Behandlung überreichen

Pharmaforum / Meldungen /Impressum

26-27 Lange und gut leben – trotz Prostatakrebs

EBM-Änderungen für Urologen

Blasenkrebs
Urintests als Ergänzung zystoskopischer Kontrollen

Impressum

„Liquid Biopsy“ beim Prostatakrebs

Klinische Nützlichkeit zirkulierender Tumorzellen

Zirkulierende Tumorzellen (CTC) sind vom Primärtumor oder metastatischen Läsionen abgelöste und ins periphere Blut gelangte Krebszellen. Zur Gewinnung dieser verschwindend kleinen Zellfraktion im Blut steht heute eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Technologien zur Auswahl. Mit ihnen erhält man im Idealfall CTC, deren Anzahl pro Volumeneinheit Blut mit der jeweiligen klinischen Situation optimal korreliert, und deren Erhaltungsgrad sich zur nachgeschalteten Charakterisierung eignet. Ihre Detektion, Isolierung, Quantifizierung und Charakterisierung im Rahmen der „Liquid Biopsy“ kann beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs (mCRPC) als prognostischer oder prädiktiver Biomarker für progressionsfreies und Gesamtüberleben dienen. Fortschritte bei den Technologien zur Charakterisierung der CTC hinsichtlich ihrer funktionellen Eigenschaften und der molekularen Expressionsmuster ermöglichen die Untersuchung der Tumorentstehung und der Entwicklung von Resistenz gegenüber Therapien. Damit rückt die Anwendbarkeit der CTC-Bestimmung zur Individualisierung der Therapie und Überwachung des Behandlungsverlaufs bei Patienten mit soliden Tumoren in greifbare Nähe [1-3].

Bereits seit fast 150 Jahren ist bekannt, dass sich im Blut von Krebspatienten unter Umständen Tumorzellen auffinden lassen [4]. Doch ihr Nachweis und ihre Isolierung ist auch heute noch ein difiziler und arbeitsaufwendiger Prozess. Denn die aufzuspürenden CTC sind gegenüber weißen Blutzellen und normalen Epithelzellen heillos unterrepräsentiert. Auf 10^6–10^8 Leukozyten kommt zumeist nur eine Tumorzelle. Andererseits stellen Fortschritte bei der Anreicherung, Identifizierung und Charakterisierung von CTC zukünftig deren breitere klinische Anwendung in Aussicht.

Vom Primärtumor oder Metastasen abgetrennte CTC gelangen über die im Umfeld eines wachsenden Tumors durchlässigen Gefäßwände in die Zirkulation. In diesem für epitheliale Tumorzellen fremdartigen Milieu sind CTC einer Vielzahl existenzieller Belastungen wie Anoikis, hämodynamischen Scherkräften und Angriffen des Immunsystems ausgesetzt. Demzufolge liegt die Halbwertzeit einzelner Tumorzellen im Blut bei wenigen Stunden. Nur ein verschwindend kleiner Anteil von CTC überlebt und kann anderenorts das Gefäßsystem wieder verlassen, um als Saat für Fernmetastasen oder die Rückbesiedelung des Primärtumors fungieren. Insofern ist die Identifizierung von CTC-Subtypen mit metastatischem Potenzial von besonderem Interesse.

Techniken zur Gewinnung zirkulierender Tumorzellen

Wesentliche Techniken zur Anreicherung von CTC aus peripherem Blut umfassen die immunomagnetische Zellseparation, die Zellgröße-basierte Anreicherung, die Dichtegradientenzentrifugation und die mikrofluidischen Zellseparation [5, 6]. Bei verschiedenen direkten bildgebenden Modalitäten wird ganz auf die Anreicherungsschritte verzichtet. Auf die in klinischen Studien eingesetzten oder in Entwicklung befindlichen vielfältigen Verfahren kann hier nur begrenzt eingegangen werden.

Antikörper-basierte Separationsverfahren

Auf Immunoffinität basierende Plattformen zur Anreicherung von CTC bedienen sich vorwiegend des epithelialen Zelladhäsionsmoleküls (EpCAM) mit und ohne kombinierter Mikrofluidik-Technologie. Das Oberflächen-Glykoprotein wird von epithelialen Krebszellen in besonders hohem Maße exprimiert. Sein Vorkommen auf Zellen im Blut verrät, dass diese aus dem umgebenden Gewebe stammen. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass die epitheliale Signatur von CTC im Metastasierungsprozess Veränderungen erfährt. Das schließt EpCAM als universellen Marker aus [7].

CellSearch®-System [8]: Zur standardisierten und weitgehend automatisierten Anreicherung von CTC aus Blutproben mit immunzytochemischem Nachweis existiert seit einiger Zeit das von der Food and Drug Association (FDA)-zertifizierte CellSearch®-System (Janssen Diagnostics). Zur magnetischen Abtrennung der EpCAM$^+$-Zellen von den Leukozyten werden beim CellSearch® mit einem Anti-EpCAM-Antikörper funktionalisierte Ferrofluid-Nanopartikel verwendet. Die angereicherten und isolierten Zellen werden vorzugsweise anhand von Immunfärbungen der Zytokeratine (CK) 8/18/19, CD45 (Leukozytenmarker) und der Kerne

mit 4,6-Diamidino-2-Phenylindol (DAPI) als CTC identifiziert: CTC-Definition als $EpCAM^+/CK^+/DAPI^+/CD45^-$.

AdnaTest®: Beim AdnaTest erfolgt die CTC-Anreicherung unter Verwendung zweier Antikörper (für Prostatakrebs: EpCAM und HER-2), die an Magnetkügelchen gekoppelt sind. Dass es sich tatsächlich um Krebszellen handelt, wird in einem zweiten Schritt anhand der Expression relevanter Tumormarker mittels Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen. Mit der Methode wurde in einer Vorabstudie bei einem beträchtlichen Anteil von CRPC-Patienten unter Docetaxel-Chemotherapie CTC nachgewiesen. Positivität beim AdnaTest® korrelierte mit radiologischer Progression **[9]**.

CTC-iChip: Bei dem am Massachusetts General Hospital in Boston entwickelten Verfahren werden Mikrofluidik-Systeme gekoppelt. Damit lässt sich eine hohe Ausbeute an lebensfähigen Zellen erzielen, die mit verschiedenen Analyseverfahren näher charakterisiert oder zur Zellkultur verwendet werden können **[10, 11]**.

Bei der Prozessierung von Ganzblut mit dem CTC-iChip werden zunächst mononukleäre Zellen hydrodynamisch von kleineren korpuskulären Bestandteilen unter Verwendung eines Micropillar-Array aussortiert. In einem zweiten Schritt werden die größeren Zellen durch Trägheitsfokussierung im „Gänsemarsch" aufgereiht, um in dieser Formation mittels Magnetophorese die CTC von Hintergrundzellen unter Verwendung von Anti-EpCAM- oder Anti-CD45-beschichteten Mikrokügelchen durch positive bzw. negative Anreicherung abzutrennen. Die vielseitige Anwendbarkeit des CTC-iChips wurde bei zahlreichen Krebsarten – darunter Prostatakrebs – validiert. Mit dem Verfahren können Blutproben mit einer beachtlichen Rate von 8 ml/h prozessiert werden.

MagSweeper [12]: Bei der immunomagnetischen CTC-Anreicherungsmethode werden Proben aus Ganzblut ohne Zentrifugation und Lyse der roten Blutkörperchen verarbeitet. Dadurch werden Verluste an CTC vermieden. Zum CTC-Einfang in Blutproben werden Neodym-Magnetstäbchen mit hauchdünner, abnehmbarer Plastikhülle verwendet. An das robotisch gesteuerte Magnetstäbchen werden beim Schwenken durch den Probenbehälter CTC abgesondert, die mit Antikörper-beschichteten Magnetkügelchen konjugiert wurden. Durch angepasste Frequenz werden Scherkräfte bewirkt, die die Ablösung adsorbierter, nicht magnetisch markierter Zellen gewährleisten. Die auswechselbare Manschette der Magnetstäbchen ermöglicht mehrfache Einfang- und Ablösezyklen, die einen hohen Wirkungsgrad erzielen und einen relativ hohen Reinheitsgrad der CTC gewährleisten **[12]**.

„Universeller" Mikrofluid-Chip: Von einer japanischen Arbeitsgruppe wurde zur CTC-Isolierung aktuell ein weiterer EpCAM-unabhängiger CTC-Chip vorgestellt. Die mikrofluidische Plattform besteht aus lichthärtenden Harzen die als Bindungspartner für jedwede Capture-Antikörper fungieren. Mit dem System ließen sich sowohl EpCAM-negative als auch EpCAM-positive Tumorzellen erfassen **[13]**.

Direkte Bildgebungsverfahren

Die mit Anreicherungstechnologien erfassten CTC bedürfen der Bestätigung ihrer Identität. Im Allgemeinen geschieht das mittels hochauflösender Bildgebung zur Durchmusterung der Zellen nach DAPI-, CK- und CD45-Immunfärbung. CTC sind als $DAPI^+/CK^+/CD45^-$ definiert. Die technologische Entwicklung hat einen Stand erreicht, der es heute ermöglicht, unter Umständen ganz auf einen Anreicherungsprozess zu verzichten.

Epic Sciences anreicherungsfreie Plattform: Fortschritte auf dem Gebiet der Multiparameter-Fluoreszenzbildgebung ermöglichen es, mit dem Verfahren der

Anzeige

Epic Sciences einen Monolayer von drei Millionen auf Objektträgern ausgeplatteten kernhaltigen Zellen mittels hochauflösendem CTC-Imaging zu screenen. In einer Prüfung mit mCRPC-, Brustkrebs- und Pankreaskrebs-Patienten wurde die Leistungsfähigkeit von Epic unter Beweis gestellt: Bei 24/30 (80%), 14/20 (70%) bzw. 9/17 (50%) der Fälle wurden ≥5 CTC/7,5 ml Blut aufgespürt. Zugleich ergab ein Vergleich mit dem CellSearch®-System bei 15 Patienten mit Metastasen höhere Entdeckungsquoten und eine höhere Sensitivität des Epic-Systems: Identifizierung von ≥2 CTC/7,5 ml mit Epic 14/15 Proben vs. CellSearch® 5/15 **[15]**.

Funktionelle Assays

Die zelluläre Aktivität der CTC im Blut lässt sich zu ihrer Anreicherung und Isolierung nutzen. Vorteilhaft ist die Zugänglichkeit lebensfähiger CTC, die unter Umständen über kurze Zeit in Kultur untersucht werden können. Im Vordergrund steht die Frage, ob isolierte CTC lebensfähig oder apoptotisch sind. Erstere sind funktionelle Zellen, von denen Metastasierung ausgehen könnte.

Epithelial immunospot (EPISPOT)-Assay: Die Methode wurde für den Nachweis tumorspezifischer Proteine entwickelt, die von CTC freigesetzt werden. Die Anreicherung erfolgt durch negative Auswahl an immunmagnetischen Anti-CD45-Antikörper-konjugierten Kügelchen. Isolierte CTC werden dann auf Gewebekulturplatten, die mit Antikörpern gegen ein interessierendes freigesetztes Protein (z.B. Mucin) beschichtet sind, ausgeplattet. Bei Prostatakrebs-Patienten lässt sich Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Sekretion als Marker verwenden. In einer signifikanten CTC-Fraktion wurde der als Stammzellfaktor bekannte Fibroblasten-Wachstumsfaktor-2 (FGF2) sezerniert **[16]**. Nach beendeter Inkubation werden die Zellen ausgewaschen und die freigesetzten Proteinspots mit einem Fluorochrom-konjugiertem Antikörper sichtbar gemacht. Bei der Auszählung entspricht jeder Spot einer lebensfähigen CTC.

Vita-Assay™: Mit der Zelladhäsionsmatrix (CAM)-Plattform können lebensfähige invasive CTC unabhängig vom EpCAM-Status isoliert werden, die sich kurzzeitig kultivieren lassen, und deren extrahierte DNA für weitergehende Analysen geeignet ist. Die funktionelle Zellseparationstechnologie basiert auf dem Bestreben, der aus Gewebe stammenden invasiven Zellen im Blut, sich vorzugsweise an Substrate anzuheften, die dem Tumormikromilieu ähnlich sind. Mit der CAM-Arbeitsplattform lassen sich so lebensfähige CTC aus dem Blut bis zu ein millionenfach anreichern. Die Methode ermöglicht die durchflusszytometrische und mikroskopische Entdeckung von invasiven CTC bei einer Reihe von Krebsentitäten – darunter Prostatakrebs **[17]**.

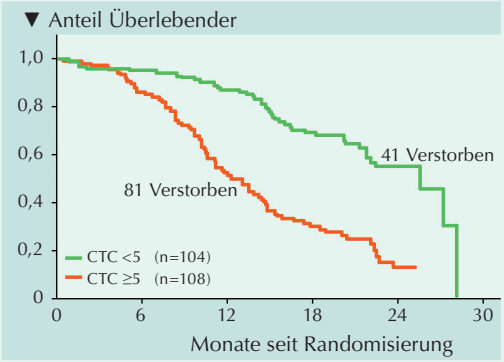


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven für die 2-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit als Plot der CTC-Zahl am Tag 0. Patienten mit <5 und ≥5 CTCs in 7,5 ml Blut überlebten median 26 bzw. 13 Monate **[21]**.

Prognostische/prädiktive Nützlichkeit von CTC bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs

Die Auszählung der CTC in einem bestimmten Blutvolumen als prädiktiver Biomarker für progressionsfreies und Gesamtüberleben war zunächst in einer großen Studie mit Brustkrebs-Patientinnen getestet worden **[18]**. Unmittelbar darauf wurden diese Korrelationen auch bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs bestätigt **[19]**. Weitere Untersuchungen führten zur Einschätzung der CTC-Zahl als präzisesten unabhängigen Prädiktor des Gesamtüberlebens bei Patienten mit CRPC **[20]**.

CTC-Zahl als Prädiktor für OS bei CRPC: In einer multizentrischen prospektiven Studie bestimmten de Bono et al. die Anzahl der CTC im peripheren Blut bei CRPC-Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Beginn einer Taxan-Chemotherapie als gewichtigsten unabhängigen Prädiktor für die Gesamtüberlebensdauer. Anhand der dichotomen Abgrenzung <5 CTC/7,5 ml Blut versus ≥5 CTC/7,5 ml Blut wurde wie in **[18]** eine günstige gegenüber einer ungünstigen CTC-Zahl unterschieden. Für Patienten mit ungünstigem CTC-Wert zu Baseline, deren CTC-Wert sich in den günstigen Bereich wandelte, verbesserte sich die Prognose von 6,8 Monaten auf 21,3 Monate. Im umgekehrten Fall verschlechterte sich die Überlebenserwartung von >26 Monaten auf 9,3 Monate **[20]**.

Die prognostische Nützlichkeit der CTC-Zahl wurde von Goldkorn et al. anhand von Daten der Phase-III-Studie SWOGS0421 zu Docetaxel mit oder ohne Atrasentan bei mCRPC bestätigt. Eine Baseline CTC-Zahl ≥5 stand mit einer signifikant verkürzten Überlebenszeit in Zusammenhang (**Abb.**). Veränderungen der CTC-Zahl vom Tag 0 bis zum Tag 21 hatten prognostische Bedeutung. Jeder Anstieg der CTC-Zahl war signifikant mit verkürzter Gesamtüberlebenszeit assoziiert (HR, 2,55; *p= 0,041*). Andererseits war jegliche Abnahme der CTC-Zahl von Tag 0 bis 21 nicht signifikant mit der Gesamtüberlebenszeit verbunden **[21]**.

In einer neueren Studie wurde die prognostische Tragweite der CTC-Zahl bei Patienten mit metastasiertem CRPC zu Beginn einer Therapie mit Docetaxel/Prednison/Lenalidomid

oder Docetaxel/Prednison/Placebo bewertet. Eine CTC-Zahl ≥5 korrelierte mit signifikant verkürzter Überlebenszeit (HR: 3,23; *p=0,0028*). War die CTC-Zahl nach drei Therapiezyklen angestiegen, war das ein prädiktiver Marker für deutlich verringerte Überlebensaussicht, während die Abnahme mit signifikant längerem Überleben assoziiert war **[22]**.

Der unabhängige prognostische Wert der CTC-Bestimmung bei Patienten mit CRPC erwies sich aktuell auch in einer Metaanalyse aus 10 Studien mit insgesamt 1.206 Patienten **[23]**. *jfs* ◄

(Wird fortgesetzt)

Literatur:

[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] Ashworth TR,1869. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. Aust Med J 14:146-149.
[5] Ferreira MM, Ramani VC, Jeffrey SS, 2016. Circulating tumor cell technologies. Mol Oncol 10:374-394.
[6] Zhang J, Chen K, Fan ZH, 2016. Circulating tumor cell isolation and analysis. Adv Clin Chem 75:1-31.
[7] León-Mateos L, Vieito M, Anido U, et al. 2016. Clinical application of circulating tumour cells in prostate cancer: from bench to bedside and back. Int J Mol Sci 2016, 17:1580.
[8] Racila E, Euhus D, Weiss AJ, et al. 1998. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. Proc Natl Acad Sci U S A 95:4589-4594.
[9] Todenhöfer T1, Hennenlotter J, Feyerabend S, et al. 2012. Preliminary experience on the use of the Adnatest® system for detection of circulating tumor cells in prostate cancer patients. Anticancer Res 32:3507-3513.
[10] Karabacak NM, Spuhler PS, Fachin F, et al. 2014. Microfluidic, marker-free isolation of circulating tumor cells from blood samples. Nat Protoc 9:694-710.
[11] Ozkumur E, Shah AM, Ciciliano JC, et al. (2013). Inertial focusing for tumor antigen-dependent and -independent sorting of rare circulating tumor cells. Sci Transl Med 5(179): 179ra47.
[12] Talasaz AH, Powell AA, Huber DE, et al. 2009. Isolating highly enriched populations of circulating epithelial cells and other rare cells from blood using a magnetic sweeper device. Proc Natl Acad Sci U S A 106):3970-3975.
[13] Chikaishi Y, Yoneda K, Ohnaga T, Tanaka F, 2017. EpCAM-independent capture of circulating tumor cells with a ‚universal CTC-chip'. Oncol Rep 37: 77-82.
[14] Marrinucci D, Bethel K, Kolatkar A, et al. 2012. Fluid biopsy in patients with metastatic prostate, pancreatic and breast cancers. Phys Biol 9:016003.
[15] Werner SL, Graf RP, Landers M, et al. 2015. Analytical validation and capabilities of the Epic CTC platform: enrichment-free circulating tumour cell detection and characterization. J Circ Biomark 4:3
[16] Alix-Panabières C, 2012. EPISPOT assay: detection of viable DTCs/CTCs in solid tumor patients. Recent Results Cancer Res 195:69-76.
[17] Tulley S, Zhao Q, Dong H, et al. 2014. Vita-Assay™ Method of Enrichment and Identification of Circulating Cancer Cells/Circulating Tumor Cells (CTCs). Methods Mol Biol 1406:107-119.
[18] Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. 2004. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med 351: 781-791.
[19] Moreno JG, Miller MC, Gross S, et al. 2005. Circulating tumor cells predict survival in patients with metastatic prostate cancer. Urology 65:713-718.
[20] de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. 2008. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 14:6302-6309.
[21] Goldkorn A, Ely B, Quinn DI, et al. 2014. Circulating tumor cell counts are prognostic of overall survival in SWOG S0421: a phase III trial of docetaxel with or without atrasentan for metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 32:1136-1142.
[22] Vogelzang NJ, Fizazi K, Burke JM, et al. 2016. Circulating tumor cells in a phase 3 study of docetaxel and prednisone with or without lenalidomide in metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol Aug 10. [Epub ahead of print].
[23] Zheng Y, Zhang C, Wu J, et al. 2016. Prognostic value of circulating tumor cells in castration resistant prostate cancer: a meta-analysis. Urol J 13:2881-2888.

Anzeige

Metastasiertes Urothelkarzinom (MUK)

Wirksamkeit einer Chemotherapie nach Progression unter Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitor

Der Einsatz von Chemotherapie erst nach einem Immuncheckpoint-Inhibitor ist bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom die wahrscheinlich erfolgreichste Behandlungssequenz. Die Daten sprechen für das Fehlen von Kreuzresistenz zwischen Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitoren bei metastasiertem Urothelkarzinom.

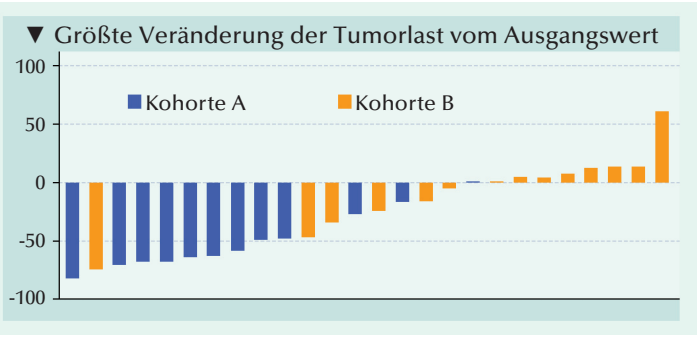
Verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) wurden sowohl bei Platin-refraktären als auch bei bislang unbehandelten MUK-Patienten erfolgreich getestet. Ungeklärt blieb indes, ob die Wirksamkeit einer Chemotherapie (CT) bei Krankheitsprogression nach ICI-Behandlung gewährleistet ist.

Chemotherapie-naive Patienten (Gruppe **A**; (n=14) erhielten eine CT nach Progression unter einer Erstlinien-ICI-Behandlung. Chemotherapie-refraktäre Patienten (Gruppe **B**; (n=14): Die Behandlung mit Standard-CT erfolgte nach Versagen sowohl einer Erstlinien-Platin-CT und Progression unter einer nachfolgenden ICI-Therapie.

In Kohorte A kam es bei neun Patienten als bestem Ansprechen zu partieller Rückbildung der Tumorlast. In drei Fällen wurde stabile Krankheit registriert und zwei Patienten verstarben bei früher Progression der Krankheit.

Von den Patienten der Kohorte B erreichten drei eine partielle Remission, in zehn Fällen kam es zu stabiler Krankheit und ein Patient reagierte auf die Chemotherapie nur mit Progression (**Abb.**).

Bei Beendigung der CT waren in A und B 14% bzw. 43% der Patienten in Progression. *Red.* ◄



Szabados B, van Dijk N, Tang YZ, et al. 2017. Response rate to chemotherapy after immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial cancer. Eur Urol doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.022

Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC)

Patienten aller Altersstufen profitieren von einmalig unmittelbar postoperativ intravesikal instilliertem Mytomycin C

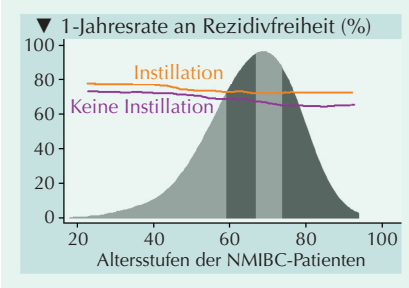
Die Ergebnisse bestätigen reduzierte Rezidivraten im Zusammenhang mit einer unmittelbar postoperativen intravesikalen Instillation von Mitomycin C bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs. Der Nutzen dieser Maßnahme hinsichtlich verlängerter Rezidivfreiheit war vom Alter der Patienten (58 bis 73 Jahre) unabhängig.

Bei Patienten mit NMIBC steht fortgeschrittenes Alter vielfach mit ungünstigem Krankheitsverlauf im Zusammenhang. Die metanalytisch ermittelte Rezidivabnahme bei einmaliger intravesikaler Instillation eines Chemotherapeutikums unmittelbar nach der Operation wird in den EAU-Leitlinien berücksichtigt und bei Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko-Patienten empfohlen. Ob der klinische Benefit einer unmittelbar postoperativen intravesikalen Instillation von Mytomycin C durch das Alter der Patienten beeinflusst wird, wurde bei einer internationalen NMIBC-Patientenkohorte beurteilt.

Die analysierte Studienpopulation aus fünf Zentren umfasste insgesamt 4.258 Patienten mit NMIBC, deren Blasentumor transurethral reseziert worden war. In 2.605 Fällen (61%) hatten sie unmittelbar postoperativ eine intravesikale Instillation mit Mitomycin C erhalten.

Bei 2.063 Patienten trat ein Rezidiv auf. Die 1-, 2- und 5-Jahresraten der Rezidivfreiheit betrugen bei Instillation von Mytomycin C 73%, 62% bzw. 51% gegenüber 68%, 57% bzw. 41% ohne Instillation.

Die Rate an Rezidivfreiheit nach einem Jahr fällt mit zunehmendem Alter für Patienten mit und ohne einmalige postoperative Instillation mit Mytomycin C leicht ab (**Abb.**). Zur Bestimmung der Wechselwirkung zwischen Patientenalter (Dichteplot) und einmaliger postoperativer Instillation von Mitomycin C diente ein multivariates proportionales Hazard-Regressionsmodell nach Cox. Korrekturen erfolgten für standardmäßige klinische und pathologische Merkmale wie Geschlecht, Tumorstadium und Tumorgrad, Multifokalität, Größe und vorherige Rezidivraten. Der Benefit einer Instillation erstreckte sich über alle Altersstufen. *Red.* ◄



Xylinas E, Matthew Kent M, Dabi Y, et al. 2018. Impact of age on outcomes of patients with non – muscle-invasive bladder cancer treated with immediate postoperative instillation of mitomycin C. Urol Oncol doi: 10.1016/j.urolonc.2017.11.010. [Epub ahead of print].

Unterschiede der PD-L1-Expression in hochgradigen T1- versus muskelinvasiven Blasentumoren

Der programmed death ligand 1 (PD-L1) wird in zahlreichen Malignitäten einschließlich Urothelkarzinomen exprimiert. Bei metastasiertem Blasenkrebs korreliert erhöhte PD-L1-Positivität der tumorinfiltrierenden Immunzellen (TIC) mit verlängertem Gesamtüberleben. Dagegen ist PD-L1-Positivität auf Tumorzellen mit höhergradigem Urothelkarzinomen assoziiert. Entsprechende Daten für hochgradige T1 (HGT1)-Blasentumore fehlten bislang. Die Häufigkeit der PD-L1-Expression bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) auf Tumorzellen und TIC sollte bestimmt und mit der bei muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) verglichen werden. Primäres Ziel war die Korrelation der Positivitätsgrade mit den onkologischen Ergebnissen bei Patienten mit HGT1-Blasentumoren.

Formalin-fixiertes Tumorgewebe von 140 Patienten mit HGT1-Blasentumor wurde aus der Pathologie abgerufen und immunhistochemisch analysiert. Zum Vergleich mit PD-L1 Färbungen bei MIBC-Patienten dienten Daten einer früher beschriebenen 160-köpfigen MIBC-Kohorte.

Bei den HGT1-Blasentumor-Patienten waren Tumorzellen in sechs Fällen (4%) und TIC in 48 Fällen (34,3%) PD-L1-positiv. Die Anteile PD-L1-positiver TIC waren bei MIBC und NMIBC vergleichbar hoch, während Tumorzell-Positivität beim MIBC signifikant häufiger war als in HGT1-Blasentumoren (6% vs. 32%; *p=0,001*).

Von drei Patienten der NMIBC-Kohorte, die transurethral reseziert danach zystektomiert und zwischen beiden Operationen mit Bacillus Calmette-Guérin behandelt worden waren, lagen jeweils beide Gewebeproben vor. In einem Fall wechselten TIC von PD-L1-negativ zu PD-L1-positiv. Kein Wechsel trat bei der Tumorzell-Positivität auf.

Patienten mit ≥4 Jahren Follow-up wurden drei Ergebniskategorien zugeordnet: Kein Rezidiv, Rezidiv aber keine Progression und Progression. In den drei Gruppen unterschieden sich die TIC-Infiltration wie auch die Anteile PD-L1-positiver TIC und Tumorzellen nicht signifikant. Ein vorausgegangenes Carcinoma in situ hatte keine Beziehung zu TIC-Infiltration, Positivität der Tumorzellen oder TIC-Positivität. *Red.* ◄

FAZIT: Bei hochgradigen T1-Blasentumoren ist PD-L1 weithin auf Immunzellinfiltraten aber deutlich seltener auf Tumorzellen exprimiert. Die PD-L1-Positivität korrelierte nicht mit den onkologischen Ergebnissen oder dem Vorliegen eines Carcinoma in situ. Bei muskelinvasivem Blasenkrebs sind PD-L1 auf Tumorzellen signifikant häufiger als bei hochgradigen T1-Blasentumoren.

Wankowicz SAM, Werner L, Orsola A, et al. 2017. Differential expression of PD-L1 in high grade T1 vs muscle invasive bladder carcinoma and its prognostic implications. J Urol 198:817-823.

Anzeige

Muskelinvasiver Blasenkrebs

In-silico-Transkriptomanalyse liefert prognostisch relevante subtypspezifische Expressionsmuster der Immungene

Anhand der Transkriptomanalyse mittels Computersimilation wurde die Assoziation zwischen genomischen Subtypen und Immunaktivierung beim therapienaiven MIBC nachgewiesen und verifiziert. Dieser Zusammenhang weckt Erwartungen auf die Implementierung der evidenzbasierten Entscheidungsfindung für Immuntherapeutische Strategien.

Muskelinvasive Blasenkarzinome (MIBC) sind höchst heterogene Tumoren, die mit dem Aufkommen der Checkpoint-Inhibitoren in jüngster Zeit eine zukunftsträchtige Erweiterung ihres Therapiespektrums erfahren haben. Dabei ist davon auszugehen, dass zahlreiche Urothelkarzinome aufgrund hoher Mutationslast und erhöhter Immunogenität für immuntherapeutische Ansätze insbesondere geeignet sind. In diesem Zusammenhang lässt sich aus den Ergebnissen verschiedener Immuntherapie-Studien lässt ableiten, dass Behandlungsansprechen und Überleben durch den vorbestehendes Immunstatus des Tumors vorprogrammiert sein könnten. Diesbezüglich wurde mit In-silico-Transkriptomanalysen unter Verwendung allgemein zugänglicher Gen-Datensätze untersucht, ob die vom TCGA (The Cancer Genome Atlas) Research Network für MIBC anhand der RNA-Sequenzierung (RNA-Seq) definierten Subtypen (Cluster I – IV) spezifische Expressionsmuster von Immungenen aufweisen, an denen sich die Entscheidungsfindung für Immuntherapien und andere Behandlungsregime orientieren könnte.

Vom TCGA Data Portal wurden RNA-Seq-Daten von 347 therapienaiven MIBC-Patienten samt den korrespondierenden klinischen Informationen heruntergeladen. Anhand der Transkriptomanalysen der ersten 122 dieser Fälle waren vier molekulare Subtypen (Cluster I–IV) identifiziert worden. In der aktuellen Analyse dienten sie als Entdeckungskohorte und die restlichen 225 Fälle als Validierungskohorte.

Zur Bestimmung der Subtyp-assoziierten Immungen-Expressionsmuster wurde zunächst eine Liste mit insgesamt 924 zum Immunsystem in Beziehung stehenden Genen zusammengestellt. Darin wurden der NanoString™ nCounter PanCancer immune Pathways Panel zusammen mit spezifischen Panels der IFN-α- und der IFN-γ-Signaltransduktion wie auch der T-Zell-Zytotoxizität integriert. Aus dem Nanostring-Panel wurden mittels Feature-Subtype-Selection-Technik jene 20% Gene identifiziert, die anhand der RNA-Seq-Daten von der Entdeckungskohorte jeweils ein Cluster am besten von den anderen unterscheiden können (n=377). Auf die Entdeckungskohorte angewandt ließen sich damit die vier MIBC-Cluster akkurat unterscheiden. Das bestätigte sich mit der Validierungskohorte. Auch in ihr konnten die vier Cluster mit überwachter und unüberwachter Analyse unterschieden werden.

Auf die gleiche Weise wie mit dem Nanostring-Panel wurde eine Klassifizierung der Gene aller vier Immun-Panels durchgeführt. Daraus wurden die 5% Gene mit der besten Diskriminierungsfähigkeit zwischen den Clustern zusammengestellt (n=157). Sowohl in der Entdeckungs- als auch der Validierungskohorte zeigten sich von Cluster I zu Cluster IV ansteigende Expressionsdichten der 157 Gene.

Bei Tumoren des Clusters I wurde ein deutlich hypoaktiver Immunstatus mit verminderter Expression von IFN-Genen und Genen in Verbindung mit der TH1-Immunantwort ermittelt. Das widerspricht erstaunlicherweise der normalerweise registrierten eher vorteilhaften Überlebenswahrscheinlichkeit dieses als luminal klassifizierten Subtyps.

In den Clustern III und IV waren insbesondere wesentliche Gene der IFN-Immunantwort und nachfolgend induzierte T-Zell-rekrutierende Chemokin-Gene (*CXCL9, CXCL10, CXCL11*) und ihres gemeinsamen Rezeptors (*CXCR3*) erhöht exprimiert. Beide Cluster wiesen auch eine erhöhte Expression von Klasse-II-MHC (Major Histocompatibility Complex)-Genen auf. Das lässt auf vermehrte Antigenverarbeitung durch Antigen-präsentierende Zellen schließen.

Mithilfe von Gen-Ontologie (GO)-Analysen wurde eine funktionelle Zuordnung der die vier Cluster unterscheidenden, differentiell exprimierten Gene vorgenommen. Hierbei dienten die Panels mit 377 und 157 Genen als Eingabelisten. Sie wurden dem Protein Analysis Through Evolutionary Relationships (PANTHER)-Überrepräsentationstest unterzogen und die Wahrscheinlichkeit hoch besetzter Proteinklassen und GO-Klassen berechnet.

Die in der Liste mit 377 Genen am stärksten angereicherten Kategorien der GO biologische Prozesse waren das Ansprechen auf IFN-γ, Antigenverarbeitung und Präsentation, Zytokin-vermittelte Signaltransduktion, Hämatopoese, Zellproliferation und zelluläre Abwehrreaktion. Als die fünf am stärksten überrepräsentierten Signalwege wurden die JAK/STAT-Übertragungskaskade, der Toll-artige Rezeptor, der Interleukin-Signalweg und die T-Zell-Aktivierung identifiziert.

Bei entsprechender Analyse der Eingabeliste mit den Top-eingestuften 157 Genen waren das Ansprechen auf IFN-γ, Hämatopoese, die Aktivierung der Makrophagen und Zellproliferation die höchst überrepräsentierten Kategorien der GO biologische Prozesse. *Red.* ◄

Ren R, Tyryshkin K, Graham CH, et al. 2017. Comprehensive immune transcriptomic analysis in bladder cancer reveals subtype specific immune gene expression patterns of prognostic relevance. Oncotarget 8:70982-71001.

Muskelinvasiver Blasenkrebs (MIBC)

Vorhersage des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie anhand Einzelproben-Bestimmung des molekularen Subtyps

Bei standardmäßiger Behandlung eines MIBC mit neoadjuvanter Platin-basierter Chemotherapie (NAC) profitiert nur etwa 40% der Patienten (Daumrauer, PNAS, 2014). Das erfordert Entscheidungshilfen, um den Patienten ohne Aussicht auf den Benefit einer NAC, die Verzögerung der Zystektomie und die Inkaufnahme unnötiger Toxizität zu ersparen. In diese Richtung zielen Anstrengungen, das Ansprechen auf NAC anhand molekularer Subtypen vorhersagen zu können. Doch von den bislang entwickelten Methoden zur Subtypisierung der MIBC ist keine zur klinischen Anwendung geeignet. Um dieser Unzulänglichkeit zu begegnen, sollte eine Einzelproben-Bestimmung des molekularen Subtyps entwickelt werden, mit der sich pathologisches Downstaging und Überleben nach NAC vorhersagen lässt.

Die Abhängigkeit des Ansprechens eines MIBC auf neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie vom molekularen Subtyp des MIBC wurde schlüssig nachgewiesen. Den größten Einfluss der NAC auf die Gesamtüberlebensdauer erreicht man bei Patienten mit basalen Tumoren. Mit dem neu entwickelten ersten Einzelproben-Klassifizierer ist die Bestimmung von vier Konsensus-Subtypen in vor der NAC resezierten Proben patientenindividuell möglich. Bei Bestätigung der Ergebnisse wäre die Einbeziehung der Methode in die klinische Routine erwägenswert.

Bei 343 Patienten mit MIBC wurden vor der NAC transurethral resezierte Proben anhand der Profile des Gesamttrankriptoms in molekulare Subtypen gruppiert. Hierzu wurden die Klassifizierungsmethoden der University von North Carolina (UNC; Claudin-niedrig, basal, luminal), des MD Anderson Cancer Center (MDA, basal p53-artig, luminal), des The Cancer Genome Atlas (TCGA, Cluster I–IV) und der Universität Lund (SCC-artig, Uro B, infiltriert, Uro A, GU) herangezogen. Publizierte Datensätze mit insgesamt 476 MIBC-Patienten ohne NAC dienten dem Vergleich der Gesamtüberlebenszeiten (OS).

Aus Kaplan-Meier-Analysen des OS in dem Non-NAC- und einem aktuellen NAC-Datensatze geht hervor, dass die Patienten je nach Subtyp ihres Tumors sehr unterschiedlich von der NAC profitieren. Ohne NAC hatten Patienten mit basalen Tumoren bei allen vier Methoden eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als jene mit luminalen Tumoren. Zusammengefasst deuten die Unterschiede bezüglich OS und Einflüsse der NAC darauf hin, dass vier Subtypen den klinischen Anforderungen an die Klassifizierung am ehesten entsprechen.

Anhand einer Entdeckungskohorte (n=223) wurde auf Grundlage der biologischen Charakteristika und verschiedener Einflüsse auf das klinische Ergebnis ein Klassifizierer für die genomische Subtypisierung (GSC, genomic subtyping classifier) von prä-NAC-Einzelproben trainiert. Damit sollten die Konsensus-Subtypen (Claudin-niedrig, basal, luminal-infiltriert und luminal) mit der höchsten klinischen Bedeutung im Zusammenhang mit NAC vorhersagbar sein. Unter 10-facher Kreuzvalidierung war die Gesamtgenauigkeit der GSC-Zuordnung auf die vier Klassen in der Entdeckungskohorte 76% und erreichte 73% in der Validierungskohorte (n=82).

Während von den Patienten mit basalen Tumoren nach GSC, die keine NAC erhalten hatten, nur 49,2% ein 3-Jahres-OS erreichten, waren es in der NAC-Kohorte 77,8% (**Abb.**). Der Nutzen einer NAC bei Patienten mit immuninfiltrierten luminalen Tumoren ist offenbar sehr begrenzt. Andererseits sprechen sie dafür am besten auf Checkpoint-Inhibitoren an.

In multivariater Analyse hatten Patienten ohne NAC mit basalem Subtyp nach GSC das 2,22-fach höhere Sterberisiko wie die Patienten mit luminalem Subtyp (*p=0,002*). Dagegen waren die Überlebensaussichten in der NAC-Kohorte bei den GSC-klassifizierten Patienten mit basalem Subtyp gegenüber denen mit luminalem Subtyp nicht erniedrigt (Hazard Ratio: 0,84, *p=0,61*).

Die NAC-Effektivität bei Respondern und Non-Respondern unterschied sich in den GSC-Subtypen: Patienten mit luminalen Tumoren, die gut ansprachen hatten eine deutlich bessere 3-Jahres-Überlebenschance (95%) als Non-Responder (58%). Im Gegensatz dazu war der Überlebensvorteil mit NAC bei basalen Tumoren vom pathologischen Ansprechen unabhängig. Die luminal-infiltrierten und die Claudin-niedrigen Tumoren ähnelten diesbezüglich den luminalen Tumoren. *Red.* ◄

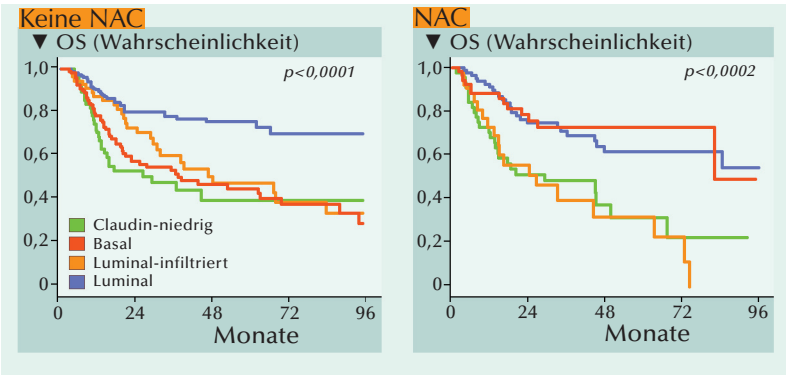


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit und ohne NAC aus jeweils anhand des GSC stratifizierten Datensätzen.

Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al. 2017. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. Eur Urol 72:544-554.

Abirateronacetat beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom – ein „alter Bekannter" an neuer Stelle der Therapiesequenz

Mit Veröffentlichung der STAMPEDE- **[1]** sowie der CHAARTED-Studie **[2]** erfuhr die Therapiesequenz des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) die tiefgreifenste Änderung seit Etablierung der medikamentösen Androgendeprivation (ADT). So konnten die genannten Studien einen Überlebensvorteil (OS) für die Kombination von Docetaxel mit ADT (Hormonchemotherapie) im Vergleich zur ADT-Monotherapie zeigen. Dies führte 2016 zur Aufnahme der Hormonchemotherapie in die S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms als mögliches Vorgehen für Patienten mit mHSPC in gutem Allgemeinzustand (Level of evidence: 1+, Empfehlungsgrad: B). Zur individuellen Therapieplanung spielen im uro-onkologischen Alltag, trotz dieser vielversprechenden Daten, berechtigte Sorgen vor den potenziellen Nebenwirkungen einer Taxan-basierten Chemotherapie eine große Rolle. Es darf angenommen werden, dass die Verträglichkeit einer Docetaxel-Therapie im frühen Erkrankungsstadium besser ist als bei einem Patienten in einer weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation. Dennoch bestehen auch unter den behandelnden Ärzten, aufgrund der Erfahrungen mit Taxan-basierten Chemotherapien als „letzte Wiese" bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), Vorbehalte hinsichtlich deren Einsatz bei mild bis asymptomatischen Patienten. Weiterhin kommt dem „Patientenkomfort" in der modernen Onkologie ein immer größerer Stellenwert zu.

Historie Abirateronacetat

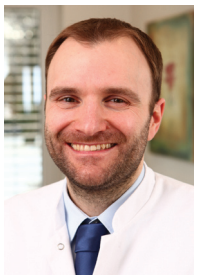
Die Zulassung von Abirateronacetat im November 2012 stellte einen Durchbruch in der Behandlung des mCRPC dar. Nachdem sich die Zulassung zunächst auf Patienten nach Versagen der klassischen ADT sowie einer Taxan-basierten Chemotherapie beschränkte, erfolgte bereits im Januar 2013 eine Indikationserweiterung. Abirateronacetat stand nun auch Chemotherapie-naiven Patienten mit mCRPC zur Verfügung **[3]**. Zwar sank der Stellenwert einer Taxan-basierten Chemotherapie als Behandlungsoption beim mCRPC insgesamt nicht, dennoch stellte diese – bis zur Zulassung von Docetaxel im Rahmen der Hormonchemotherapie beim mHSPC – eine zumeist spät zur Anwendung gebrachte Therapieoption dar. Die Ergebnisse der COU-AA-302-Studie zeigten einen Therapievorteil von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison **[4]**; seither ist die entsprechende Medikationskombination als Goldstandard anzusehen. Nachdem im April 2017 die Wirksamkeit von Abirateronacetat auch bei Patienten, die auf die primäre ADT nicht ansprachen **[5]** nachgewiesen wurde, war dessen Wirksamkeit auch zu einem noch früheren Zeitpunkt des Erkrankungsverlaufs naheliegend.

LATITUDE Studie

Im Juli 2017 wurden die Ergebnisse der LATITUDE-Studie publiziert, welche Wirksamkeit und Nutzen einer Therapie mit Abirateronacetat in Kombination mit ADT (Abi/ADT) im Vergleich zur ADT als Monotherapie bei Patienten mit Chemotherapie-naivem mHSPC untersuchte **[6]**. Hierbei konnte sowohl ein verlängertes OS, wie auch progressionsfreies Überleben (PFS) festgestellt werden. Im November 2017 erfolgte auf Basis dieser Daten die Zulassung von Abi/ADT in Europa als primäre Behandlungsoption bei Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC. Neben dem onkologischen Nutzen wird sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auch das günstige Nebenwirkungsprofil, jüngst unterstrichen durch die Lebensqualitätsdaten der LATITUDE-Patientenkohorte **[7]** sowie die unkomplizierte per-orale Therapieführung förderlich auf den Einsatz von Abi/ADT beim mHSPC auswirken.

Offene Fragen

Auch vor dem Hintergrund dieser objektiven Vorteile bleibt dennoch ein kritischer Umgang mit dem Einsatz von Abi/ADT beim mHSPC geboten. So bleiben die bisherigen Studien einen head-to-head-Vergleich zwischen der Hormonchemotherapie und Abi/ADT hinsichtlich des onkologischen Outcomes schuldig. Weiterhin ist anhand der bisherigen Daten nicht abzusehen, ob mit dem frühzeitigen Einsatz von Abirateronacetat im späteren Erkrankungsverlauf ggf. eine nebenwirkungsarme Therapieoption verloren geht. Da schlecht differenzierte Prostatakarzinome tendenziell kurz auf eine Therapie mit Abirateronacetat ansprechen, bleibt die Frage, ob die Entscheidung zwischen Hormonchemotherapie oder Abi/ADT auch vom Gleason Score oder anderen Tumor-spezifischen Parametern abhängig gemacht werden sollte.



Dr. med. Rudolf Moritz (Gronau)

Zusammenfassung

In der Gesamtschau ist es von Vorteil, dass dem Uroonkologen mit der Zulassung von Abi/ADT beim mHSPC eine neue Therapieoption an die Hand gegeben wurde. Eine unkomplizierte Therapieführung, das überschaubare Nebenwirkungspotenzial sowie die Vertrautheit der Therapie im Kreise der niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen sprechen für eine breite Akzeptanz bei Ärzten und Patienten. Dennoch sollte der Stellenwert der frühen Hormonchemotherapie nicht unterschätzt werden; vor dem Hintergrund der besseren Verträglichkeit einer Taxan-basierten Chemotherapie eines Patienten in gutem Allgemeinzustand sowie dem noch ausstehenden Nachweis einer Überlegenheit von Abi/ADT im unmittelbaren Vergleich zur Hormonchemotherapie. ◄

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

(Literatur beim Verfasser)

Aktueller Stand der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms

Prof. Dr. med. Andreas Blana (Fürth)

Im Spannungsfeld zwischen Active-Surveillance (AS) und radikalen Therapieformen des lokoregionären Prostatakarzinoms (PCa) besteht eine zunehmende Nachfrage nach fokalen Therapiemöglichkeiten. Mit dem Konzept der fokalen Therapie ist die Hoffnung verbunden, die Rate an Übertherapie von 30-49% durch radikale Therapieoptionen einerseits und die Unsicherheit beim AS (ca. 1/3 aller Patienten scheiden nach 2-5 Jahren aufgrund eines Tumorprogress oder infolge psychischer Belastungen aus) zu vermeiden.

Formen der fokalen Therapie

Alle Teilbehandlungen der Prostata werden unter dem Begriff „fokale Therapie“ zusammengefasst. Dabei reicht das Spektrum von subtotalen Behandlungen der Prostata über Hemiablationen bis zu rein fokalen Therapien und im Extremfall einer Indextumorablation **(Abb. 1)**.

Diagnostik

Biopsie: Eine Standard 10-12fach Biopsie ist für eine genaue Tumorlokalisation nicht ausreichend. Eine Möglichkeit, möglichst wenige Tumore zu übersehen wäre die templategestützte perineale Mappingbiopsie in Abständen von 3-5 mm. Die Invasivität dieser Maßnahme, die ja dann auch im weiteren Follow up mehrfach durchgeführt werden müsste, spricht gegen einen routinemäßigen Einsatz im Rahmen des fokalen Therapiekonzeptes.

Multiparametrisches MRT (mpMRT): Das mpMRT stellt heutzutage die Bildgebung der Wahl vor einer fokalen Therapie dar und ist in nahezu allen fokalen Studienprotokollen fest verankert. Eine Befundung sollte entsprechend der PI-RADS 2 Klassifikation erfolgen. Wird das mpMRT nach einer Biopsie durchgeführt, so sollten zwischen der Biopsie und dem mpMRT mindestens 6 Wochen Abstand liegen, um Artefakte durch die Biopsie auszuschließen. Die Sensitivität und Spezifität des mpMRT liegt insgesamt bei ca. 80%. Dabei ist es wichtig, dass die Detektionsrate von der Größe des Tumors (mehr als 2 cm 70-100%), dem Gleason Score (GS) (GS 6: 28-37%, GS 7: 81-85%, GS >7: 96%), sowie der Tumorlokalisation abhängt. Größere, aggressivere Tumore werden demnach deutlich besser nachgewiesen, als kleinere Gleason-6 Karzinome.

Fusionsbiopsie: Alternativ zur Template-Biopsie kann auch eine systematische Biopsie in Kombination mit einer MRT-TRUS Fusionsbiopsie erfolgen. Hierbei werden zusätzlich zur Standardbiopsie die auffälligen Areale aus dem mpMRT gezielt biopsiert. Dies kann mittels kognitiver Biopsie oder mit softwareassistierter Fusionssysteme erfolgen. Neben einer vermutlich höheren Karzinomdetektionsrate gegenüber kognitiven Biopsien werden in den Fusionssystemen die Entnahmelokalisationen dokumentiert und können ggf. zur Planung einer fokalen Therapie (z.B. Focal One®) verwendet werden.

Patientenselektion

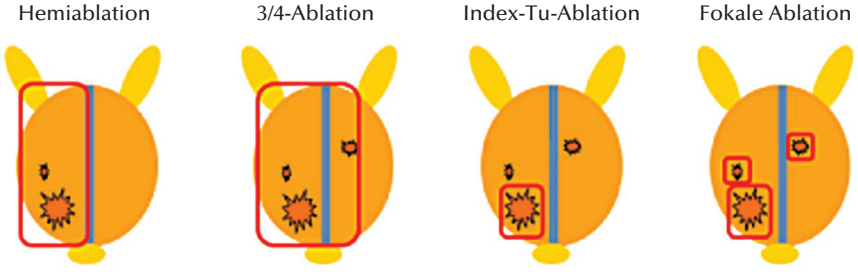
Die Einschlusskriterien der verschiedenen Studien zur fokalen Therapie unterscheiden sich teilweise erheblich, wobei Konsensuskonferenzen dazu einen groben Rahmen gegeben haben. Im Allgemeinen werden in die Studienprotokolle Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren sowie einem PSA-Wert von maximal 15 ng/ml und einem GS von maximal 7a eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien ergeben sich dann noch durch die spezifischen Zugangswege der verschiedenen Therapien.

Behandlungsverfahren

Folgende Technologien wurden bisher im Zusammenhang mit fokaler Therapie eingesetzt:

- Hochintensiver fokusierter Ultraschall (HIFU)
- Kryotherapie
- Fotodynamische Therapie (PDT)
- Fokale Brachytherapie
- Fokale Laserablation

Abb. 1



Autor	Jahr	Energieart	Strategie	Patienten-zahl	Potenzrate	Kontinenz	Positive Re-Biopsie
Onik et al.	2007	Kryotherapie	fokal	55	85%	96% (Einlagenfrei)	17%
Bahn et al.	2012	Kryothearpie	Hemiablation	73	86%	100%	5%
Ahmed et al.	2012	HIFU	(Multi-)fokal	42	86%	100%	23%
Feijoo et al.	2016	HIFU	Hemiablation	71	52,4%	100%	16,4%
Ganzer et al.	2017	HIFU	Hemiablation	54	70%	100%	26,5%
Lindner et al.	2009	Laserablation	fokal	12	100%	100%	33% im Behandlungsareal
Oto et al.	2013	Laserablation	Hemiablation	9	100%	100%	22%
Azzouzi et al.	2015	TOOKAD® Soluble	Hemiablation	117	IIEF-5: -3	100%	31,6%
Valerio et al.	2017	IRE	fokal	16	69%	100%	33,3% klinisch signifikant

Tabelle 1: Übersicht über aktuelle Studien zur fokalen Therapie.

• Irreversible Elektrovaporisation (IRE)
• Radiofrequenzablation (RFA).

PDT ist das einzige Verfahren, das im Rahmen einer Phase-3-Studie (PDT versus AS) untersucht wurde. Die Zulassung erfolgte 11/2017.

Die längsten Verlaufsbeobachtungen liegen für die HIFU-Therapie und die Kryotherapie vor. Es ist zu erwarten, dass weitere Therapieverfahren in diesem innovativen Feld in den kommenden Jahren im Rahmen von Studien eingesetzt werden.

Die Erfahrung der Autoren besteht mit dem HIFU-Verfahren Focal One®, das in Deutschland erstmalig im Klinikum Fürth 2014 eingesetzt wurde. Bei diesem Gerät kann eine intraoperative Fusion des 3D-TRUS mit dem mpMRT und ggf. auch mit Bildern von MRT-TRUS-Fusionstechniken geplant werden **(Abb. 2)**.

Ergebnisse

Eine Übersicht von aktuellen Studien zur fokalen Therapie für verschiedene Therapieoptionen ist in **Tabelle 1** gegeben.

Follow up nach fokaler Therapie

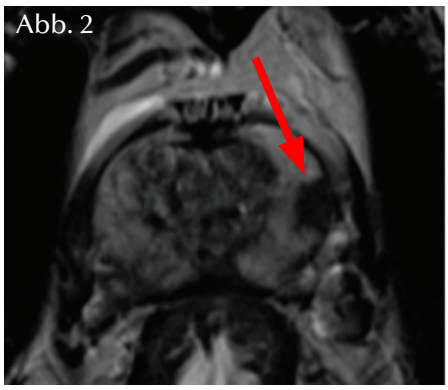
In Konsensuskonferenzen wurde festgelegt, dass Studienendpunkte aktuell die Ablation von klinisch signifikantem Karzinom sein sollte. Neben Biopsien ist auch das mpMRT zu Beurteilung der Gewebeablation zu berücksichtigen. Der PSA-Verlauf der Patienten soll in allen Studien protokolliert werden, bildet aber nicht einen primären Studienendpunkt, da unklar ist, in welchem Bereich die PSA-Werte nach Teilbehandlungen der Prostata liegen sollen. Selbstverständlich sollen Nebenwirkungen, weitere Therapie sowie die Lebensqualität und die funktionellen Parameter mittels validierter Fragebögen erfasst werden.

Zusammenfassung

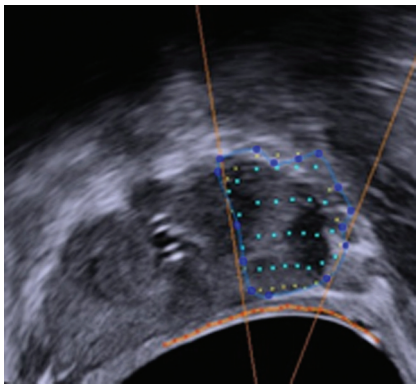
Die fokale Therapie des lokoregionären PCa ist ein vielversprechendes und wichtiges Zukunftsfeld der Urologie. Aktuell herrscht bei den Behandlern und Patienten eine große Euphorie, die jedoch nicht dazu führen sollte, dass die Verfahren unkritisch eingesetzt werden. Die Datenlage lässt es noch nicht zu, dass Patienten außerhalb von Studienprotokollen behandelt werden. ◄

Verfasser: Prof. Dr. med. Andreas Blana, Chefarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Fürth, Jakob-Henle-Str. 1, 90766 Fürth.

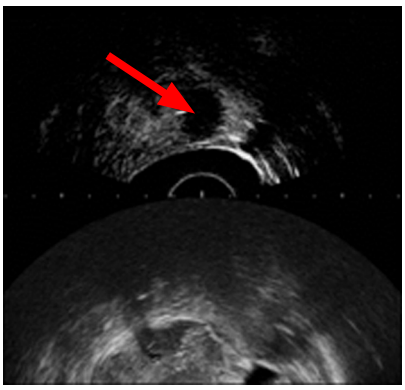
Abb. 2



Tumor in T2 Wichtung links periphere Zone



Fokale Therapie mit Focal One® (Energieabgabepunkte türkis)



KM-Auslöschung postinterventionell im behandelten Areal (untere Bildhälfte B-Bild der Prostata)

Moderne Chirurgie: Entwicklungsland Deutschland

Dr. med.
Jörn H. Witt
(Gronau)

Kaum eine Technologie hat die operative Medizin in den letzten 20 Jahren derart verändert wie die Roboterchirurgie. Komplexe chirurgische Eingriffe wie die radikale Prostatektomie, die partielle Nephrektomie oder die Zystektomie, die vor 25 Jahren ausschließlich offen durchgeführt wurden und vor 15 Jahren in einem kleineren Anteil auch laparoskopisch durchgeführt wurden, werden heute überwiegend oder ausschließlich roboterassistiert erbracht. In Deutschland ist im Vergleich zu anderen Ländern der prozentuale Anteil von roboterassistierten Eingriffen deutlich niedriger. Was sind die Gründe hierfür?

Bestandsaufnahme Roboterchirurgie in verschiedenen Ländern

Im Marktanteil der roboterassistieren Eingriffe europaweit fällt auf, dass in vielen Ländern sowohl für die roboterassistierte radikale Prostatektomie **(Abb. 1)** als auch für die partielle Nephrektomie **(Abb. 2)** die Standardvorgehensweise war. Deutschland und Frankreich hinken in den Marktanteilen für die roboterassistierte Chirurgie deutlich hinterher. Wie ist es zu erklären, dass in Deutschland nur 22 % der partiellen Nephrektomien roboterassistiert durchgeführt werden aber in England mit deutlich weniger Ressourcen im Gesundheitssystem bereits fast 80 % der Eingriffe mittels Robotertechnik erfolgen? Die Vermutung englische Chirurgen seien weniger begabt als Deutsche und benötigen deswegen eine Roboterassistenz erscheint ebenso wenig glaubhaft, wie geschickte Marketingstrategien der Firma Intuitive oder der zwingende Patientenwunsch in einem schlecht finanziell ausgestatteten Gesundheitssystem wie England.

Eine Frage des Werkzeugs

Die Gründe für ein gutes operatives Ergebnis lassen sich auf zwei wesentliche Faktoren reduzieren: 1. das Werkzeug und 2. der Handwerker. Das die Robotertechnik im Vergleich zur offenen Chirurgie oder zur Laparoskopie das bessere Werkzeug darstellt, kann im Jahre 2018 ebenso wenig negiert werden wie die Erkenntnis, dass die Beherrschung des Werkzeugs durch den Chirurgen für ein gutes Ergebnis essentiell ist. Genau dies ist auch der Grund warum sich ein gutes Werkzeug durchsetzt unabhängig von den entstehenden Kosten. Hierfür bedarf es keiner randomisierten Studien, jeder Heimwerker weiß nach 30 Sekunden, dass sich eine Kreuz-Schlitzschraube einem entsprechenden Schraubendreher viel besser platzieren lässt als mit einem herkömmlichen Schraubendreher.

Entgeltsysteme entscheiden

Bei der anzunehmenden gleichartigen Begabung der chirurgisch tätigen Ärzte in den verschiedenen Ländern muss es offensichtlich andere Gründe für die unterschiedliche Marktdurchdringung der Roboterchirurgie geben. Wie kann es also sein, dass in einem vergleichsweise gut finanziell ausgestatteten Land wie Deutschland der Anteil der Roboterchirurgie deutlich niedriger ist als in England wo der prozentuale Anteil des Bruttoinlandsproduktes für Gesundheitsausgaben deutlich niedriger ist? Die Antwort ist schnell gefunden. In den verschieden Ländern gibt es unterschiedliche Entgeltsysteme sowohl für die Investition von Technologie als auch für Bezahlung von Prozeduren. In Ländern in denen ein differenziertes Entgeltsystem mit einem Split zwischen offener Chirurgie und roboterassistierter Chirurgie gibt, mit einem höheren Entgelt für die roboterassistierten Eingriffe liegt der Marktanteil deutlich höher. Deutschland hinkt hier unverständlicherweise hinterher. Bisherige Versu-

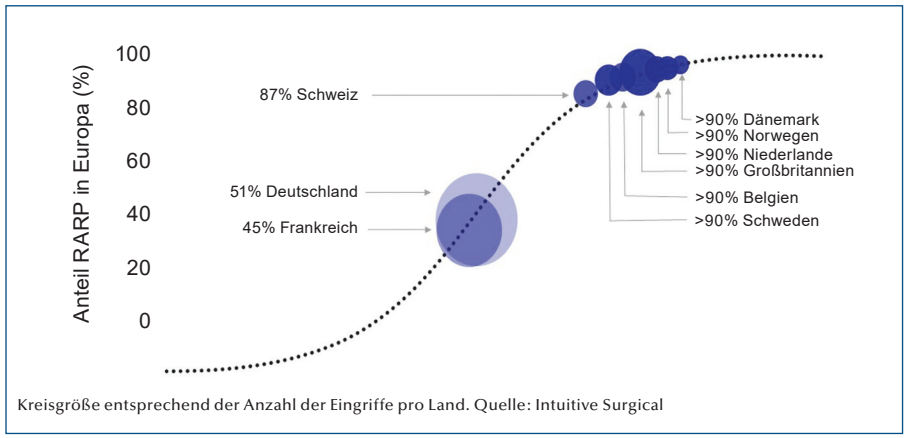


Abb. 1: Marktanteil pro Land für die roboterassistierte Prostatektomie (RARP) in Europa, Stand Ende 2017.

che das Entgeltsystem entsprechend anzupassen und ein differenziertes Entgeltsystem zu implementieren sind sowohl von Seiten der Deutschen Gesellschaft für Urologie als auch von der Deutschen Gesellschaft für Roboterassistierte Urologie gescheitert.

Eine ähnliche Situation findet sich in Frankreich, allerdings lässt sich hier feststellen, dass das Entgelt für die roboterassistierten Eingriffe deutlich niedriger ist als in Deutschland, der Marktanteil aber vergleichbar oder wie bei der partiellen Nephrektomie sogar deutlich höher ist als in Deutschland.

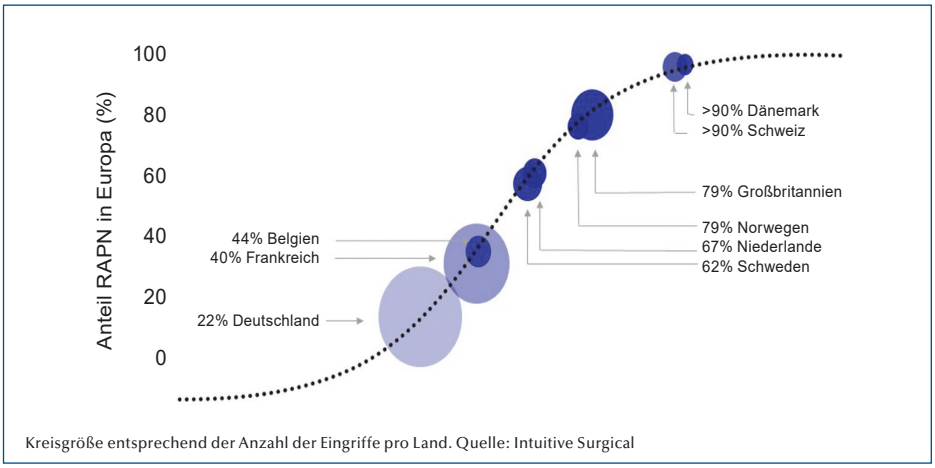


Abb. 2: Marktanteil pro Land für die roboterassistierte partielle Nephrektomie (RAPN) in Europa, Stand Ende 2017.

Ist die Politik gefragt?

Grundsätzlich ja. Zunächst wäre es sinnvoll von Seiten der Fachgesellschaften hier noch stärkere Akzente zu setzen. Der nicht vorhandene Zugang zur roboterassistierten Technik führt unverändert zu teilweise nachvollziehbaren aber inhaltlich nicht zutreffenden Argumentationsketten. Vielfach lässt sich beobachten, dass derjenige, der keinen Zugang zu der aktuellen Technik hat, vehement dagegen argumentiert, während die Bestrebungen zur Erlangung dieser Technik hinter den Kulissen allgemein bekannt sind. Mit dem Erwerb der Technik tritt dann eine völlige Umkehr der Argumentation ein und der frühere Gegner wird zu einem glühenden Verfechter. Hier gilt die alte Erkenntnis von Arthur Schopenhauer: „Eine neue Idee wird zunächst belächelt, dann bekämpft und mit der Zeit ist sie dann normal“.

Auf der anderen Seite ist die Gesundheitspolitik gefragt regulierend einzugreifen. Bestrebungen für eine tatsächliche Verbesserung im Gesundheitssystem lassen sich allerdings in dem aktuellen Koalitionsvertrag nicht erkennen. Hier ist leider zu erwarten, dass in den nächsten vier Jahren eine Fortsetzung der Verwaltungspolitik der Vergangenheit zu erwarten ist. Notwendige Maßnahmen wie die Förderung von Zentrenbildung, die bessere Bezahlung von Ausbildungs- und Qualitätsmaßnahmen sowie eine entsprechende Investitionsförderung an den entsprechenden Zentren lassen sich nicht erkennen und sind zweifelsfrei nicht zu erwarten.

Schlussfolgerung

Die bestehende Situation lässt befürchten, dass sich in den nächsten 10 Jahren in Deutschland an der Entgeltsituation wenig ändern wird und daher Deutschland im internationalen Vergleich ein Entwicklungsland in der Umsetzung der modernen operativen Medizin bleibt. Wünschenswert wäre, wenn die Deutsche Gesellschaft für Urologie aktiv auf die Politik, Krankenversicherungen und InEK einwirkt um ein Entgeltsystem wie in anderen Ländern umzusetzen und somit auch die zeitgemäße Technik den Patienten zugänglich zu machen. Die Deutsche Gesellschaft für Roboterassistierte Urologie und der Arbeitskreis Laparoskopie und roboterassistierte Chirurgie der DGU könnten dann bei der Ausbildung der operativ tätigen Urologen mitwirken um diese Technik breit zu etablieren. Positiv auf Entwicklungen kann sich auch das zunehmende Interesse anderer Fachgesellschaften insbesondere auch der Allgemeinchirurgie auswirken. Das sehr große Interesse der Allgemeinchirurgie an der Robotertechnik in den letzten Jahren kann wesentlich dazu beitragen die Technik in breiter Form endlich auch in Deutschland zu etablieren. ◄

Verfasser: Dr. med. Jörn H. Witt, *Chefarzt der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, EBU Certified Training and Subspeciality Centre, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Möllenweg 22, 48599 Gronau*

7. DVR-Kongress
7.-9.12.2017
München

Alter und Fertilität

DNS in Spermien akkumuliert Schäden

Der Alterungsprozess per se beeinflusst die reproduktive Achse, die Sexualhormone und die Sexualfunktion des Mannes. In der Keimbahn wurden zudem molekulare Veränderungen bei gesunden älteren Männern identifiziert: Vermehrt DNS-Strangbrüche in der Erbsubstanz von Spermatozoen, aber auch eine zunehmende relative Länge der Telomere.

Verglichen mit der Frau sind beim Mann die altersbedingten Auswirkungen auf Fertilität und Keimbahn weniger gut untersucht. Angesichts des unübersehbaren Trends zur späteren Vaterschaft und dem Wunsch nach Kindern in einer zweiten Ehe hat das Team des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie (CeRA) in Münster deshalb die FAME-Studie aufgelegt.

Untersucht werden 197 gesunde Männern in Alter zwischen 18 und 84 Jahren. Die Studie soll klären, oder der Alterungsprozess an sich die männliche Fertilität beeinflusst oder ob die mit dem Alter einhergehenden Komorbiditäten ursächlich sind.

Weder das Hoden- noch das Ejakulatvolumen noch die Gesamtzahl der Spermien waren mit dem Alter assoziiert, berichtete Dr. Jann-Frederik Cremers. Die Motilität der Spermien sank und Kopfdefekte nahmen mit dem Alter zu. Testosteron und Dihydrotestosteron nahmen nicht ab, jedoch das freie Testosteron aufgrund des SHBG-Anstiegs. Bei den Gonadotropinen wurde eine Zunahme von FSH, nicht aber LH im Alter beobachtet. „Demnach hat das Alter allein keinen negativen Einfluss auf andrologische Parameter“, fasst der Referent zusammen.

In einem weiteren Teil der Studie wurden molekularbiologische Merkmale untersucht. Die Verkürzung der Telomere ist charakteristisch für das Alter. Die Münsteraner fanden im peripheren Blut eine mit dem Alter abnehmende relative Länge dieser Strukturen. Im Gegensatz dazu wurde die Telomere bei den Chromosomen der Spermatozoen relativ länger. Dies führen die Wissenschaftler um Sandra Laurentino darauf zurück, dass in der Keimbahn die Telomerase aktiviert ist.

Bei Spermatozoen wird der DNS-Fragmentationsindex (DFI) als Maß für die Schädigung der Erbsubstanz (Einzel- und Doppelstrangbrüche) herangezogen und gilt als Marker für die „Fertilisationskraft“. Die Münsteraner konnten eine signifikante Zunahme des DFI mit dem Alter aufzeigen, gleichbedeutend mit einer Akkumulation von Schäden der DNS.

Alters-assoziierte epigenetische Veränderungen in Form einer veränderten DNS-Methylierung von LINE 1-Transposons fanden sich in dieser Studie jedoch nicht. *Le* ◄

Laurentino S, et al. 2017. FAMe (Fertility and Ageing in healthy Men): Molecular features of aging and sperm and blood DNA in healthy men. Poster 7. DVR-Kongress.

Samenspenderegistergesetz mit groben Mängeln

So richtig glücklich mit dem Gesetz, das ein zentrales Register der Samenspender beim Deutschen Institut für medizinische Information und Dokumentation (DIMDI) verpflichtend vorgibt, sind weder die Ärzte noch die Juristen: Zwar können die Kinder, die nach dem 1. Juli 2018 durch ärztlich unterstützte heterologe Verfahren (auch Insemination bei nicht verheirateten Paaren) gezeugt wurden, den Samenspender ausnahmslos nicht als Vater feststellen lassen.

Das gilt aber nicht für die Selbstinsemination der Frau (Becherspende), die weiterhin wohl kaum zu erfassen ist. Ins Leere läuft das Recht auf Kenntnis der Abstammung auch bei Verwendung gepoolter Samenspenden, die nicht explizit verboten sind. Nicht erfasst werden zudem Kinder, die nach Embryonenspende entstanden sind.

Für den Juristen Prof. Jochen Taupitz aus Mannheim fehlt eine Begrenzung der Anzahl von Kindern, die mit den Spermien eines einzigen Spenders gezeugt werden. Er kritisiert zudem den fehlenden Anspruch der Kinder auf Informationen zu Halbgeschwistern – und der Spender hinsichtlich der gezeugten Kinder.

Patientenpaare, die noch (bereits bezahlte) Samenproben für weitere Versuche in der Kryobank lagern haben und diese erst nach dem Stichtag nutzen wollen, müssen „Daumen halten“: Notwendig wird ab Juli eine nachträgliche Aufklärung und Einwilligung des Spenders zur Meldung seiner Daten an das DIMDI. Ist das nicht möglich, ist selbst die Zeugung eines Geschwisterkindes innerhalb derselben Familie nicht mehr möglich. ◄

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Kinderwunsch: Über 20.000 Geburten nach IVF

Mehr als 20.000 Kinder wurden im Jahr 2015 nach einer künstlichen Befruchtung in Deutschland geboren. Diese Zahl präsentierte das Deutsche IVF-Register während des DVR-Kongresses in München. Im IVF-Register werden seit 1982 die Behandlungen und Resultate aus fast allen Kinderwunschzentren in Deutschland auf freiwilliger Basis gemeldet und ausgewertet. ◄

7. DVR-Kongress
7.-9.12.2017
München

Aus der Andrologieforschung

Drei epigenetische Signaturen sind ausreichend, um das Alter eines Menschen relativ genau einzugrenzen. Das hat das Stammzellforscher-Team von Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Wagner vom Helmholtz-Institut für Biomedical Engineering in Aachen herausgefunden. Die Signaturen bieten sich damit an für die forensische Medizin, um das Lebensalter nicht identifizierter Leichen oder aber das Alter von Erwachsenen einzuschätzen, deren Altersangaben zweifelhaft sind. In Kooperation mit dem Institut für Rechtsmedizin der Uni Düsseldorf soll ein spezieller Assay für diese Alterssignaturen entwickelt und seine Aussagekraft im Vergleich zu etablierten Methoden validiert werden.

Schwere Spermatogenese-Störungen sind durch Nahrungsergänzungsmittel nicht zu verändern. Bei Sub- und Infertilität sind Handlungsanweisungen schwierig: Weder zu Einzelsubstanzen noch Kombinationen existieren klare Befunde, für primär pflanzliche Präparate fehlt ein Nachweis der Wirkung, so PD Dr. Thorsten Diemer aus Gießen. Die Leitlinie der Europäischen Urologischen Gesellschaft von 2018 sieht bei idiopathischer männlicher Infertilität keine Indikation für Gonadotropine, Anti-Estrogene und Antioxidantien. *Le* ◄

Forschungsstipendium

Dr. Florian Schneider vom CeRa in Münster ist aus fünf Bewerbern für das Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Andrologie ausgewählt worden. Die Dotierung liegt bei 10.000 Euro. Das Projekt beschäftigt sich mit der Fertilität von transsexuellen Frauen am Tag der geschlechtsangleichenden Operation. Wenn junge Mann-zu-Frau-Patientinnen den Wunsch haben, nach ihrer Operation Kinder zu zeugen, konnten die Münsteraner in vergangenen Projekten zeigen, welche Methoden der Reproduktionsmedizin an verschiedenen Stufen der Hormonbehandlung angeboten werden können. Das DGA-Stipendium wird dazu verwendet, sich der hormonellen und testikulären Ebene noch mehr zu nähern und damit weiter in einem wichtigen Teilgebiet der modernen Medizin zu forschen, der noch wenig Beachtung findet. *Le* ◄

Männliche Fertilität und Umweltschadstoffe

Feinstaub beeinflusst Spermien-Parameter unterschiedlich

Saurer Regen ist längst vergessen, heute heißt eine der Umwelt- und Gesundheitsbedrohungen: Feinstaub. Ob dieses Mix aus Schadstoffen sich auf die männliche Fertilität auswirkt, wurde in der aktuellen Studie ermittelt. Eine erhöhte Konzentration am Wohnort korrelierte mit weniger normal geformten, dafür aber mehr Spermien im Ejakulat (Lao XQ, et al., 2017).

Eine höhere Feinstaub-Konzentrationen führte zu veränderten Sperma-Parametern: Verschlechterte Morphologie aber höhere Dichte. Allerdings liegen noch keine Daten zur Zeugungsfähigkeit vor.

Eine Reihe von Komponenten des Feinstaubs vermindern im Tierexperiment die Samenqualität. Beim Menschen sind wenige Studien mit geringen Fallzahlen publiziert und die Ergebnisse widersprüchlich.

Forscher aus Hongkong haben die Spermiogramme (Auswertung nach WHO 1999) aus Standard-Untersuchungen von 6.475 taiwanesischen Männern im Alter von 15 bis 49 Jahren korreliert mit der Feinstaub-Belastung (<2,5 µm) an deren Wohnorten. Der Feinstaubgehalt wurde anhand von Satellitenaufnahmen und der optischen Aerosoldichte berechnet.

Die Feinstaubwerte wurden einmal berechnet für den Zeitraum von drei Monaten vor der Spermaprobe, um den Einfluss auf einen Spermatogenesezyklus zu ermitteln. Zusätzlich wurde die Gesamtbelastung im Intervall von zwei Jahren vor Probenentnahme berechnet.

Beide korrelierten mit vergleichbaren Auswirkungen auf die Samenparameter: Pro Zunahme um 5 µg/m^3 sank der Anteil von Spermien mit normaler Form und Größe um 1,3 % und derjenige der Samenzellen mit der schlechtesten Morphologie stieg um 26 %. Im Gegenzug stieg die Dichte sowohl bei der Kurz- als auch Langzeitexposition (1,02×10^6/mL bzw. 1,03×10^6/mL)

Die Exposition gegenüber höheren Feinstaub-Konzentrationen führte kurz- und langfristig (drei Monate bzw. zwei Jahre) zu vergleichbar veränderten Sperma-Parametern: verschlechterte Morphologie, aber höhere Dichte – was einen Kompensationsmechanismus nahe legt. Ob sich diese veränderten Parameter auf die Zeugungsfähigkeit auswirkten, haben die Autoren nicht untersucht. *Le* ◄

Lao XQ, et al. 2017. Exposure to ambient fine particulate matter and semen quality in Taiwan, Occup Environ Med 0:1-7. doi:10.1136/oemed-2017-104529

German-Male-Sex-Studie: Die häufigsten Sexualprobleme 45-Jähriger

Bei 45-jährigen Männern sind Libidostörungen und eine Ejaculatio praecox mit fünf bzw. sechs Prozent fast gleich häufig. Das ergab die German-Male-Sex(GMS)-Studie mit nahezu 11.000 heterosexuellen Teilnehmern. In drei Postern wurden jetzt Teilergebnisse anlässlich des DVR-Kongresses präsentiert.

Die Daten wurden im Rahmen einer deutschlandweiten Studie zur Erkennung von Prostatakrebs erhoben. Schwerpunkte sind die sexuelle Orientierung (sexuelle Identität, Sexualverhalten und Sexualpräferenz), sexuelle Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion [ED], Libido, Ejakulationsstörungen), Selbstbild des Mannes, Sexualität und Lifestyle sowie Masturbation.

Die Probanden wurden in den urologischen Abteilungen der Universitäten in Düsseldorf, Hannover, Heidelberg und München rekrutiert. Zusammen mit einer Kölner Studie (*Braun M, et al 2000. Int J Impot Res 12:305–311*) ist die GMS-Studie die einzige deutsche Untersuchung, die sich in diesem Umfang mit der Sexualität des Mannes befasst. Eingeschlossen wurden Männer, die keine 5α-Reduktasehemmer und keine Antidepressiva einnahmen. Die Leitung liegt bei Prof. Dr. Kathleen Herkommer von der TU München.

Libido:
Eine geringe Libido zählt neben Erektions- und Orgasmusstörungen zu den häufigsten sexuellen Störungen des Mannes. Neben Testosteronmangel gelten auch Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus als Risikofaktoren. In der bevölkerungsbasierten Stichprobe der GMS-Studie ergab sich eine Prävalenz von 4,7 Prozent – aber kein statistischer Zusammenhang mit Diabetes mellitus. Vielmehr erwiesen sich ein fehlender Partner sowie eine lange bestehende Partnerschaft, keine Kinder und Arbeitslosigkeit als negative Einflussfaktoren. Auch eine niedrige Frequenz von Masturbation und Geschlechtsverkehr korrelierten mit verminderter Libido. Bei den Komorbiditäten fand sich ein Bezug zu benignem Prostatasyndrom (BPS), ED, Ejaculatio praecox und Hypertonie.

Ejaculatio praecox:
Anders als in der Literatur beschrieben, ergab sich kein Zusammenhang mit Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus mit vorzeitiger Ejakulation. Diese war aber assoziiert mit ED, BPS, Libidostörungen sexuellem Selbstwertgefühl und gefühltem sozialem Druck, sexueller Unzufriedenheit und schlechtem Allgemeinzustand. Die Betroffenen waren körperlich und sexuell weniger aktiv, häufiger in einer festen Partnerschaft, hatten weniger Sexualpartner im Leben und einen geringeren Bildungsstand.

Einfluss des HIV-Status:
ED und vorzeitige Ejakulationen waren bei HIV-positiven Teilnehmern nur tendenziell, aber nicht signifikant häufiger als bei HIV-Negativen. Eine verminderte Libido wurde im Literaturvergleich seltener und in beiden Gruppen gleich häufig erhoben.

Das Studiendesign der GMS-Studie sieht eine Nachverfolgung der Teilnehmer nach 15 Jahren vor. Damit wird es möglich, die Daten in Längsschnittstudien auszuwerten. So werden sich auch eventuelle Veränderungen in der Sexualität des Mannes im Verlauf erfassen lassen. *Le* ◄

Schroeter L, et al. 2017. 7. DVR-Kongress, Poster-Abstracts. J Reproduktionsmed Endokrinol 14:237-238.

7. DVR-Kongress
7.-9.12.2017
München

Mehr Beratungen zur Eizell- als zur Samenspende

Belastbare Zahlen fehlen, aber vermutlich hat die Eizellspende in Deutschland inzwischen eine ähnliche Größenordnung wie die Samenspende (rund 1.000 Kinder jährlich) erreicht. Die Familientherapeutin Dr. Petra Thorn aus Mörfelden führt heute mehr Beratungen zur Eizell- als zur Samenspende durch. Als einen der kritischsten Punkte bei der Eizellspende stufte sie die Kommerzialisierung ein. Eine Alternative könnte sein, anstelle der Werbung von Kliniken eine Rekrutierung durch die betroffenen Paare zu erlauben.

Da sich das reproduktive Reisen bei der derzeitigen gesetzlichen Regelung in Deutschland nicht eindämmen lässt, forderte die Referentin zumindest eine strafrechtlich risikofreie medizinische Information und psychosoziale Beratung. Durch seriöse Öffentlichkeitsarbeit könnte die Gametenspende entstigmatisiert werden, was eine höhere Aufklärungsrate der Kinder bewirken dürfte. Neben einer begrenzten Aufwandsentschädigung der Spenderin forderte die Referentin eine begrenzte Zahl von Spenderzyklen sowie eine obere Altersgrenze für Spenderin und Empfängerin. Bei Legalisierung der Eizellspende wäre ein zentrales Spendenregister analog zur Samenspende anzustreben, darüber hinaus eine wissenschaftliche Begleitforschung (Spenderinnen, Familien). *Le* ◄

Dr. Petra Thorn (Mörfelden)

Quelle: Bericht vom Symposium „Humangenetik zwischen Wunsch und Kind - Chancen und Grenzen" des Medizinisch Genetischen Zentrums München am 27. Januar 2018 in München.

Mobilitätseingeschränkte ältere Männer

Testosteron-induzierte Stärkung der Körperfunktion nicht durch Stabilisierung der motorischen Endplatte bewirkt

Die bei mobilitätseingeschränkten älteren Männern mit niedrigem Testosteronspiegel durch Androgenausgleich bewirkten Verbesserungen der Muskelkraft und der körperlichen Funktion führten nicht zur Senkung der C-terminalen Agrin-Fragmente (CAF) im Serum. Das weist darauf hin, dass Testosteron-induzierte Verbesserungen der physischen Leistungsfähigkeit bei mobilitätseingeschränkten älteren Männern mit erhöhten CAF-Spiegeln anders als durch die Stabilisierung der motorischen Endplatte bewirkt werden.

Sarkopenie – der progressive Verlust von Muskelmasse mit dem Altern – ist aufgrund der demographischen Entwicklung ein anwachsend gesellschafts- und gesundheitspolitisch relevantes Problem. Denn Sarkopenie ist Vorbote von Gebrechlichkeit, Mobilitätsbehinderung und Mortalität. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass Sarkopenie und körperliche Funktionsstörungen bei einer Destabilisierung der neuromuskulären Synapse auftreten und mit erhöhten Serum-Werten des C-terminalen Agrin-Fragments (CAF) einhergehen. Ferner führte der Ausgleich eines Testosteron-Defizits bei älteren Männern zu Verbesserungen der physischen Funktionen (Storer et al. JCEM 102:583; 2016). Ob sich das auch auf die Konzentration des CAF im Blut auswirkt, wurde mit mobilitätseingeschränkten Männern im Alter 65+ mit niedrigem Testosteron getestet, die an der Testosterone in Older Men with Mobility Limitations (TOM)-Studie beteiligt waren (Gagliano-Jucá, et al. 2017):

An der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie beteiligten sich mobilitätseingeschränkte Männer im mittleren Alter von 73,5 Jahren mit einem Spiegel an Gesamttestosteron (TT) <3,50 ng/ml oder berechnetem freien Testosteron (fT) <50 pg/ml. Für die Analyse stand eine Gruppe aus 99 Männern (46 in der Testosteron-Gruppe) zur Verfügung.

Unter der Behandlung mit Testosteron-Gel erhöhte sich das TT und das fT im Vergleich zur Placebo-Gabe signifikant (TT: um 3,96 ng/ml; 95% KI, 2,95-14,98 ng/ml; *p<0,001* und fT: um 93 pg/ml; 95% KI, 66-120 pg/ml; *p<0,001*).

Bemerkenswerterweise, stieg die Serum-CAF-Konzentration im Studienverlauf in beiden Gruppen kontinuierlich an. Das lässt auf die fortgesetzte Destabilisierung der neuromuskulären Synapse schließen. Hierin bestand zwischen Testosteron- und Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied (Effektgröße: 50,3 pmol/l; 95% KI, 162,1–61,5 pmol/l; *p=0,374*). Die Veränderungen der Serum-CAF-Konzentrationen wiesen keine Korrelation mit den Veränderungen der TT-Spiegel oder fT-Spiegel auf (TT: *p=0,670*; fT; *p=0.747*).

Bei den Männern der Testosteron-Gruppe erhöhte sich die Kraft beim Beindrücken gegenüber denen in der Placebo-Gruppe signifikant (Effektstärke:106 N; 95% KI, 14–199 N; *p=0,027*; **Abb. A**). Diese Verbesserung war allerdings nicht mit einer signifikanten Abnahme der Serum-CAF-Spiegel assoziiert (*p=0,224*; **Abb. B**). Ähnliche Unterschiede zwischen Testosteron- und Placebo-Gruppe (Effektstärke: 30 N; 95% KI, 9-52 N; *p=0,008*) ohne Auswirkungen auf die CAF-Konzentration (*p=0,970*) wurden beim Brustdrücken registriert.

Die Testosteronbehandlung war gegenüber der Placeboanwendung mit signifikant besserer Leistungssteigerung beim Treppensteigen mit Last assoziiert (Effektgröße: 32,3 W; 95% KI, 1,8-62,9 W; *p=0,041*). Wiederum ließ sich dabei keine Erniedrigung der Serum-CAF-Spiegel feststellen (*p=0,316*).

Die Befunde decken sich mit Ergebnissen aus Interventionsstudien mit Trainingsprogrammen, die trotz verbesserter Muskelkraft und Körperfunktion ebenfalls keine Senkung der CAF-Konzentration bewirkten. Das lässt den Schluss zu, dass Testosteronausgleich und körperliche Betätigung bei älteren Menschen die Muskelkraft und Körperfunktion über andere Mechanismen als die Stabilisierung der neuromuskulären Synapse positiv beeinflussen.

Red. ◄

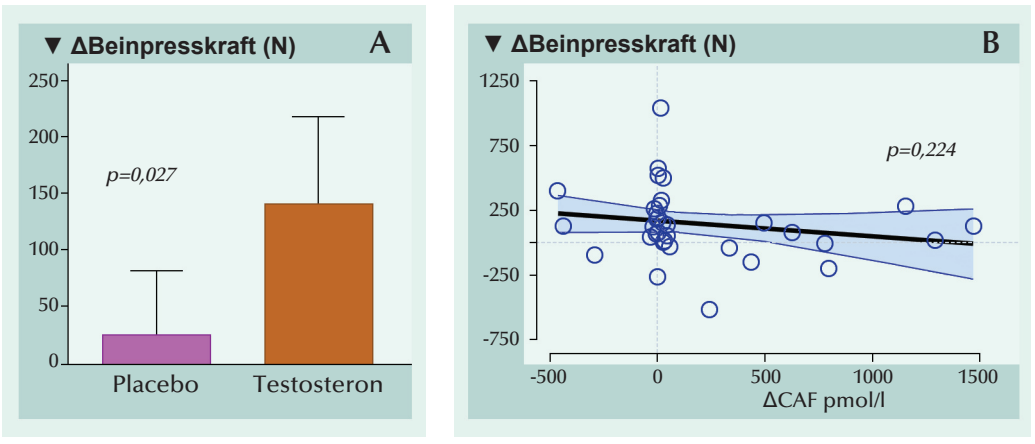


Abb.: (**A**) Mittlere Veränderung der Beinpresskraft ab Baseline und Fehlerbalken (95%-Konfidenzintervall). (**B**) Lineare Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen den Veränderungen der Konzentration der C-terminalen Agrin-Fragmente und der Beinpresskraft bei den Männern der Testosteron-Gruppe.

Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, et al. 2016. Effects of testosterone supplementation for 3-years on muscle performance and physical function in older men. J Clin Endocrinol Metab 102:583-593.

Gagliano-Jucá T, Storer TW, Pencina KM, et al. 2017. Testosterone does not affect agrin cleavage in mobility-limited older men despite improvement in physical function. Andrology doi: 10.1111/andr.12424. [Epub ahead of print].

Testosterontherapie bei Männern mit Prostatakrebs unter Active Surveillance oder nach definitiver Behandlung

Die durch Testosteronmangel bewirkte negative Beeinflussung der Gesundheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrifft vielfach auch Männer mit Prostatakrebs (PCa) unter Active Surveillance oder nach kurativer Therapie. Seit einiger Zeit sahen sich daher etliche Vorreiter veranlasst, das Dogma der Unvereinbarkeit von PCa und Testosteronsubstitution zunächst bei sorgfältig ausgewählten PCa-Patienten mit und ohne definitiver Behandlung unter strenger Kontrolle auf den Prüfstand zu stellen. Aufgrund der dabei gemachten positiven Erfahrungen und der letzthin angewachsene Datenlage zur Testosterontherapie bei/nach PCa sind Urologen bedrängt, die Rolle, die Testosterons beim PCa spielt, neu zu bewerten. Das publizierte Indizienmaterial zur Testosterontherapie bei Männern mit PCa unter Active Surveillance oder nach definitiver Behandlung wurde aufgearbeitet (Golla V, Kaplan AL, 2017):

Die Abhängigkeit des PCa von Testosteron gibt nach wie vor Rätsel auf – obwohl die Androgendeprivationstherapie seit Längerem klinischer Standard ist. Einerseits führt Testosteronentzug zur Regression von Prostatakarzinomen und andererseits wird das Wachstum von benigner Prostatahyperplasie und des Prostatakarzinoms aber von einem Abfall des freien Testosterons im Serum begleitet. Die Auflösung dieses Widerspruchs, wurde in Form der Sättigungshypothese angedacht (**Abb.**). Danach sind normale endogene Testosteronspiegel oberhalb der Kastrationsschwelle bereits ausreichend, um eine nahezu maximale Wachstumsstimulation des Prostatatumors herbeizuführen. Wesentlich in diesem Zusammenhang ist die Erkenntnis, dass eine Testosteronsubstitutionstherapie zwar die Serum-Androgenspiegel normalisiert, aber keinen Einfluss auf die intraprostatischen Gewebe-Testosteronspiegel sowie die zellulären Funktionen zu haben scheint.

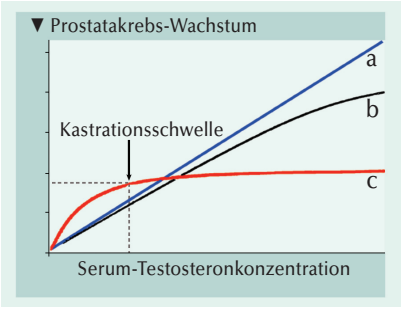


Abb.: Schematische Beziehung zwischen PCa-Wachstum und Serum-Testosteronkonzentration nach dem Sättigungskonzept: Normale endogene Testosteronspiegel sind für eine nahezu maximale Stimulation des PCa ausreichend. Das widerspricht der herkömmlichen Überzeugung einer höheren Wachstumsrate mit ansteigendem Testosteronspiegel (**a**/**b**). Nur Veränderungen in der Nähe der Kastrationsschwelle haben signifikante Effekte auf das Prostatawachstum (**c**) (nach Morgentaler A, Conners WP, Urol Clin N Am 2007; 34:555).

Testosterontherapie unter Active Surveillance

In Recherchen mit Metaanalyse oder systematischem Review kam eine Reihe von Ermittlern übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass keine Indizien für eine Erhöhung des PCa-Risikos unter einer Testosterontherapie vorliegen. Das bestätigen jüngst Untersuchungen bei PCa-Patienten unter Active Surveillance und nach Testosterontherapie in zwei Kohorten.

Die Beobachtungen von Kacker et al. (2016; Asian J Androl 18:6) bei 124 PCa-Patienten mit Testosterondefizit, von denen 28 (22 Gleason 3+3 und 7 Gleason 3+4) unter Active Surveillance mit Testosteron und 96 (alle Gleason 3+3) nicht mit Testosteron behandelt worden waren, ließen keinen signifikanten Unterschied der Rate an Biopsie-Progression bei den Patienten mit und ohne Testosterontherapie erkennen (32,1% bzw. 44,7%). Auch Ory et al. (2016; J. Urol. 196: 1082), in deren 82-köpfiger Untersuchungskohorte acht Patienten unter Active Surveillance standen und mit Testosteron behandelt wurden, stuften die Therapie als onkologisch sicher ein.

Testosterontherapie nach radikaler Prostatektomie

Die größte diesbezügliche Serie mit 103 prostatektomierten und Testosteron-substituierten hypogonadalen Patienten erbrachte im Vergleich mit 49 prostatektomierten, nicht hypogonadalen Kontrollen keine Hinweise auf ein erhöhtes Rezidivrisiko unter der Testosterontherapie (4 Rezidive in der Behandlungs- versus 8 Rezidive in der Referenzgruppe). In die Studiengruppe waren 77 Männer mit Nierdrig-/Intermediärrisiko-PCa und 26 mit Hochrisiko-PCa eingeschlossen. Sie waren für drei Jahre mit transdermalem Testosteron behandelt und engmaschig überwacht worden (Pastuszak et al. (2013; J Urol 190:639).

Testosterontherapie nach Strahlentherapie

Bei 98 PCa-Patienten, die mit Brachytherapie oder externer Bestrahlung (EBRT) und nachfolgend mit Testosteron behandelt worden waren, ermittelten Pastuszak et al. (2013; Int J Impot Res 25:24) eine 6%ige biochemische Rezidivrate. Diese Rate liegt unterhalb der nach Strahlentherapie, die aus der Literatur hervorgeht. *Red.* ◄

Golla V, Kaplan AL, 2017. Testosterone therapy on active surveillance and on following definitive treatment for prostate cancer. Curr Urol Rep DOI 10.1007/s11934-017-0695-6

Die publizierten Daten zur Testosterontherapie bei unbehandelten und behandelten PCa-Patienten lassen kein erhöhtes Progressions- bzw. Rezidivrisiko erkennen. Obwohl diesbezüglich noch keine großen randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien zur Ausräumung jedweder Unsicherheit durchgeführt werden konnten, sind Urologen aufgrund der angewachsenen Indizienfülle heute vielfach bereit, auch symptomatische hypogonadale PCa-Patienten unter strenger Kontrolle mit Testosteron zu behandeln. Der Paradigmenwechsel von absoluter zu relativer Kontraindikation der Testosteronsubstitution von Patienten mit Symptomen eines Hypogonadismus und Prostatakarzinom nach kurativer Therapie wurde durch die S3-Leitlinie Prostatakarzinom sanktioniert.

Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner

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

Nebentätigkeit in einer anderen Praxis

Frage:
Ich bin neben meiner eigenen kleinen Privatpraxis in einer anderen Praxis selbstständig tätig und habe hierzu eine monatliche Miete zu entrichten. Die Praxisinhaberin wünscht sich nun, da sie Angst hat, dass ich Patienten abwerben könnte, Folgendes:
a) Eine feste Bindung über einen fünfjährigen Mietvertrag. Diese Variante fühlt sich für mich nicht gut an, da ich Angst habe, da nicht mehr herauszukommen. Oder
b) ein neues Briefpapier und neue Visitenkarten für mich, jeweils nur mit ihren Kontaktdaten, da sie nicht wünscht, dass Patienten die Kontaktdaten von meiner eigenen Praxis (2. Standbein) erhalten. Darf sie das so verlangen? Darf ich überhaupt Karten verteilen und Briefpapier verwenden, auf denen die eigentliche Praxisanschrift fehlt? Ist ein Fünf-Jahres-Mietvertrag bindend?

Antwort:
Ihre Befürchtung ist begründet: Anders als bei Wohnraummietverträgen können Mietverträge über beruflich genutzte Räume, die eine langjährige Laufzeit haben, nicht durch den Mieter vorzeitig gekündigt werden. Sie sollten also einen Fünf-Jahres-Mietvertrag nicht abschließen. Die andere Überlegung Ihrer Kollegin ist für Sie rechtlich bedenklich. Wenn die Kommunikation gegenüber den Patienten so ist, wie Ihre Kollegin sich dies vorstellt, wird der Behandlungsvertrag zwischen Ihren Patienten nicht mit Ihnen, sondern mit Ihrer Kollegin geschlossen. Rechtlich möglich wäre eine Wettbewerbsvereinbarung, mit der die Betreuung von Patienten Ihrer Kollegin durch Sie für einen bestimmten Zeitraum ausgeschlossen wird. Noch zu Ihrer Patientenkommunikation: In der Praxis Ihrer Kollegin haben Sie eine Nebenbetriebsstätte (Zweigpraxis). Ihre Briefbögen, Visitenkarten usw. sollten beide Anschriften enthalten, nämlich die Hauptpraxis und die Nebenbetriebsstätte.

Schweigepflicht, Scheidung, Sorgerecht

Frage:
Eine Mutter kommt mit ihrer minderjährigen Tochter zur Behandlung. Seit einem Jahr lebt sie getrennt von dem Vater. Momentan läuft die Scheidung; es geht auch um das Sorgerecht. Der Vater wurde laut der Mutter über die Behandlung informiert. Das habe ich auch in der Akte notiert. Die Aussage der Mutter war für mich auch glaubhaft, da sie immer wieder von Gesprächen mit dem Vater über die Behandlungen berichtete. Er halte jedoch nichts von meiner psychotherapeutischen Behandlung. Jetzt rief der Vater mich an, da er einen Termin bei mir möchte, um über die Behandlungen der Tochter zu besprechen. Zurzeit hat er noch das gemeinsame Sorgerecht mit der Mutter. Er berichtet, dass er von seinem Anwalt erfahren habe, dass ich die Tochter nicht behandeln durfte. Ich habe mich auf meine Schweigepflicht berufen, solange ich die rechtliche Situation nicht geklärt habe. Wie ist die rechtliche Situation?

Antwort:
Aufgrund des Umstandes, dass das Kind trotz gemeinsamer Sorge meist bei einem Elternteil lebt, wird plakativ auch von „gespaltenem Sorgerecht“ gesprochen. Diesem Umstand trägt § 1687 Abs. 1 Sätze 1 bis 3 BGB (www.gesetze-im-internet.de) Rechnung. Es gilt die Alleinzuständigkeit des Elternteils, bei dem sich das Kind regelmäßig aufhält, für die Entscheidungen in Angelegenheiten des täglichen Lebens (§ 1678 Abs. 1 Satz 2 und 3 BGB). Angelegenheiten des täglichen Lebens sind „solche, die häufig vorkommen und die keine schwer abzuändernden Auswirkungen auf die Entwicklung des Kindes haben“ (§ 1687 Abs. 1 Satz 3 BGB). Im Behandlungsfall muss entschieden werden, ob ein schwerer Eingriff geplant ist, wozu regelmäßig Operationen gehören. Dann ist auch die Einwilligung des anderen Elternteils erforderlich. Dies gilt nicht in Notfallsituationen.

Es bleibt also dabei, dass in dem von Ihnen geschilderten Fall die Mutter die Schlüsselrolle hat. Werden Sie von ihr nicht von der Schweigepflicht entbunden, gilt bei einer psychotherapeutischen Behandlung die Schweigepflicht gegen-

über dem anderen Elternteil fort. Notfalls muss sich der Vater an das Familiengericht wenden.

Impressum und Steuernummer bei einem Praxisshop?

Frage:
Ich betreibe einen praxisparallelen Shop. Die Umsätze sind noch gering, sodass nach Auskunft meines Steuerberaters die sog. Kleinunternehmerregelung in Anspruch genommen wird. Ich brauche deshalb keine Mehrwertsteuer aufzuschlagen. Muss ich die Steuernummer und einen Hinweis auf steuerfreie Umsätze und/oder evtl. die Kleinunternehmerregelung in das Impressum meiner Homepage aufnehmen?

Antwort:
Die Aufnahme Ihrer persönlichen Steuernummer im Impressum ist nicht erforderlich. Auch der Hinweis auf steuerfreie Umsätze gem. § 14 Abs. 14 a) UStG (www.gesetze-im-internet.de) oder auf die Kleinunternehmerregelung gem. § 19 UStG muss nicht aufgenommen werden. Selbstverständlich können Sie diese Angaben aber freiwillig machen.

Sofern Sie eine Umsatzsteuer-Identifikationsnummer besitzen, muss diese zusammen mit dem zuständigen Finanzamt im Impressum angegeben werden. Diese Nummer erhalten Sie jedoch nur, wenn Sie steuerpflichtige Einkünfte außerhalb der Heilbehandlung erzielen und die Kleinunternehmerregelung nicht in Anspruch nehmen.

Kindern Kleinigkeiten bei der Behandlung überreichen

Frage:
Ich bin niedergelassene Urologin und habe überlegt, Kindern bei der Behandlung oder nach der Behandlung Kleinigkeiten als Geschenk zu machen. Dabei denke ich an kleine Spielzeugfiguren, Buntstifte und Malbücher oder einen reflektierenden Anhänger für den Schulranzen. Ist das erlaubt?

Antwort:
Kleine Geschenke können Sie an Ihre kleinen Patienten verteilen. Maßstab für die Rechtmäßigkeit ist § 7 Heilmittewerbegesetz (www.gesetze-im-internet.de). Die Gegenstände dürfen nur einen geringen Wert haben. Der „geringe Wert“ wird von der Rechtsprechung immer noch sehr niedrig angesetzt, die auch nicht einheitlich ist. Der „geringe Wert“ wird angenommen von 1,00 Euro bis maximal 3,00 Euro pro Gegenstand. Wenn Sie die Sachen verschenken, die Sie in Ihrer Frage erwähnen, dürften Sie mit dieser Norm nicht in Konflikt kommen. Ein weiterer Prüfungsmaßstab ist das ärztliche Berufsrecht. Ihr Vorhaben stößt unter dieser Perspektive keinesfalls auf rechtliche Bedenken.

Darf ich Erfahrungsberichte meiner Patienten auf meiner Homepage aufnehmen?

Frage:
Ich habe zwei Patienten, die mit meiner Behandlung so zufrieden sind, dass sie mir angeboten haben, für meine Website kurze lobende Erfahrungsberichte zu schreiben. Darf ich als niedergelassener Urologe diese von mir gar nicht verfassten und auch nicht beeinflussten Kurzberichte auf der Homepage verwenden?

Antwort:
Ihre Website ist Werbung für Ihre berufliche Tätigkeit und muss insbesondere mit dem Heilmittelwerbegesetz (HWG) (www.gesetze-im-internet.de) übereinstimmen. Im Rahmen von § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3. HWG können solche Berichte aufgenommen werden. Sie machen sich dann diese Berichte als Werbung zu eigen, sodass die Inhalte mit dem kompletten HWG übereinstimmen müssen. Dies ist meistens nicht der Fall.

Patientenschreiben mit euphorischem Inhalt können auch gegen ärztliches Berufsrecht verstoßen. Anpreisende Werbung ist danach untersagt. Die Bundesärztekammer definiert in ihrer Entschließung zu „Arzt, Werbung, Öffentlichkeit“ anpreisend so: „Anpreisend ist eine gesteigerte Form der Werbung, insbesondere eine solche mit reißerischen und marktschreierischen Mitteln. Diese kann schon dann vorliegen, wenn die Informationen für den Patienten als Adressaten inhaltlich überhaupt nichts aussagen oder jedenfalls keinen objektiv nachprüfbaren Inhalt haben. Aber auch Informationen, deren Inhalt ganz oder teilweise nachprüfbar ist, können aufgrund ihrer reklamehaften Übertreibung anpreisend sein.“ Sie müssen also kritisch prüfen, ob die Schilderungen der Patienten zutreffend, sachlich, also zurückhaltend und damit nicht anpreisend sind. Insgesamt ist bei der Verwendung von Patientenäußerungen in der Arztwerbung Vorsicht zu empfehlen. ◄

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

Lange und gut leben – trotz Prostatakrebs

Zum ersten Mal untersuchte eine Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Peter Hammerer vom Klinikum Braunschweig und Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth vom Uniklinikum Dresden die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich einer langjährigen Androgendeprivationstherapie (ADT) unterzogen haben.

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 536 Patienten befragt, die wegen eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms seit mindestens 5 Jahren mit Leuprorelinacetat in mikroverkapselter Form behandelt werden. Vergleichsgruppe waren 116 Kontrollpatienten über 77 Jahre, die sich in urologischer Behandlung befanden, aber kein Karzinom aufwiesen und auch keine Androgenentzugstherapie erhielten. Die Therapiedauer betrug durchschnittlich 8,6 Jahre.

Hohe Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde sowohl von PCa-Patienten als auch von der Kontrollgruppe mit einem Karnofsky-Index von 88 als hoch bewertet. Mit 64,6 (100=gut, 0=schlecht) bewerteten die Krebspatienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand nur geringfügig schlechter als die Kontrollgruppe (66,8). Lediglich bei den Symptomen Müdigkeit und Schlaflosigkeit fiel die Bewertung der Krebspatienten signifikant schlechter aus. Zudem zeigten die PCa-Patienten eine deutlich geminderte Sexualität und sexuelle Funktionalität. Zu berücksichtigen ist dabei aber die Tatsache, dass sich 163 der 536 untersuchten Patienten bereits einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen die PCa-Patienten weniger Symptome des Harntrakts und stärkere Symptome durch den Hormonentzug auf.

Bei der emotionalen Verfassung und der sozialen Funktionalität zeigten sich nur marginale Unterschiede zwischen PCa-Patienten und der Kontrollgruppe.

Gute Wirksamkeit

Die Studie lieferte auch retrospektive Daten zur Wirksamkeit der Therapie: Bereits sechs Monate nach Beginn der Therapie war der mediane PSA-Wert um mehr als 90 Prozent gesunken und blieb bis zu 13 Jahren auf diesem niedrigen Niveau. Der mediane Testosteronspiegel erreichte nach den ersten sechs Behandlungsmonaten deutlich das Kastrationsbereichniveau und verblieb dort bis zur aktuellen Visite.

Auch die Verträglichkeit des Medikamentes wurde von den behandelnden Ärzten, insgesamt beteiligten sich 30 urologische Praxen aus dem gesamten Bundesgebiet, positiv beurteilt. Mehr als 99 Prozent der Ärzte bewerteten die Verträglichkeit als „gut" bis „sehr gut".

Fazit

„Unsere Analyse der Daten aus urologischen Praxen bestätigt eindrucksvoll, dass die Langzeittherapie mit Leuprorelinacetat in Mikrokapseln eine wirksame, verträgliche und vor allem belastungsarme Option für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitiven Prostatakarzinom ist", lautete das Fazit von Prof. Peter Hammerer. ◄

Quelle: Takeda

EBM-Änderungen für Urologen

Die Botoxbehandlung bei bestimmten Blasenfunktionsstörungen gehört seit Januar 2018 zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung. Urologen und Gynäkologen können die neuen Gebührenordnungspositionen (GOP) für die Behandlung und die Nachbeobachtung abrechnen, die Vergütung erfolgt extrabudgetär. GOP 26316 für Transurethrale Therapie mit Botulinumtoxin als Zuschlag zu GOP 26310 (Zystoskopie). Mit GOP 26317 kann die Nachbeobachtung der Botoxtherapie abgerechnet werden. Voraussetzung für die Abrechnung ist eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung.

Auch zum 1. Januar ist das **Ultraschallscreening zur Früherkennung von Bauchaortenaneurysmen** gestartet. Anspruch auf die neue Früherkennungsuntersuchung haben gesetzlich krankenversicherte Männer ab 65 Jahren einmal im Leben. Eine Versicherteninformation soll die ärztliche Beratung zum Screening unterstützen. Zur Abrechnung wurden zwei neue Gebührenordnungspositionen in den EBM aufgenommen: Die ärztliche Aufklärung zum Screening und die Ausgabe der Versicherteninformation an den Patienten wird mit der GOP 01747 (57 Punkte/6,07 Euro) abgerechnet. Für die sonographische Untersuchung der Bauchaorta ist die GOP 01748 (148 Punkte/15,77 Euro) berechnungsfähig. Die Vergütung beider Leistungen erfolgt extrabudgetär.

Das Screening dürfen Hausärzte, Urologen, Internisten mit und ohne Schwerpunkt, Chirurgen und Radiologen durchführen. Sie benötigen eine Genehmigung ihrer Kassenärztlichen Vereinigung zur Ultraschalluntersuchung des Bauches (Anwendungsbereich 7.1 der Ultraschallvereinbarung).

Die Thulium-Laserresektion wird zum 1. April als weitere Methode zur Behandlung des obstruktiven benignen Prostatasyndroms in den EBM aufgenommen. Die Anpassung an die aktuelle Version des Operationen- und Prozedurenschlüssels erfolgt ebenfalls zum zweiten Quartal.

Die Thulium-Laserresektion kann künftig vertragsärztlich als Kassenleistung alternativ zur transurethralen Resektion der Prostata (TURP), zur Holmium-Laserresektion und zur Holmium-Laserenukleation eingesetzt werden. ◄

Quelle: KBV

Blasenkrebs

Urintests als Ergänzung zystoskopischer Kontrollen

Eine Untersuchung in 22 urologischen Praxen in Deutschland zeigte, dass der urinlösliche Marker UBC® Rapid ein Rezidiv mit 96%iger Sicherheit ausschließen kann.

In der Untersuchung wurden bislang 1.243 Urinproben von Blasenkrebspatienten, die sich nach urethraler Resektion zur zystoskopischen Nachsorge in der Praxis einfanden, zusätzlich mit dem quantitativen Schnelltest UBC® Rapid getestet **[1]**. Der Schnelltest zeigte einen negativen Vorhersagewert (NPV) von 96%. Negative Ergebnisse schließen somit ein Rezidiv mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Der Test kann bei Tumorpatienten ergänzend zur Zystoskopie eingesetzt werden oder auch bei Patienten, die weitere zystoskopische Kontrollen ablehnen.

Zusätzliche Urintests verbessern die Leistungsfähigkeit der Zystoskopie. Eine niederländische Arbeitsgruppe um van der Aa veröffentlichte die Ergebnisse einer Untersuchung an 448 Patienten bei denen aufgrund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (pTa, pT1, G1, G2) eine routinemäßige Zystoskopie und zusätzlich ein Urintest durchgeführt wurde **[2]**. Im Interventionsarm mit 226 Patienten erhielten die behandelnden Urologen das Ergebnis eines zusätzlichen Urintests auf FGFR3-Mutationen. Dieser Test weist mit 58% **[3]** eine etwas geringere Sensitivität als der UBC® Rapid Test auf. Im Kontrollarm (222 Patienten) wurden die Ergebnisse des Urintests nicht kommuniziert.

Nach 34 Monaten waren im Interventionsarm 218 Rezidive mit 1.501 Zystoskopien entdeckt worden und im Kontrollarm 163 Rezidive mit 1.637 Zystoskopien. Die Urologen diagnostizierten nach der Information über einen positiven Urintest 42 Rezidive, die alle auch histologisch bestätigt werden konnten. Im Kontrollarm wurden 8 Rezidive bei Patienten mit positivem Urintest, dessen Ergebnis den Urologen jedoch nicht bekannt war, zystoskopisch diagnostiziert. Nur 6 dieser 8 Verdachtsfälle ließ sich durch eine Histologie bestätigen.

Diese Untersuchung zeigt, dass das positive Ergebnis eines vor der Zystoskopie durchgeführten Urintests die diagnostische Genauigkeit verbessern kann. Es ist möglich, dass Urologen durch die Vorabinformation bei der Zystoskopie genauer hinschauen und Rezidive eher entdecken. Urinlösliche Marker können somit die Sensitivität der Zystoskopie erhöhen. *Red.* ◀

Quelle: concile GmbH

[1] Geiges G, Oehr P and 22 German Urological Practice Facilities. ISOBM Rio de Janeiro, Brazil, Sep 7-10, 2017
[2] Van der Aa, MN, et al. 2010. J Urol 183:76-80
[3] Zuiverloon TC, et al. 2010. Clin Cancer Res 16: 3011-3018.

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

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

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

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

Druckauflage: 4 600

Lektorat:
Martin Werner

Anzeigenpreise:
Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2018

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige