

urologen.info

Ausgabe 3 • Juni 2018 • 16. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Survivin bei urologischen
Krebserkrankungen

Adjuvantes Sunitinib
nach Nephrektomie

Blasenkrebs
ATM/RB1-Mutationen
verkürzen das Überleben

Andrologie

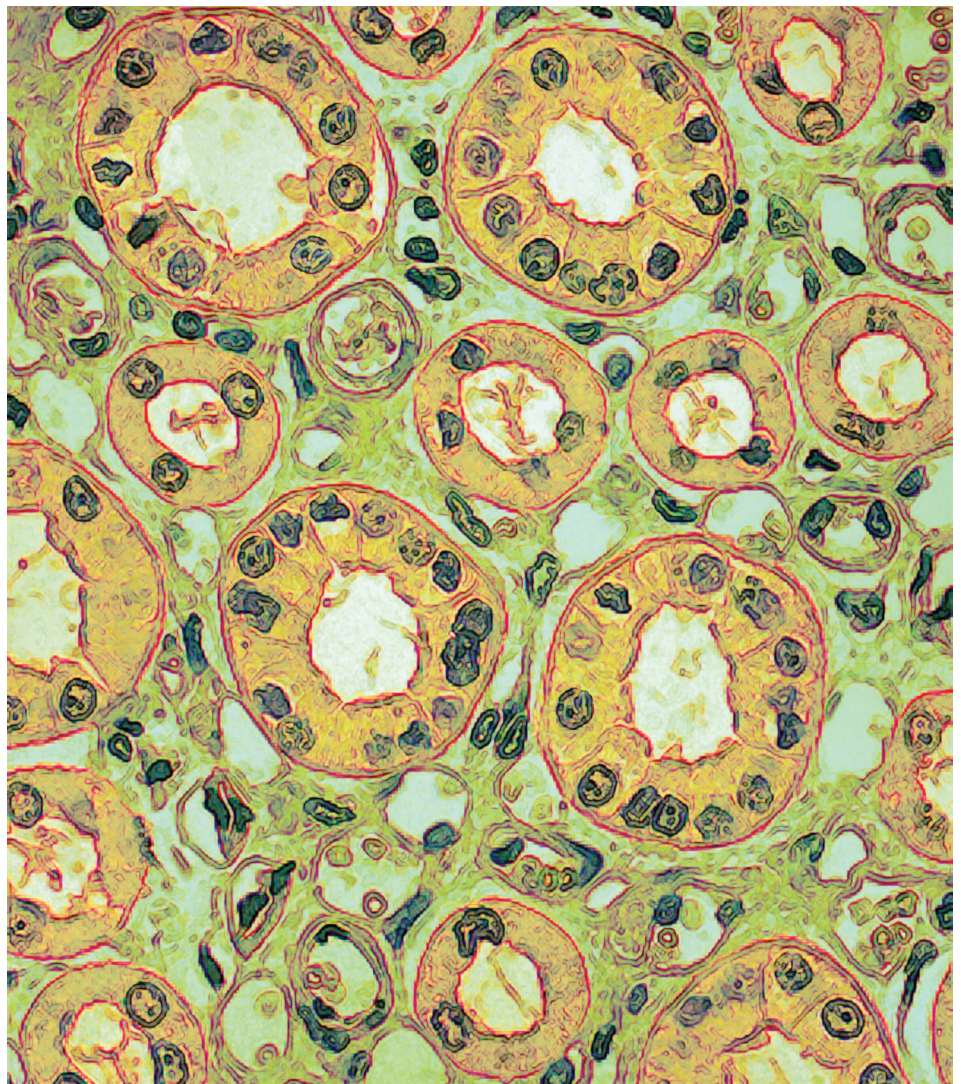
Testosteronausgleich
bei Typ-2-Diabetikern

Urologie

Roboterassistierte
Blasenhalsplastik

Kontroversen in der
Prolaps-Chirurgie

Interstitielle Cystitis /
Blasenschmerzsyndrom



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

ANZEIGE

URO-ONKOLOGIE

- 72-79 Survivin als Prognosemarker und therapeutisches Ziel bei urologischen Krebserkrankungen
- Apoptose-Inhibitor-Proteine und Krebs
 - Survivin und Prostatakrebs
 - Survivin und Urothelkarzinom
 - Survivin-Inhibition beim Nierenzellkarzinom

Hochrisiko-Nierenzellkarzinom

Tumorbettrezidive nach partieller Nephrektomie kleiner Nierentumoren

Adjuvantes Sunitinib nach Nephrektomie: Sekundäre Analysen der S-TRAC-Studie

Urothelkarzinom

Lebensqualitätsanalyse bestätigt Verträglichkeit von Pembrolizumab

ATM/RB1-Mutationen gehen mit verkürztem Überleben einher

UROLOGIE

- 80-90 ICG-Fluoreszenzangiographie zur Durchblutungssicherung bei der roboterassistierten Blasenhaloplastik

Pathophysiologische Mechanismen der erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie – Wann ist der richtige Zeitpunkt für ein Penisimplantat?

Operative Therapie der Stressinkontinenz mit einem artifiziellen Sphinkter

Kontroversen in der Prolaps-Chirurgie

Sollte man weiterhin Netze zur Prolaps-Korrektur implantieren?
Lassen sich Drangsymptome operativ beheben?

Interstitielle Cystitis / Blasenschmerzsyndrom

Hydrodistension der Harnblase bei Patienten mit Blasenschmerzsyndrom

Eingeschränktes endogenes Schmerzkontrollsystem bei IC-Patienten

ANDROLOGIE

92-94 Testosteronausgleich erhält Muskelkraft und Muskelpower bei alternden Männern mit Typ-2-Diabetes

Biochemische und klinische Entsprechungen eines Hypogonadismus bei Typ-2-Diabetikern

Bei dialysepflichtigen Männern ist niedriges Serum-Testosteron mit negativen klinischen Ergebnissen assoziiert

Mit Recht an Ihrer Seite

96-97 **Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner**

- Kommunikation mit Patienten über moderne Medien
- Sind Kurse in Beckenbodengymnastik Heilbehandlung?
- Neues Datenschutzrecht und Aufbewahrung meiner Patientenakten
- Darf ein Patient die Löschung seiner Daten verlangen?
- Fotos von Therapiegeräten mit kurzen Beschreibungen auf meiner Website

Pharmaforum / Meldungen / Impressum

98-101 NEU: Tadalafil STADA® 5 mg – über 60 % Ersparnis

Antibiotikatherapie mit Pivmecillinam bei akuter unkomplizierter Zystitis

Ejaculatio praecox

Neue innovative Therapie mit Desensibilisierungs-Spray

SPARTAN-Studie

Apalutamid in der Behandlung des nmCRPC

Neuer Multikinase-Inhibitor beim mRCC: Wirksamkeit und Verträglichkeit sprechen für Tivozanib in der Erstlinientherapie

Impressum

ANZEIGE

Survivin als Prognosemarker und therapeutisches Ziel bei urologischen Krebserkrankungen

Survivin ist das kleinste Molekül in der der Apoptose-Inhibitor-Protein (IAP)-Familie. Es wird in malignen Zellen – darunter in Prostatakarzinomen [1], Urothelkarzinomen der Harnblase [2] und Nierenzellkarzinomen [3] – in hohem Maße exprimiert. Dagegen ist der Apoptose-Inhibitor in normalen Geweben erwachsener Patienten kaum nachweisbar. Konsequenterweise ist Survivin auf seine Anwendbarkeit als prädiktiver Biomarker bei urologischen und zahlreichen anderen Krebsentitäten intensiv untersucht worden. Die antiapoptotische Funktion von Survivin beruht im Wesentlichen auf der Fähigkeit, Apoptose auslösende Effektor-Caspasen direkt oder indirekt zu inhibieren. Die Beschränkung auf Krebszellen und der Zusammenhang mit Tumoraggressivität lassen Survivin als ein lohnendes Ziel für die Entwicklung zielgerichteter Therapien erscheinen. In einer Reihe präklinischer und klinischer Studien wurde/wird die Rolle des Survivins bei urologischen Krebsentitäten beleuchtet.

Apoptose-Inhibitor-Proteine und Krebs [4–6]

Der Erhalt gesunder und leistungsfähiger Zellen und Gewebe ist mit der Regulierung von Apoptose – dem «Suizidprogramm» einzelner Zellen – eng verbunden. Dysregulierte physiologische Zelltod-Prozesse führen zu Krebs und einer Reihe weiterer schwerer Erkrankungen. Indem Apoptose-Inhibitoren Apoptose-auslösende Caspasen direkt blockieren, kommt ihnen bei der Karzinogenese und Tumorprogression eine wichtige Rolle zu.

Kennzeichnend für die IAP-Proteine, von denen im menschlichen Genom acht kodiert sind, ist eine Domäne mit ~70 Aminosäuren, das so genannte baculovirale IAP-Repeat (BIR). Es kommt in den jeweiligen IAP von BIRC1 bis BIRC8 einzeln oder zu mehreren vor. Von ihnen ist in letzter Zeit das Survivin (BIRC5) mit einer einzelnen BIR-Domäne in das Blickfeld gerückt.

Dem Survivin kommt Neben der Kontrollfunktion für den programmierten Zelltod eine maßgebliche Rolle als Zellzyklus-Regulator zu. Dabei übernimmt Survivin eine vermittelnde Rolle bei der Lenkung des „Chromosomal Passenger Complex“ zum Zentromer und dem Midbody. Ferner wurde anhand einer Reihe experimenteller Daten nachgewiesen, dass die Expression von Survivin bei Krebs mit Medikamentenresistenzen im Zusammenhang steht.

Survivin als therapeutisches Ziel [4–6]

Zwei wesentliche Gründe sprechen für die Erwägung von Survivin als Erfolg versprechendes krebstherapeutisches Ziel: Das ist einerseits seine unterschiedliche Expression im Tumor- gegenüber dem normalen Gewebe und andererseits sein potenzielles Erfordernis für den Erhalt der Überlebensfähigkeit von Krebs-

zellen. Insofern wurden erhebliche Anstrengungen mit dem Schwerpunkt der Entwicklung von Strategien zur Nutzung von Survivin als ein Ziel für therapeutische Ansätze bei Krebs unternommen (**Abb. 1**). Die Aufklärung der verschiedenen Mechanismen, die an der Regulierung der Survivin-Expression beteiligt sind, haben zu folgenden vielversprechenden Ansätzen geführt: (1) Inhibition der Survivin-Transkription mittels Antisense-Oligonukleotiden, Ribozymen und small interfering RNA (siRNA); (2) Inhibition von Survivin auf posttranslatieller Ebene; (3) Survivin-basierte Vakzine, (4) gentherapeutische Ansätze mit Survivin-Suppressor-Mutanten und (5) T-Zell-basierte Immuntherapie. Letztere beide Therapie-Strategien gegen Survivin hätten zudem den Vorteil, dass sie effektiv und spezifisch Tumorzellen bekämpfen aber deutlich weniger Toxizität gegenüber gesunder Zellen und Geweben entwickeln.

Verschiedene Prüfsubstanzen, die auf der Entwicklung geeigneter therapeutischer Strategien mit Survivin beruhen, befinden sich gegenwärtig in präklinischen und klinischen Prüfungen der Phase I oder II. Die bislang allerdings begrenzten therapeutischen Effekte werden unter anderem dem Umstand zugeschrieben, dass Survivin kein Enzym oder Zelloberflächenmolekül ist.

Survivin als Prognosemarker und therapeutisches Ziel beim Prostatakrebs

Das Ausmaß der Expression des bifunktionellen Moleküls steht beim Prostatakrebs mit der Progression und der Aggressivität des Tumors

in Verbindung [8]. In zwei Androgen-unabhängigen Prostatakarzinom-Zelllinien, DU145 und PC3, war eine höhere Survivin-Expression als in der Androgen-abhängigen Zelllinie LNCaP bestimmt worden.

Vergleich der Survivin-Expression in normalem, hyperplastischem und maligne entartetem Prostatagewebe [1]: Jeweils 94 bei transurethraler Resektion der Prostata (TURP) oder Prostataektomie gewonnene Gewebeproben der normalen Prostata, von benigner Prostatahyperplasie (BPH) und von Prostatakrebs (PCa) wurden immunhistochemisch auf ihren Survivin-Gehalt untersucht. Während Survivin in normalem Prosta-

tagewebe nicht bzw. kaum exprimiert wird, ist der Nachweis bei benigner Prostatahyperplasie geringfügig positiv und in malignem Gewebe deutlich erhöht (Abb. 2). In Adenokarzinomen der Prostata steht eine hohe Survivin-Expression mit einem höheren Gleason-Score im Zusammenhang [1].

Survivin in Metastasierung beim Prostatakrebs involviert? [9]: Bei Patienten mit Prostatakrebs im Frühstadium (T1/T2), die eine definitive Strahlentherapie erhalten hatten, stand die Survivin-Überexpression ($\geq 10\%$ positiv markierte Zellen) in der multivariaten Analyse mit dem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen im Zusammenhang ($p=0,008$; Abb. 3) [9].

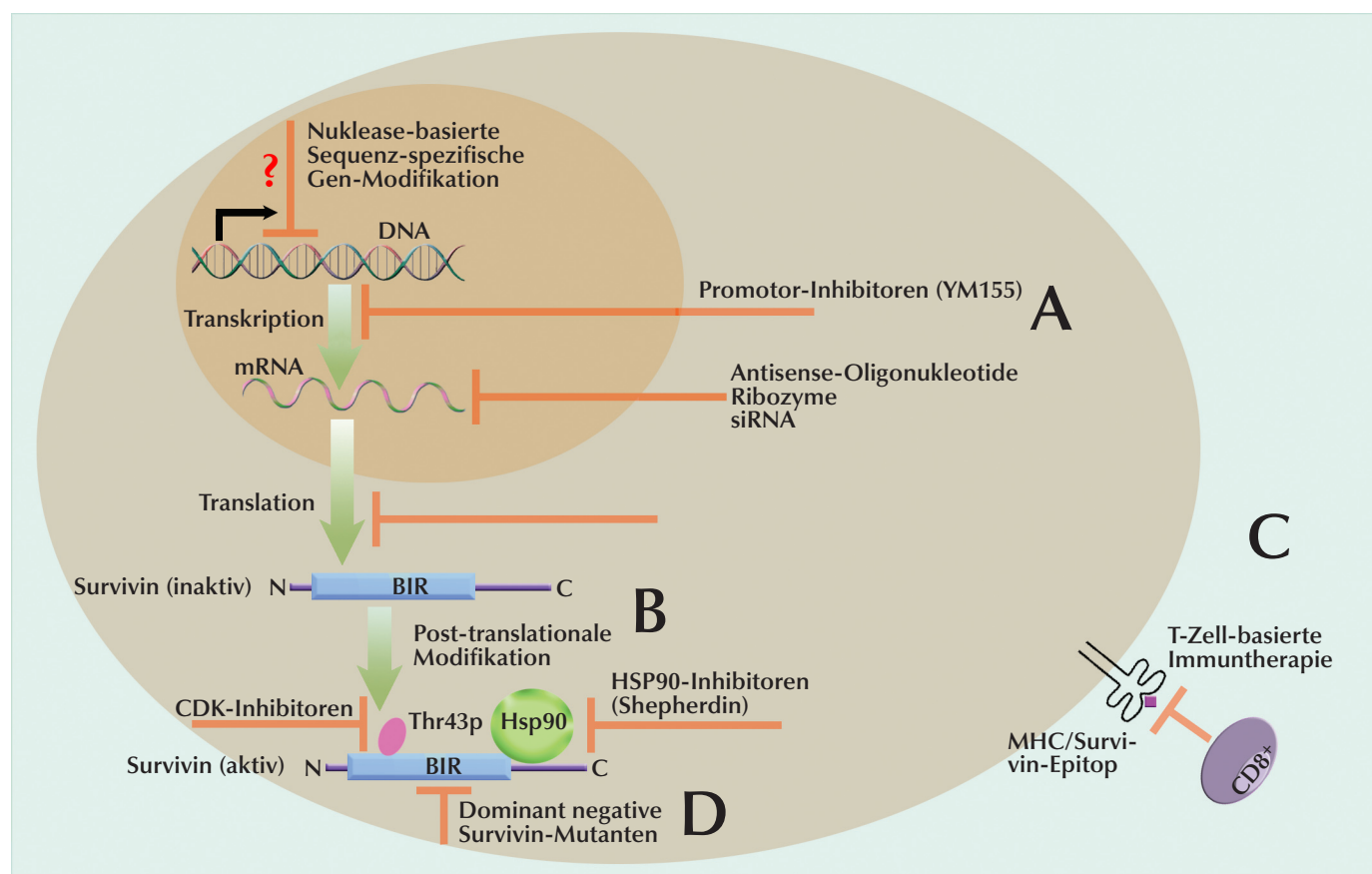


Abb. 1: Survivin als therapeutisches Ziel. Wesentliche Kategorien gegen Survivin gerichteter Therapie-Strategien sind skizziert: Solche Behandlungen umfassen (A) Wirkstoffe, die wie Promotor-Inhibitoren, Antisense-Oligonukleotide, Ribozyme und small interfering RNA (siRNA) auf der Transkriptionsebene funktionieren und die Bildung von Survivin-RNA inhibieren, (B) Wirkstoffe, die die Survivin-Synthese auf der post-translationalen Ebene supprimieren wie CDK-Inhibitoren und Hsp90-Inhibitoren, (C) Vakzine auf der Basis zytotoxischer Aktivität von CD8⁺-T-Lymphozyten gegen spezifische Survivin-Epitope und (D) gentherapeutische Methoden, wie etwa die Transfizierung dominant-negativer Mutanten, die die Survivin-Funktion unterdrückende Proteine kodieren [nach 6].

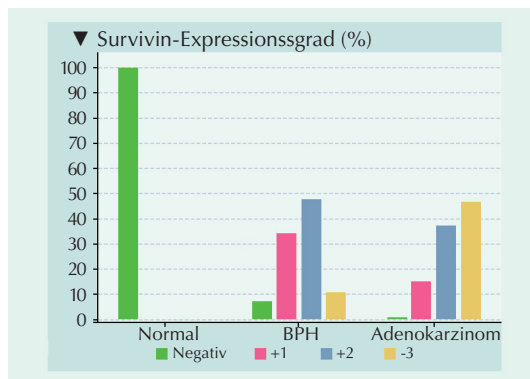


Abb. 2: Unterschiedliche Intensität des Survivins in den Gewebeproben: Negativ, <10% der Epithelzellen schwach farbmarkiert, 1+, 10-29% der Epithelzellen schwach bis moderat farbmarkiert, 2+, 30-49% der Epithelzellen moderat bis intensiv farbmarkiert, 3+, mehr als 50% der Epithelzellen intensiv farbmarkiert [1].

Begrenzte prädiktive Bedeutung des Survivins für biochemische Rezidive nach radikaler Prostatektomie [10]: Die Beurteilung der Survivin-Expression anhand immunhistochemischer Färbung auf Gewebe-Microarray-Objektträgern von 3.117 Patienten ergab in 42,6% der Fälle erhöhte Werte. Gesteigerte Survivin-Expression stand in Verbindung mit höherem Gleason-Score bei der radikalen Prostatektomie ($p=0,001$), extrakapsulärer Ausbreitung ($p=0,019$), Samenblaseninvasion ($p<0,001$) und Lymphknotenmetastasen ($p=0,009$). Bei prostatektomierten Patienten waren erhöhte Survivin-Spiegel mit schlechten klinisch-pathologischen Merkmalen

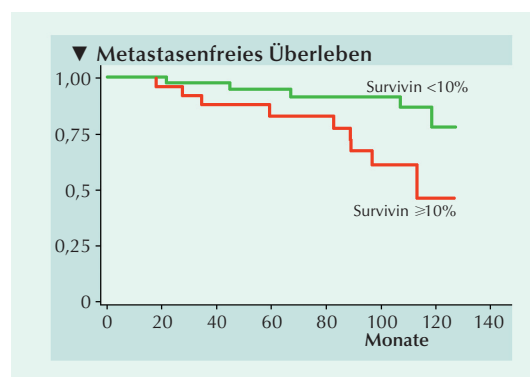


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen den Zusammenhang zwischen erhöhtem Risiko für Fernmetastasen und höherem Survivin-Expressionsgrad ($\geq 10\%$) bei Männern mit T1/T2-Prostatakrebs, die sich einer definitiven Strahlentherapie unterziehen [9].

assoziiert. Die erhöhte Survivin-Expression war jedoch im Vergleich mit postoperativ standardmäßig bewerteten Merkmalen kein unabhängiger Prädiktor für biochemisches Rezidiv [10].

Der Survivin-Inhibitor YM155 hat mäßige Aktivität bei Taxan-vorbehandeltem CRPC [11]: Der kleinmolekulige Survivin-Inhibitor YM155 hatte bei humanen kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC)-Zelllinien in vitro und Xenograft-Modellen in vivo potente antitumoröse Aktivität gezeigt [12]. In einer Open-label-Studie der Phase II sollte dann Eignung und Sicherheit der Verabreichung von YM155 in Kombination mit Docetaxel und Prednison bei CRPC-Patienten beurteilt werden. Von den mit Taxan vorbehandelten Männern erreichten 25% anhaltende (≥ 18 Wochen) stabile Krankheit [11].

Bisphosphonate supprimieren die Survivin-Transkription [13, 14]: Bei der Docetaxel-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs wurden temporär signifikant erhöhte Survivin-Spiegel gemessen. Die damit verbundene Therapieresistenz steht im Zusammenhang mit erhöhter Neigung zur Knochenmetastasierung. Diesem Risiko ließ sich in vitro durch Kombination von Docetaxel mit dem Aminobisphosphonat-Derivat BKM1644 begegnen. Grundlegend hierfür war eine effektive Inhibierung der Survivin-Expression. Als kleinmolekulares Agens könnte BKM1644 die Wirksamkeit einer Behandlung mit Docetaxel steigern und das Wachstum von Knochenmetastasen verlangsamen [13].

Mit Bisphosphonaten hatten sich direkte antitumoröse Effekte auf Krebszellen nachweisen lassen, ohne dass zugrundeliegende Mechanismen geklärt wurden [15]. Bei neueren präklinischen Untersuchungen zeigte es sich, dass bei der Zoledronsäure-Behandlung von

Prostatakrebszellen die Inhibierung der Zellproliferation und Aktivierung von Apoptose, mit einer herabregulierten Survivin-Expression im Zusammenhang steht. Eine signifikante Abnahme des Survivin-mRNA-Spiegels lässt dabei auf die negative Regulierung auf Ebene der Genexpression schließen [14].

Survivin als prädiktiver Marker beim Urothelkarzinom

Bei Urothelkarzinomen wurden auch Möglichkeiten ausgelotet, Survivin mit verschiedenen Methoden im Urin nachzuweisen und als diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Biomarker zu nutzen.

Klinische Bedeutung der Survivin-Expression bei Patienten mit Urothelkarzinom [2]: In einer 56 Patienten umfassenden Kohorte mit histopathologisch abgeklärtem Urothelkarzinom der Harnblase stand eine erhöhte Survivin-Expression mit Tumor-Stadium und Tumorgrad im Zusammenhang. Die Häufigkeit hoher Survivin-Expression war bei muskelinvasiven Tumoren signifikant höher (66,6%) als bei nicht-muskelinvasiven Tumoren (34,2%) ($p=0,042$). Gleiches galt für schlecht differenzierte (85,7%) Tumoren gegenüber mäßig differenzierten Tumoren (30,8%) ($p=0,0014$). In multivariater Analyse waren die Raten für krankheitsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit hoher Survivin-Expression signifikant schlechter als für jene mit geringer Survivin-Expression (61,1% bzw. 72,2% und 90,0% bzw. 95,0%; Abb. 4) [2].

Diagnose von Urothelkarzinomen der Harnblase anhand Survivin-Nachweis im Urin mittels kombinierter Anwendung von ELISA und flüssigkeitsbasierter Zytologie [16]: Die Entdeckung von Blasenkrebs anhand Survivin-Analyse im Urin mittels ELISA und anhand

ANZEIGE

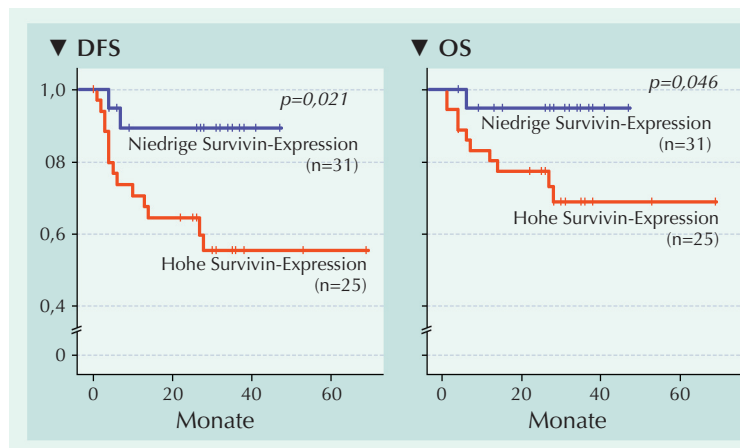


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen für krankheitsfreies und Gesamtüberleben (DFS bzw. OS) in Gruppen von Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase mit hoher versus niedriger/medianer Survivin-Expression [2].

der Durchführung einer flüssigkeitsbasierten Zytologie an denselben Proben von 36 Patienten mit Urothelkarzinom und 36 Kontrollproben ergab Genauigkeiten von 76,4% bzw. 87,5%. Durch die Kombination beider Verfahren wurde die Genauigkeit auf 91,7% bei einer Sensitivität von 91,7% und einer Spezifität von 91,7% signifikant verbessert. Zudem wurde festgestellt, dass die flüssigkeitsbasierte Zytologie der konventionellen Urinzytologie bei der Blasenkrebs-Diagnose überlegen ist [16].

Traubenkern-Procyanidin-Extrakt (TKPE) induziert Zellzy-

klus-Arrest und Apoptose in der Blasenkrebs-Zelllinie BIU87 [17]: Das Zellwachstum der BIU87-Zellen wurde von TKPE dosisabhängig durch Zellzyklusarrest in der G1-Phase inhibiert und Apoptose induziert. Anhand semiquantitativer reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion und Western-Blot-Analyse wurde ersichtlich, dass TKPE die Caspase-3 vermehrte ($p < 0,01$) und andererseits die Expression von CyclinD1, CDK4 und Survivin erniedrigte ($p < 0,01$). Die chinesischen Untersucher glauben an das Potenzial von TKPE als potente antitumoröse Wirksubstanz zur adjuvanten intravesikalen Therapie bei Blasenkrebs-Patienten [17].

Survivin-Inhibition – versprechender Therapieansatz beim Nierenzellkarzinom

Prognostische und klinisch-pathologische Rolle von Survivin beim NZK [3, 18]: Eine Metaanalyse aus elf Studien mit insgesamt 1.697 Patienten deckte eine signifikante Verbindung erhöhter Survivin-Expression mit erhöhtem Tumorgrad (Odds Ratio [OR]=4,25), fortgeschrittenem Tumorstadium (OR=3,83) und Lymphknoten-Metastasen (OR=4,19) auf. Zudem war bei Patienten mit

NZK eine verschlechterte krebs-spezifische und Gesamtüberlebensdauer (CSS bzw. OS) anhand einer erhöhten Rate an immunhistochemischer Survivin-Positivität vorhersagbar [3].

Zu ähnlichen Aussagen kommt eine Metaanalyse aus zwölf Studien mit insgesamt 2.051 Patienten mit NZK, in denen der prognostische Wert von Survivin analysiert wurde [18]. Bei der Auswahl geeigneter Studien lag der Fokus auf der Validierung des immunhistochemischen Nachweises der Survivin-Expression. In den NZK stand eine hohe Survivin-Expression im Zusammenhang mit ungünstigerem OS (Hazard Ratio (HR) = 2,84), CSS (HR = 2,36) und progressionsfreiem Überleben (HR = 2,20). Zudem bestand eine Korrelation mit dem TNM-Stadium (relatives Risiko [RR] = 2,75), dem pathologischen T-Stadium (RR = 2,19), Lymphknotenmetastasen (RR = 2,28), Fernmetastasen (RR = 1,56), Fuhrman-Grad (RR = 2,81) und Tumorgröße (RR = 1,49). Survivin hat die Qualität eines prognostischen Markers im Krankheitsmanagement bei RCC [18].

Survivin-Inhibitor YM155 behebt Statin-Resistenz bei Nierenkrebs [19]: Neben lipidsenkenden Effekten haben Statine bei verschiedenen Krebsentitäten antikanzeröse Eigenschaften – darunter auch beim Nierenkrebs [20]. An der Simvastatin-resistenten gemachten klarzelligen NZK-Zelllinie Caki-1-staR wurde geprüft, inwieweit die Statin-Resistenz mit YM155 in vitro und bei Caki-1-staR-Xenograft-Modellen in vivo reversibel ist.

Bei der In-vitro-Exposition Simvastatin-resistenter Nierenkrebszellen mit YM155 war der antitumoröse Statin-Effekt wiederhergestellt. Im In-vivo-Modell des Simvastatin-resistenten Nierenkrebses bei Nacktmäusen verstärkte YM155 den therapeutischen Effekt von Simvastatin signifikant: Mit YM155 verringerte

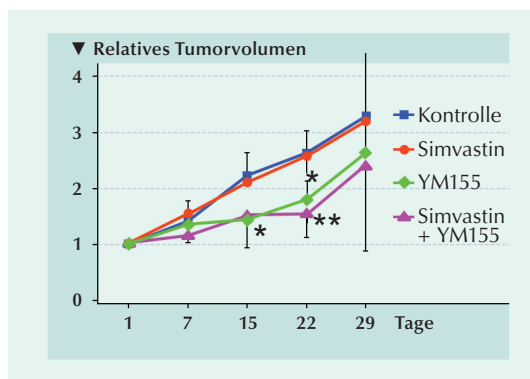


Abb. 5: Relative Tumorumfänge der Simvastatin-resistenten Caki-1-staR-Tumoren in mit Simvastatin, YM155 oder Simvastatin plus YM155 behandelten Mäusen. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ versus Kontrolle [19].

Tumorbettrezidive nach partieller Nephrektomie kleiner Nierentumoren

Tumorbettrezidive nach partieller Nephrektomie stehen mit verschiedenen präoperativen Faktoren – Geschlecht, multiplen Tumoren, Solitärnie-re – wie auch intraoperativen und postoperativen Faktoren – positive Schnittränder, höheres pathologisches Stadium, Nephrometrie-Score – im Zusammenhang.

In der Behandlung kleiner Nierentumoren (cT1) wird die partielle Nephrektomie (PN) präferiert. Aktuell wurden die Rate an stringent definierten Tumorbettrezidiven nach PN und mit der Zeitdauer bis zur Rezidiventdeckung assoziierte Variable analysiert.

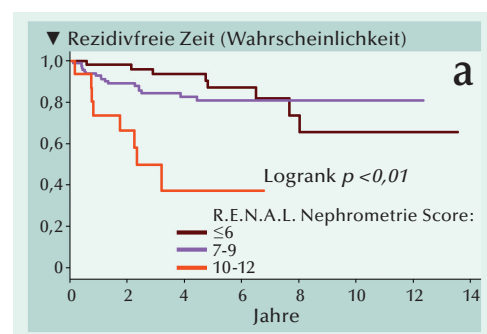
Daten von Patienten mit Tumorbettrezidiv nach PN, definiert als neue, Kontrastmittel anreichernde Läsionen im Bereich der Operationsnarbe oder der ipsilateral gleichen Region, wurden aus den Krankenakten extrahiert. Zum Vergleich dienten randomisiert ausgewählte Kontrollen ohne Rezidiv.

Bei 44 (1,9%) von insgesamt 2.215 Patienten mit kleinen Nierentumoren, die sich einer PN unterzogen hatten, entwickelte sich im Gebiet des Tumorbetts ein lokales Rezidiv. Sie hatten im Vergleich mit 143 Kontrollen häufiger eine Solitärniere (27,3% vs. 3,7%; $p < 0,01$), bilaterale Tu-

moren bei der Vorstellung (22,7% vs. 10,4%; $p = 0,02$), einen höheren R.E.N.A.L. Nephrometrie-Score (≥ 10 bei 23,5% vs. 5,1%; $p < 0,01$), größere Tumoren (median 4,1 vs. 3,1 cm; $p < 0,01$) und ein höheres klinisches Stadium bei der Vorstellung ($\geq cT3$ bei 11,4% vs. 7,4%, $p = 0,02$).

Bei den Patienten mit Tumorbettrezidiv betrug die mediane Zeit zwischen der partiellen Nephrektomie und der Entdeckung des rezidierten Tumors in der Tumorbettregion 23 Monate

(Bereich: 2 bis 107 Monate). In Kaplan-Meier-Analysen standen ein höheres klinisches Stadium, ein höherer R.E.N.A.L. Nephrometrie-Score (Abb. a), mehr als zwei bei der PN exzidierte Tumoren und ein höheres pathologisches Stadium mit der Zeit bis zur Entdeckung des Rezidivs im Zusammenhang. Red. ◀



Wood EL, Adibi M, Qiao W, et al. 2018. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patients with small renal masses. J Urol 199:393-400.

Adjuvantes Sunitinib nach Nephrektomie: Sekundäranalysen der S-TRAC-Studie

Patienten mit lokoregionärem Nierenzellkarzinom (NZK) und hohem Rezidivrisiko nach Nephrektomie hatten in der S-TRAC-Studie mit adjuvantem Sunitinib signifikante krankheitsfreies Überleben (DFS)-Vorteile. Aktuell wurden Ergebnisse von Baseline-Charakteristika-spezifischen Subgruppen ermittelt.

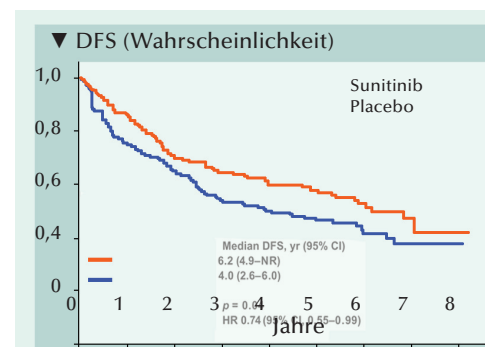
Daten von 615 Patienten der S-TRAC-Studie, die randomisiert nach der Nephrektomie entweder Sunitinib (n=309) oder Placebo (n=306) erhalten hatten, wurden nach Subgruppen hinsichtlich DFS analysiert. Diesbezügliche Vorteile für Sunitinib ergaben sich für Alter < 45 Jahre (HR 0,43) oder ≥ 65 Jahre (HR 0,59), Normalgewicht (HR 0,63) und ECOG PS 0 (HR 0,69). Weitere Gruppen waren Fuhrman-Grad 3 oder 4 (HR 0,73), das Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis ≤ 3 (HR 0,72) und insgesamt erhöhtes Risiko (T3, keine oder unbestimmte Nodalbeteiligung, keine Metastasen, Fuhrman-Grad 2, ECOG PS 1

oder T4 und/oder nodal positiv: (HR 0,74; Abb.).

Im Sunitinib- und Placebo-Arm ermittelten unabhängige Prüfer bei 97 bzw. 122 Patienten Fernmetastasen. Häufigste Orte waren in beiden Armen die Lunge und Lymphknoten. Von 219 Rezidiven beider Arme traten 89, 47, 36 und 25 in der Lunge, in Lymphknoten, im Retroperitoneum bzw. der Leber auf. In Knochen und Gehirn wurden zehn bzw. sieben Rezidive nachgewiesen.

Die Analyse der Gesamtüberlebensdauer (OS) umfasste einen

Nachbeobachtungszeitraum von 6,6 Jahren. In dieser Spanne waren 67 Patienten im Sunitinib-Arm und 74 im Placebo-Arm gestorben. In beiden Armen war die mediane OS noch nicht erreicht. Die Hazard Ratio für Sunitinib versus Placebo betrug 0,92; $p = 0,6$. Red. ◀



Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. 2018. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. Eur Urol 73:62-68.

Subgruppenanalysen der S-TRAC-Studie bestätigten den DFS-Vorteil von adjuvantem Sunitinib bei Patienten mit lokoregionalem NZK und hohem Rezidivrisiko nach Nephrektomie.

Urothelkarzinom

Lebensqualitätsanalyse bestätigt Verträglichkeit von Pembrolizumab

Die Lebensqualität von Krebspatienten ist insgesamt herabgesetzt und sollte nicht durch eine Therapie zusätzlich verschlechtert werden, sofern alternativ verträglichere Therapien zur Verfügung stehen. In der KEYNOTE-045-Studie, auf der die Zulassung für Pembrolizumab bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom basiert, war die gesundheitsbezogene Lebensqualität einer der sekundären Endpunkte. Welchen Einfluss hat die Therapie mit Pembrolizumab auf die Lebensqualität von Urothelkarzinom-Patienten?

Die Phase-III-Studie KEYNOTE-045 verglich den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab gegenüber einer vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie (Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin). Von 542 auf die beiden Studienarme randomisierten Patienten konnten 519 Patienten bezüglich der Lebensqualität ausgewertet werden. In beiden Studienarmen wurden die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und die durchschnittliche Änderung von Studienbeginn bis Woche 15 erfasst. Für die Patientenbefragung wurden der EORTC QLQ-C30-Fragebogen sowie der EQ-5D VAS verwendet.

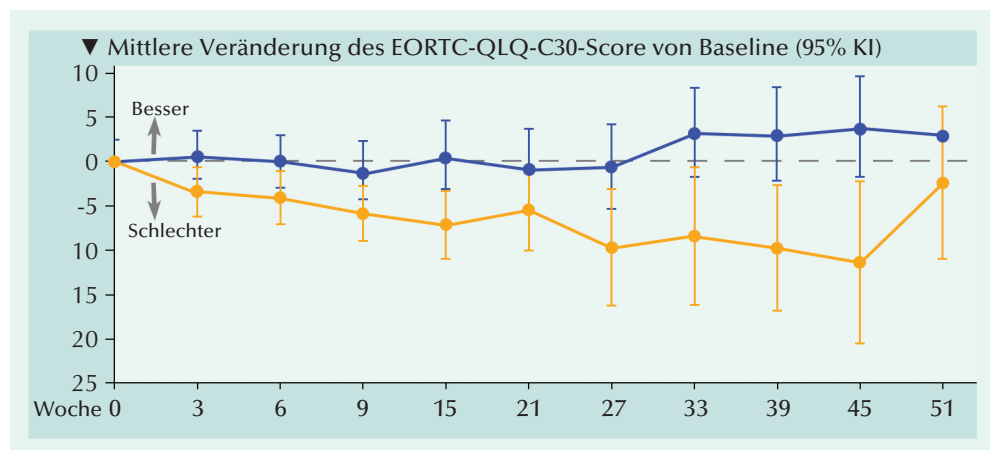
Unter Pembrolizumab verschlechterte sich die Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie im Verlauf der Erkrankung später. Zudem blieb die Lebensqualität über die

Therapiezeit bis Woche 15 annähernd gleich, wohingegen sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Chemotherapie verschlechterte (Abb.). Bis zur Woche 15 wurden unter Chemotherapie bei der körperlichen, Alltags-, emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion

stärkere Einbußen als unter Pembrolizumab registriert. *is* ◀

Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, et al. 2018. Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045: a phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 36:doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9562

Die bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bei gleichzeitiger Überlegenheit bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit bestätigt Pembrolizumab als eine Standardtherapie für Patienten mit Platin-refraktärem fortgeschrittenem Urothelkarzinom.



Urothelkarzinom

ATM/RB1-Mutationen gehen mit verkürztem Überleben einher

Das Verständnis genomischer Eigenheiten des UC kann zur Identifizierung neuer therapeutischer Zielstrukturen führen wie auch helfen, prognostische und prädiktive Biomarker zur besseren Patienten-selektion erkennen zu können. Es ist bekannt, dass der Mutationsstatus von DNA-Reparatur-Genen, wie beispielsweise *ATM* und *RB1*, eine wichtige Rolle für das Ansprechen auf eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie spielen. Ist der bereits identifizierte prognostische Wert von *ATM* und *RB1* auf verschiedene UC-Patientenkollektive anwendbar?

Im Entwicklungs-Datensatz wiesen 24% der UC-Patienten *ATM*/*RB1*-Mutationen auf. Ihr medianes Gesamtüberleben (OS) betrug 12,8 Monate und 21 Monate das der Patienten im Validierungs-Datensatz. Innerhalb des Entwicklungs-Datensatz schien eine *ATM*- oder eine *RB1*-Mutation mit einem kürzeren Überleben assoziiert zu sein. bei Vorliegen beider Mutationen wurde die statis-

tische Signifikanz für ein verkürztes OS gegenüber Patienten mit *ATM*/*RB1*-Wildtyp-Tumoren erreicht (HR 2,76; $p < 0,001$). Der Validierungs-Datensatz bestätigte das verkürzte OS für Träger beider Mutationen, das Ergebnis war allerdings nicht signifikant. Im kombinierten Datensatz konnte bei *ATM*/*RB1*-Mutationen ein signifikant verkürztes OS bestätigt werden (HR 2,08; $p < 0,001$).

Zudem wurde im kombinierten Patientenkollektiv eine signifikant höhere Mutationslast bei Patienten mit versus ohne *RB1*-Mutation festgestellt ($p = 0,004$), nicht aber für *ATM*-mutierte Tumoren ($p = 0,88$). *is* ◀

Yin M, Grivas P, Enamekhoo H, et al. 2018. *ATM*/*RB1* mutations predict shorter overall survival in urothelial cancer. *Oncotarget* 9: 16891-16898.

ATM/*RB1*-Mutationen könnten ein Biomarker für eine schlechte Prognose beim Urothelkarzinom sein und stehen möglicherweise mit einer erhöhten Mutationslast im Zusammenhang. Weitere Untersuchungen sollten klären, ob *ATM*/*RB1*-Mutationen eine potentielle Rolle beim Ansprechen auf Platin-basierte Chemotherapien und Immuntherapien spielen.

ICG-Fluoreszenzangiographie zur Durchblutungssicherung bei der roboterassistierten Blasenhaloplastik



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

Die Blasenhalssklerose stellt eine seltene Komplikation nach Prostataeingriffen dar. In Rezidivsituationen fehlen bislang standardisierte Therapieempfehlungen [1,4]. Für die Betroffenen können schwerwiegende Konsequenzen folgen. Radikale Prostataoperationen mit zusätzlicher Bestrahlung, HIFU-Therapie sowie benigne Prostataerkrankung mit begleitender Prostatitis sind Risikofaktoren für den Operationserfolg und gehen mit hoher Re-Operationsrate einher. Dies stellt eine spezielle Herausforderung an den behandelnden Urologen dar und soll bei der Patientenberatung berücksichtigt werden. Somit soll solchen Patienten nach Versagen der endoskopischen Primärtherapie offene

oder minimalinvasive Verfahren zur Blasenhalsrekonstruktion angeboten werden. Eine ausreichende Perfusion des rekonstruierten Gewebes und eine gute Kontrolle des Sphinkterapparates sind entscheidend für den Operationserfolg und das postoperative Outcome. Durch die Nutzung des minimalinvasiv roboterassistierten Chirurgie-Systems „da Vinci“ in Kombination mit der ICG-Fluoreszenz (Indocyaningrün) kann die Perfusion des Blasenhalsses intraoperativ in Echtzeit besser beurteilt werden. Nach der Rekonstruktion kann eine Durchblutungssicherung erneut durch ICG-Fluoreszenzangiographie kontrolliert und dokumentiert werden. Zudem zeichnen eine gute Exposition des Sphinkterapparates und problemlose urethrovaskuläre Reanastomosierung diese Verfahrenstechnik ebenfalls aus.

die Patienten mit einer Überlaufsymptomatik oder mit einem akuten Harnverhalt. Es kann im Rahmen der Diagnostik, neben der uroflowmetrischen Untersuchung (typische „Plateau-Bildung“ in der Kurve) und der Sonographie, die Urethrozystoskopie durchgeführt werden. Durch die letzte Untersuchung kann dann die Verdachtsdiagnose sicher bestätigt werden. Die retrograde Urethrographie hat in den letzten Jahren an Bedeutung verloren und die Häufigkeit der Anwendung ist deutlich zurückgegangen.

Therapieoptionen

Unabhängig von der Ätiologie stellt die transurethrale Blasenhalssinzision die primäre Therapieoption dar. In Rezidivsituationen fehlen bislang sowohl national als auch international einheitliche standardmäßige Therapiealgorithmen. Die Therapieempfehlung wird meistens anhand der Ätiologie und Expertise des Chirurgen bzw. der Klinik angepasst. In unserer Klinik wird den Betroffenen beim ersten Rezidiv die Blasenhalssresektion bzw. -vaporisation angeboten. Bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine kurzzeitige Restenose und Reoperation (frühe Rezidive <6 Monate, Prostatitis, Radiotherapie, HIFU) wird die roboterassistierte Blasenhaloplastik mit den Patienten diskutiert. Ansonsten bieten wir dieses Verfahren allen Patienten nach maximal zweimaligen erfolglosen endoskopischen Therapieversuchen an. Hierbei sollen die Patienten ausführlich über die Risiken und Komplikationen des Eingriffs, vor allem über eine mögliche Kontinenzproblematik, informiert werden. In komplexen klinischen Situationen (kombinierte Blasenhal-Sphinkterapparatsklerose mit und ohne Inkontinenz; palliative Situation) kommen

Ätiologie und Diagnostik

In der Literatur variiert die Inzidenz von Blasenhalssklerosen je nach vorausgegangener Therapie von 0-20% [1,4,5]. Nach der Durchführung einer radikalen Prostatektomie präsentieren 0-5% der Patienten eine Blasenhalssklerose (1% nach roboterassistierter Prostatektomie, 2,1% nach laparoskopischem Verfahren und 5% nach offenem Verfahren). Nach trans-urethralen Eingriffen bei gutartiger Prostavergrößerung und je nach Verfahren haben bis zu 20% der Patienten eine Blasenhalssklerose. Nach verschiedenen Formen der Radiotherapie und nach physikalischer Behandlung der Prostata liegt die Häufigkeit bei 3 bis 21% (Tab.).

Die Vorstellung der Patienten erfolgt meistens aufgrund eines abgeschwächten Harnstrahls mit Restharngefühl. Selten präsentieren sich

Tab.: Ursachen und Inzidenz einer Blasenhalstenose/Blasenhalssklerose (modifiziert nach [4])

Ätiologie	Häufigkeit (%) Primär-/Rezidivrate nach Primärtherapie
Radikale Prostatektomie	
Offen	2,6 - 12
Laparoskopisch	2 - 5
Robotisch	0 - 2,2
Prostataadenomektomie	
Offen	5 - 10
Laparoskopisch	2 - 4
Robotisch	2 - 3
Transurethrale Eingriffe	
TURP	0 - 10
HoLEP/ThuLEP	1 - 20
Greenlight-Laser	1 - 7
Radiotherapie	
Extern	1,2 - 3
Brachytherapie	
Fokale Therapie	
HIFU	21

TURP transurethrale Resektion der Prostata, **HoLEP** Holmiumlaserenukleation der Prostata, **HIFU** hoch-intensivierte fokussierte Ultraschalltherapie, **ThuLEP** Thuliumlaserenukleation der Prostata

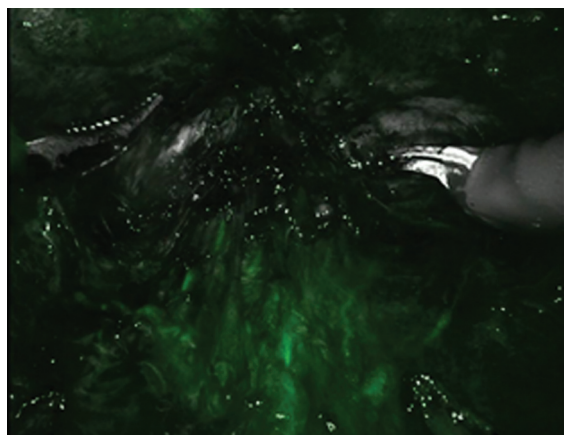


Abb. 1: Fluoreszenzangiographie nach EBRT.

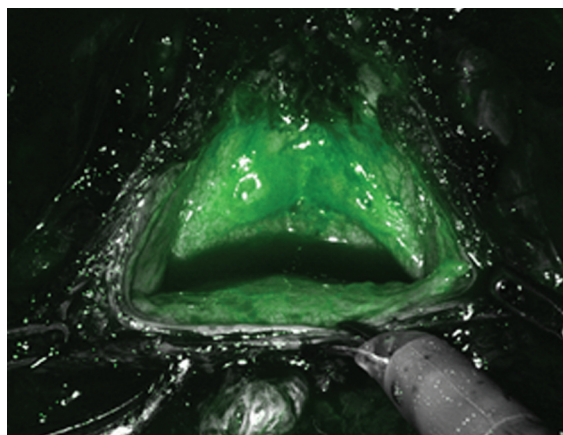


Abb. 2: Fluoreszenzangiographie nach EBRT.

weitere Therapieoptionen wie inkontinente Harnableitung, suprapubischer Katheter und Harnröhrenstent in Frage.

Fluoreszenztechnik

In der Literatur sind bereits unterschiedliche Techniken und Zugangswege zur Blasenhalplastik mit diversen Modifikation und Konfiguration der Rekonstruktion (YV, T) beschrieben. Das Prinzip ist bei allen Techniken gleich und basiert auf der Resektion des narbigen Gewebes und Reanastomosierung der Harnröhre an den Blasenhalshals. Nach unserer Erfahrung spielt jedoch dabei die Konfiguration der Rekonstruktion (YV oder T) nicht die entscheidende Rolle. Maßgeblich hängt der Therapieerfolg von einer ausreichend vaskularisierten und suffizienten Anastomose ab. Dadurch wird eine regelrechte Heilung positiv beeinflusst. In der Literatur existieren verschiedene Floreszenzen zur intraoperativen Durchblutungskontrolle. Bereits in der kolorektalen, kardiothorakalen und hepatobiliären Chirurgie hat sich wiederholt die Fluoreszenzangiographie zur Beurteilung der Gewebepfusion und Anastomosen als vorteilhaft erwiesen [2, 3]. Sie unterstützt den Chirurgen bei der Entscheidungsfindung und dient zur Verbesserung

der chirurgischen Ergebnisse. Die robotische Chirurgie in der Urologie hat in den letzten Jahren die Fluoreszenzangiographie vermehrt in der Nierenchirurgie angewendet. Mithilfe der Firefly™ Fluorescence Imaging von Intuitive Surgical kann der Chirurg während der Operation zwischen Standard-Bildgebung, sichtbarem Licht und Nahinfrarot-Bildgebung wechseln. Durch das Firefly Imaging in Verbindung mit einem Fluoreszenz-Kontrastmittel (Indocyaningrün) wird Gewebe mit Blutfluss in einer grünen Farbe hervorgehoben. Gewebe ohne Blutfluss erscheint in der Anzeige des Chirurgen (die Steuerkonsole) grau. Das hilft die Zielanatomie bei der partiellen Nephrektomie zu identifizieren. Basierend auf diesen Erkenntnissen haben wir dieses Verfahren als erstes Zentrum weltweit bei der roboterassistierten Blasenhalplastik angewendet. Dies ist technisch problemlos durchführbar und verlängert die OP-Zeit nur um wenige Minuten. Es werden intraoperativ 20 mg Indocyaningrün (ICG) intravenös appliziert und nach ca. 60 Sekunden die lokalen Perfusionsverhältnisse unter der Anwendung einer Illuminationsquelle mit einer Wellenlänge von 803 nm beurteilt. Erwartungsgemäß soll sich der gesamte Blasenhalshals fluoreszierend darstellen. Falls ein Bereich eine reduzierte Fluoreszenz prä-

sentiert, wird eine weitere Exzision in diesem Bereich erfolgen, bis das narbige Gewebe entfernt wird, um das Risiko für eine Restenose zu minimieren. →



Abb. 3: Fluoreszenzangiographie nach HIFU.

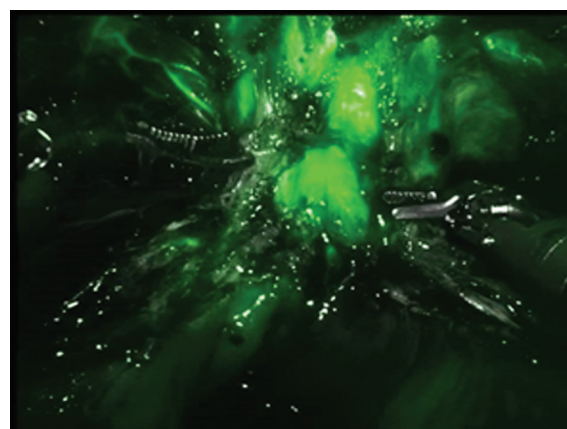


Abb. 4: Fluoreszenzangiographie nach TURP.

Erwähnenswert ist, dass die Fluoreszenzintensität je nach Ätiologie der Blasenhalssklerose variiert. Bei Patienten mit Zustand nach externer Strahlentherapie (EBRT) zeigt sich insgesamt eine reduzierte Fluores-

zenz über die gesamte Harnblase (Abb. 1, 2). Nach HIFU-Therapie ist ebenfalls die Fluoreszenzintensität insbesondere im Blasenhalzbereich geringer als nach transurethraler Prostataresektion ohne zusätzliche physikalische Behandlung (Abb. 3, 4).

Operatives Vorgehen

Im Folgenden sind die wichtigsten Operationsschritte der roboterassistierten Blasenhaloplastik RABHP dargestellt.

Die Patientenlagerung und Trokarplatzierung bei der roboterassistierten Blasenhaloplastik unterscheiden sich nicht von der bei der roboterassistierten radikalen Prostatektomie. Der Patient wird in der Trendelenburg-Lagerung (20 Grad Kopftieflage) mit leicht gespreizten Beinen abgesenkt gelagert. Unter Sicht erfolgt die Platzierung des 3-Armports (8-mm-Port) sowie zwei Assistentenports (ein 5-mm- und 12-mm-Port). Nach Andocken des Roboters erfolgt die anteriore Mobilisation der Harnblase nach Eröffnung des Retzius-Raumes. Blasenhal und Apexbereich werden identifiziert. Zur ersten Überprüfung der Vaskularisation in diesem Bereich kann ICG appliziert werden (insbesondere nach Radiotherapie). Es folgt die axiale Zystotomie mit ggf. Fixierung der beiden Segmente der anterioren Blasenwand an dem Schambein mit einem 3-0 monofilem Faden (Abb. 5). Dies erlaubt dem Operateur eine optimale Bewegungsfreiheit und eine vollständige Exposition des Blasenhalbes (es kann dadurch ein robotisches Arm- bzw. Arbeitsinstrument gespart werden (ökonomisch vorteilhaft)). Anschließend erfolgt die Exzision von narbigem Gewebe. Unter der Fluoreszenzangiographie kann die Resektionsgrenze entsprechend angepasst werden. Der Sphinkterapparat und die Ostitien sollen dabei geschont werden. In manchen Situationen ist es hilf-

reich die 30 Grad Optik aufwärts zu benutzen. Bei Zustand nach physikalischer Behandlung der Prostata (Radiotherapie, HIFU) wird das narbige Gewebe bei 6 Uhr stromfrei mithilfe eines Skalpells inzidiert (wegen der Gefahr einer vesikorektalen Fistelbildung) (Abb. 6). Nach erneuter Fluoreszenzangiographiekontrolle erfolgt die Reanastomosierung mit fortlaufender 4-0 Stratafix™ Naht (Abb. 7). Danach erfolgt, nach Dichtigkeitsprüfung, unter visueller Kontrolle die suprapubische Katheteranlage.

Zusammenfassung

Aktuell besteht keine Empfehlung der deutschen oder internationalen Fachgesellschaften für das Therapiemanagement der Blasenhalssklerose. Die Erkrankung kann eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität für betroffene Patienten bedeuten. Bei Rezidiven und komplexen Situationen bietet die roboterassistierte Technik Vorteile des minimalinvasiven Zugangs und eine bessere Exposition bei der Rekonstruktion. Nach unserer Erfahrung ist die ICG-Fluoreszenzangiographie ein sicheres und wirksames Verfahren und trägt möglicherweise zur Weiterentwicklung dieser Technik bei. ◀

Verfasser: Dr. med. M. Addali und N. Liakos
Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatezentrum Nordwest, EBU Certified Training and Subspecialty Centre, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Möllenweg 22, 48599 Gronau.

Literatur:

- [1] Kovell RC, et al. 2015. Management Strategies for Post-Prostatectomy Bladder Neck Contractures. *Curr Urol Rep.* 16(9): 65
- [2] Mizrahi I, et al. 2017. Clinical role of fluorescence imaging in colorectal surgery - a review. *Expert Rev Med Devices.* 14(1): 75-82
- [3] Aigner F, et al. 2017. Indocyaningrün Fluoreszenzangiographie zur Durchblutungssicherung bei der laparoskopischen Rektumresektion. *Coloproctology.* 39: 13-15
- [4] Rassweiler JJ, et al. 2017. Blasenhalssklerose nach Prostataeingriffen. Wann welche Therapie? *Urologe* 56(9): 1129-1138
- [5] Musch M, et al. 2018. Robot-assisted laparoscopic Y-V plasty in 12 patients with refractory bladder neck contracture. *J Robot Surg.* 12(1): 139-145.

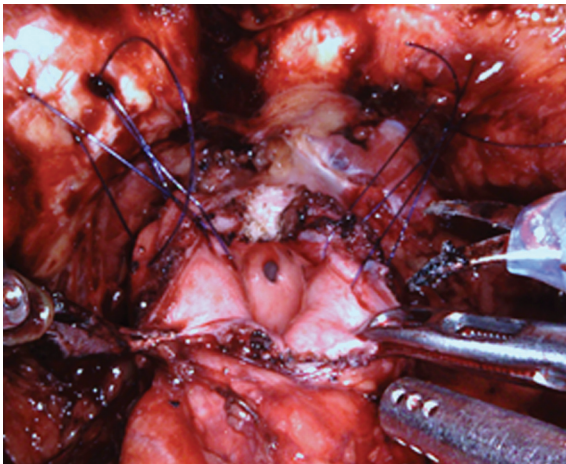


Abb. 5: Exposition des Blasenhalbes.

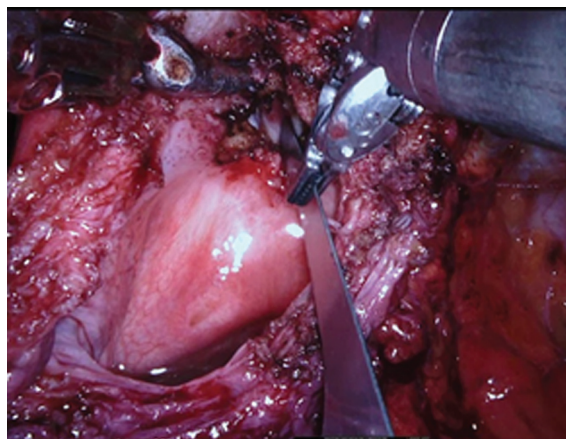


Abb. 6: Stromfreie Inzision mithilfe eines Skalpells.

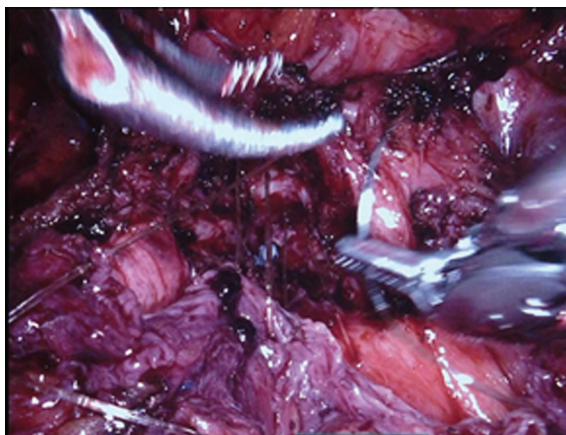


Abb. 7: Reanastomosierung mit fortlaufender Naht.

Pathophysiologische Mechanismen der erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie – Wann ist der richtige Zeitpunkt für ein Penisimplantat?

Die chirurgische Entfernung der Prostata beim Prostatakarzinom (PCa) kann zu Verletzungen des neurovaskulären Bündels und somit zu einer neurogenen erektilen Dysfunktion (ED) führen [1]. Auch nervschonende OP-Techniken können die postoperative Erektile Funktion (EF) in 50% der Fälle sogar dann nicht bewahren, wenn beide neurovaskulären Bündel geschont werden [1,2].

In der kritischen postoperativen Phase der erektilen Rehabilitation können verschiedene Faktoren zu einer Atrophie und letztlich zur Fibrose des funktionellen Gewebes führen. Das Ergebnis ist eine zunehmende funktionelle Verschlechterung und potentiell persistierende ED. Um den Teufelskreis aus postoperativer ED und irreversiblen Verlust von EF und Penislänge zu stoppen wird daher empfohlen, so früh wie möglich eine medikamentöse Therapie zur Unterstützung der erektilen Rehabilitation durchzuführen. Sowohl Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Inhibitoren als auch Prostaglandine können zu einem funktionellen und strukturellen Erhalt der kavernösen Muskulatur beitragen, indem sie die erektile Perfusion und Sauerstoffsättigung des Gewebes verbessern [3].

In jüngster Zeit haben sich zahlreiche Studien mit dem Verlauf der erektilen Rehabilitation nach nervschonender RP (nsRP) beschäftigt und untersucht, welche Faktoren die Dauer und Qualität der erektilen Rehabilitation beeinflussen. Doch trotz vielversprechender Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen ist die optimale therapeutische Strategie bisher nicht klar definiert worden [4].

Es gibt aus pathophysiologischer Sicht zwei Hypothesen zur Entste-

hung der ED. Die erste postuliert, dass die von der Sauerstoffsättigung abhängigen Veränderungen im Penis während der Erektion die Struktur des Schwellkörpers beeinflussen. Denn im schlaffen Zustand des Penis und bei der Erektion haben unterschiedliche Zytokine, vasoaktive Faktoren und Wachstumsfaktoren Einfluss auf den Metabolismus der glatten Muskulatur und die Bindegewebssynthese. Eine Abnahme des Verhältnisses von glatter Schwellkörpermuskulatur und Bindegewebe wurde in prospektiven Studien mit dem erhöhten Risiko der diffusen venösen Insuffizienz und eines Versagens des veno-occlusiven Mechanismus in Zusammenhang gebracht [5]. Die zweite Hypothese suggeriert, dass ED ein Ergebnis des metabolischen Ungleichgewichts zwischen den relaxierenden und den kontraktiven Prozessen innerhalb der trabekulären glatten Muskulatur ist, bzw. direkter ausgedrückt, auf de-

rer Dominanz der relaxierenden Prozesse beruht [5].

Das Ausbleiben postoperativer Erektionen in der frühen Periode nach nsRP ist mit unzureichender Sauerstoffversorgung der Schwellkörper assoziiert, die zur Fibrose der Corpora cavernosa und schließlich zu einer cavernösen-venösen Insuffizienz führt [3,6].

Die pathophysiologischen Grundlagen der EF und erste Ansätze zu einer medikamentösen Behandlung der ED wurden 1987 von Tom Lue beschrieben [7]. Erste Versuche zur Bewahrung der EF mit Hilfe einer chronischen Papaverin-Behandlung wurden von derselben Arbeitsgruppe durchgeführt. In dieser und anderen ähnlichen Studien ist das Prinzip immer das gleiche: Die Erhöhung des lokalen Sauerstoffgehalts führt zur maximal möglichen Erholung der erektilen Funktion nach nsRP [5,7].

da der genaue Ablauf der erektilen Rehabilitation noch nicht geklärt



PD Dr. med.
Daniar Osmonov
(Kiel)

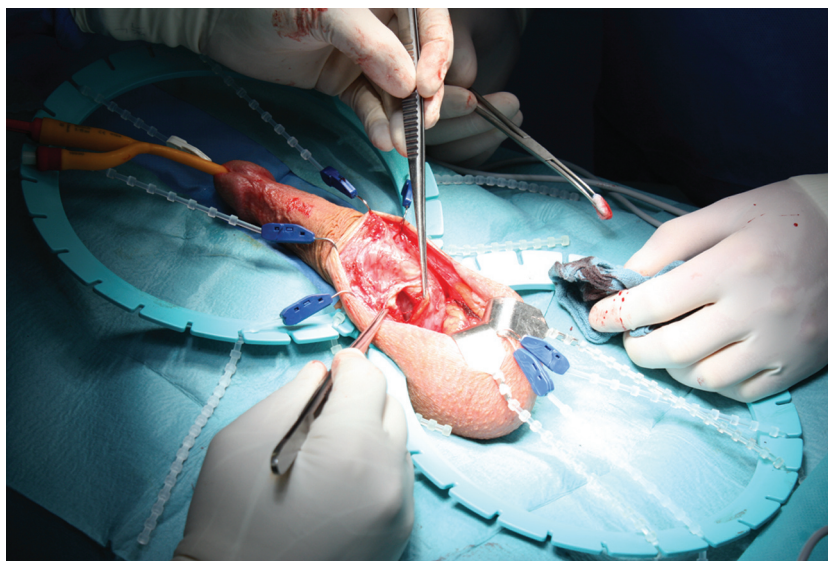


Abbildung: Intraoperatives Bild eines fibrosierten Schwellkörpers während der Implantation der Penisprothese (Bild: Mit freundlicher Genehmigung Dr. Osmonov).

ist, kann die Frage, welche Therapiestrategie für welchen Patienten am wirksamsten ist, derzeit dennoch nicht zufriedenstellend beantwortet werden [4].

In der klinischen Praxis gibt es multiple Konzepte zur Rehabilitation der EF nach RP. PDE-5-Inhibitoren sind mit 88% die am häufigsten verwendete Option [4]. In über der Hälfte der Fälle wird die Medikation in einer Dosis verschrieben, die täglich bzw. mehrmals die Woche eingenommen wird. Das optimale medikamentöse Regime zur Rehabilitation der erektilen Funktion bleibt derweil unklar.

Langfristig kommt es aufgrund neuronaler Läsion bei der RP bereits nach 6/12 Monaten zum Penislängenverlust. Die Penisverkürzung ist das Zeichen einer generalisierten Fibrose beider Schwellkörper [2,8,9].

Indikationsstellung zur Implantation eines hydraulischen Penisimplantats

Einige Studien zum Penislängenverlust berichten über die Progredienz der Penisverkürzung im Zeitintervall von einem Jahr nach retropubischer RP [9,10]. Die „langsame“

Erholung, bzw. Rekonvaleszenz der Penislänge kann, wie in einer Studie beobachtet wurde, bis zu 5 Jahre nach der OP dauern [11]. In Langzeitbeobachtungsstudien konnten allerdings keine statistisch relevanten Unterschiede in der endgültigen Penislänge nach einem und zwei Jahren postoperativ dokumentiert werden [12,13]. Die im Schwellkörper entstehende Fibrose hat indes eine statistisch relevante Korrelation mit dem Zeitintervall nach retropubischer RP. Je länger dieser Zeitintervall, desto schwerer ist die intracavernöse Fibrose (Abb.) [14]. Aus diesem Grund könnte die Implantation einer hydraulischen Penisprothese bereits ein Jahr nach der retropubischen RP mit dem Patienten diskutiert werden. ◀

Verfasser: PD Dr. med. Daniar Osmonov
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Tel.: 0431 500-24801, E-Mail: daniar.osmonov@uksh.de

Literatur:

- [1] Tal R, Alphas HH, Krebs P, et al. 2009. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-Analysis. J Sex Med 6:2538-2546.
- [2] Rabbani F, Stapleton A, Kattan M, et al. 2000. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. J Urol 164: 1929-1934.

[3] Jünemann KP, 2003. How effective are PDE-5 inhibitors? Urology A 42:553-558.

[4] Bannowsky A, Raileanu A, Uckert S, et al. 2013. Rehabilitation of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: therapeutic concepts in Germany. Urology A 52: 1679-1683.

[5] Moreland RB, 2000. Pathophysiology of erectile dysfunction: the contributions of trabecular structure to function and the role of functional antagonism. Int J Impot Res 12 Suppl 4:39-46.

[6] User HM, Hairston JH, Zelner DJ, et al. 2003. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. J Urol 169: 1175-1179.

[7] Lue TF, Tanagho EA. 1987. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. J Urol 137:829-836.

[8] Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, et al. 2008. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. BJU Int 101:1279-1283.

[9] Gontero P, Galzerano M, Bartoletti R et al. 2007. New insights into the pathogenesis of penile shortening after radical prostatectomy and the role of postoperative sexual function. J Urol 178:602-607.

[10] Aydogdu O, Gokce MI, Burgu B, et al. 2011. Tadalafil rehabilitation therapy preserves penile size after bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy. Int Braz J Urol 37:336-344.

[11] Vasconcelos JS, Figueiredo RT, Nascimento FL, et al, 2012. The natural history of penile length after radical prostatectomy: a long-term prospective study. Urology 80:1293-1296.

[12] Engel JD, Sutherland DE, Williams SB, Wagner KR, 2011. Changes in penile length after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Endourol 25:65-69.

[13] Kadono Y, Machioka K, Nakashima K, et al. 2017. Changes in penile length after radical prostatectomy: investigation of the underlying anatomical mechanism. BJU Int 120: 293-299.

[14] Hamidi N, Altinbas NK, Gokce MI, et al. 2017. Preliminary results of a new tool to evaluate cavernous body fibrosis following radical prostatectomy: penile elastography. Andrology 5:999-1006.

Anzeige

ANZEIGE

Operative Therapie der Stressinkontinenz mit einem artifiziellen Sphinkter

Die hochgradige Stressinkontinenz hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Bei den meisten Männern mit hochgradiger Stressinkontinenz liegt die Ursache in einer vorangegangenen Operation (meist radikale Prostatektomie oder transurethrale Resektion der Prostata). Seltene Ursachen sind neurologische Störungen oder eine posttraumatische Genese. Zunächst steht ein konservatives Management mit Beckenbodentraining im Vordergrund. Zeigt diese Therapielinie keine Wirkung, kann über eine operative Therapie nachgedacht werden.

Patientenselektion

Bei Patienten mit einer Inkontinenz sollte zunächst anamnestisch das Ausmaß sowie die Art und Genese der Inkontinenz erfasst werden. Die Erfassung mittels Fragebogen wie zum Beispiel dem ICIQ-UI Short Form ermöglichen eine standardisierte Erfassung der Lebensqualität und des Behandlungserfolgs. Eine sonographische Restharnbestimmung und Urinanalyse helfen darüber hinaus weitere Ursachen einer Inkontinenz auszuschließen. Schließlich sollte der Urinverlust mittels PAD-Test quantifiziert werden. Hier haben sich unterschiedliche Standards etabliert, so dass bei der Bewertung dieses Tests auf das Protokoll zu achten ist.

Zeigt sich eine reine Stressinkontinenz, ist der erste therapeutische Ansatz bei intaktem externen Sphinkter ein Beckenbodentraining (ggf. Biofeedback-intensiviert). Da sich grade bei der Postprostatektomie-Inkontinenz eine Verbesserung der Inkontinenz nach über 12

Monaten zeigt, sollte die Evaluation einer invasiven Therapie nicht unmittelbar nach der verursachenden Operation durchgeführt werden [1]. Bewährt hat sich ein konservativer Ansatz in einem Zeitraum von 6-12 Monaten, welcher aber in jedem Falle den individuellen Patientencharakteristika angepasst werden sollte.

Bei fortbestehender Inkontinenz wird mit weitergehender Diagnostik die optimale Therapie für den jeweiligen Patienten ausgewählt. Hierbei sollte vor allem eine urodynamische Untersuchung durchgeführt werden, weil Patienten mit einer Misch- oder Dranginkontinenz sich nicht für die alleinige operative Therapie eignen. Weiterhin sollten Obstruktionen des unteren Harntrakts sowie Karzinome des unteren Harntraktes bei etwaig entsprechender Anamnese ausgeschlossen werden.

Sofern sich ein Defekt des externen Sphinkters zeigt, sind Patienten nur durch einen künstlichen Schließmuskel zu therapieren. Über die apparative Diagnostik hinaus ist vor allem auf die haptische und die kognitive Eignung des Patienten zur Verwendung der Prothese zu achten.

Arten der Prothesen

Die etablierten Blasenschließmuskelprothesen basieren auf einem hydraulischen Wirkprinzip. Dabei stellen dreiteilige Prothesen weltweit derzeit den Goldstandard dar [2]. Sie bestehen aus einem Reservoir, einer Pumpe und einer (oder zwei) Manschetten um die Harnröhre.

Bei einer weiteren etablierten Prothese, zu der jedoch noch deutlich weniger Daten und Erfahrungsbe-

richte vorliegen, ist das Schließmuskel-System in einem Teil zusammengefügt, so dass weder eine Konnektion durch geführte Schläuche oder ein zweiter Schnitt erforderlich werden. Zudem ist das System vorgefüllt, so dass ein weiterer Schritt der OP eingespart wird.

Neben den hydraulischen Blasenschließmuskeln befinden sich weitere elektromechanische Prothesen in der Entwicklung. Bei dem hierbei verfolgten Ansatz sollen die durch das hydraulische Wirkprinzip und die statische Druckapplikation hervorgerufenen Komplikationen von Sphinkterprothesen (Arrosion, Pumpendefekte, Abknicken von Schläuchen, Undichtigkeiten) vermieden werden [3]. Diese Systeme sind zurzeit jedoch noch nicht auf dem Markt verfügbar. Als Besonderheit sei hierbei die Möglichkeit eines Sphinkters mit Doppelcuff hingewiesen. Allerdings ist diese Implantationstechnik weltweit umstritten. Aus unserer Sicht bietet ihr Wirkmechanismus jedoch einige entscheidende Vorteile: Da Druck als Kraft pro Fläche definiert ist, bildet die Verteilung des hydraulischen Drucks auf zwei Manschetten eine Reduktion des statischen Drucks auf das Gewebe der Harnröhre. Weiterhin zeigt sich durch die doppelte Manschette eine sehr gute Kontinenzrate [4]. In unserer Klinik wird das System mit Doppelcuff selektioniert bei Patienten mit Z.n. Radiotherapie und OP (Strikturen oder Kontinenz) im Bereich der bulbären und membranösen Harnröhre implantiert. Die eigenen Daten zeigen dabei nur eine geringgradig erhöhte Komplikationsrate trotz stark negativer Patientenselektion in der entsprechenden Kohorte, so dass der Doppelcuff prinzipiell bei



*Dr. med.
Tim A. Ludwig
Universitätsklinikum
Hamburg Eppendorf*

ausgewähltem Patientenkontinenz zu mindestens in Betracht gezogen werden sollte.

Ergebnisse nach Prothesenimplantation

Die Implantation eines künstlichen Schließmuskels zeigt gute Kontinenzraten von 61-97% jedoch auch eine zum Teil erhebliche Komplikationsrate von 3-67% [2, 3, 5]. Nach eigenen Daten sind ca 75% der Patienten nach der Implantation komplett kontinent (kein Bedarf einer Vorlagenversorgung). Eine zufriedenstellende Verbesserung der Kontinenzlage auf einen Vorlagenverbrauch von ≤ 2 Vorlagen

am Tag konnte in ca 90% erreicht werden [3]. Die durchschnittliche Haltbarkeit der Prothesen wird international mit ca 10-15 Jahren angegeben [6, 7]. Hiernach sind die Prothesen zum großen Teil bereits aufgrund von Komplikationen gewechselt oder explantiert worden. Eine Indikation zum Wechsel einer funktionstüchtigen Prothese besteht nicht. ◀

Autor: Dr. med. Tim A. Ludwig, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Urologie, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Tel.: 040-7410 53442, E-Mail: t.ludwig@uke.de

Literatur:

[1] Mandel P, et al. 2017. High chance of late recovery of urinary and erectile function

beyond 12 months after radical prostatectomy. Eur Urol 71:848-850.

[2] Van der Aa F, et al. 2013. The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. Eur Urol 63:681-689.

[3] Ludwig TA, et al. 2015. The ARTUS device: the first feasibility study in human cadavers. Can J Urol 22:8100-8104.

[4] Ahyai SA, et al. 2016. Outcomes of single- vs double-cuff artificial urinary sphincter insertion in low- and high-risk profile male patients with severe stress urinary incontinence. BJU Int 118:625-632.

[5] Hajivassiliou CA, 1999. A review of the complications and results of implantation of the AMS artificial urinary sphincter. Eur Urol 35:36-44.

[6] Elliott DS and Barrett DM, 1998. Mayo Clinic long-term analysis of the functional durability of the AMS 800 artificial urinary sphincter: a review of 323 cases. J Urol 159:1206-1208.

[7] Linder BJ, et al. 2015. Long-term outcomes following artificial urinary sphincter placement: an analysis of 1082 cases at Mayo Clinic. Urology 86:602-607.

Kontroversen in der Prolaps-Chirurgie Sollte man weiterhin Netze zur Prolaps-Korrektur implantieren? Lassen sich Drangsymptome operativ beheben?

Rezidivierende Harnwegsinfekte und Drangsymptome sind ein extrem häufiges Krankheitsbild in der urologischen Praxis. Schaut der Urologe genauer hin, statt eine bloße symptomatische antibiotische Therapie oder ein Anticholinergikum zu verordnen, findet sich häufig ein Vaginalprolaps als Ursache dieser Zustände. Statistisch gesehen erleidet jede 8. Frau in ihrem Leben einen Deszensus. Gerade ältere Patientinnen pendeln vom Gynäkologen zum Urologen und zurück. Sie werden häufig lediglich mit einem Pessar versorgt.

Ist Kolporrhaphie noch zeitgemäß?

Die vordere Kolporrhaphie war für über 150 Jahre quasi Standard wobei nach unserem Wissensstand nicht

ein einziger operativer Schritt dieser Prozedur wirklich ernsthaft standardisiert worden ist [1]. In den meisten chirurgischen Lehrbüchern wird keine sehr detaillierte Beschreibung gegeben und es gibt auch keine klar definierten internationalen Guidelines über das Vorgehen bei der Operation; zum Beispiel Billingham et al. beschreiben: „Die Aggressivität der Plikationsnähte und deren Länge hängen von der bevorzugten OP-Methode des operierenden Arztes ab“. Und heute sind die Rezidivraten der Operation noch genauso hoch wie vor einem Jahrhundert. Angaben über das Versagen der Operation zeigen eine weite Streubreite in der Literatur von unglaublichen 0% bis zu 92% [1].

Diese eigentlich sehr enttäuschende Variationsbreite der Ergebnisse der „altbewährten“ Operation, die als Standard bezeichnet wird,

ist ziemlich weit entfernt von medizinischer Wissenschaft. Altvordere „Säulenheilige“ werden nicht müde, eine richtige operative Technik einzufordern, neuerdings werden auf der ICS auch wieder Kurse zum Erlernen der vorderen Kolporrhaphie angeboten.

Kontroverse Diskussionen um Material, Produkte und Operationen

Nach den hinlänglich bekannten FDA-Warnungen aus 2011 hat es viele kontroverse Diskussionen um Material, Produkte und Operationen gegeben [1]. Mit der neuen Medizinprodukteverordnung hat die europäische Kommission noch einen draufgesetzt: Spätestens ab 2021 wird es für Hersteller von Meshes, die als Medizinprodukt der Klasse 3 in der höchsten Stufe klassi-

fiziert sind, schwer am Markt zu bestehen. Jedes einzelne Mesh muss einen Herkunftsnachweis erbringen und somit zurückverfolgbar sein und der Patient erhält per Gesetz verpflichtet einen Implantatausweis. Das CE-Zeichen zu bekommen wird erheblich schwieriger und anspruchsvoller als das bisherige FDA-Siegel. Erschwert wird die Prozedur für die Hersteller vor allem dadurch, dass die so genannten zertifizierenden Stellen nicht zuletzt durch den Brexit in ihrer Zahl deutlich eingeschränkt werden und auch deren Hürden und Auflagen gewaltig zunehmen werden. Die Veränderung des Verfahrens beruht auf den bisherigen Wildwuchs und ist vor allem aus Patientenperspektive sehr verständlich und nachvollziehbar, zumal eine konsequente Datenerhebung postoperativer Ergebnisse bisher nur sehr dürftig oder Industrie getriggert vorhanden ist. Ab 2021 wird die Situation nun gesetzlich geregelt und auch hier geht es nach dem Prinzip: patient related outcome measurement! Schließlich geht es ja immer um unsere Patienten.

Drangsymptomatik

Drangsymptome wie Urge, Pollakisurie und Nykturie sind bislang eine Domäne der Anticholinergika-Therapie und werden allgemein als nicht chirurgisch sanierbar angesehen. Dahinter steckt ein uneinheitliches Verständnis der Pathophysiologie des Beckenbodens, welches immer noch erhebliche Diskussionen zwischen verschiedenen Fachgruppen und auch Arbeitskreisen aufwirft. Unstrittig ist der exzellente Effekt der Botulinum-Toxin Injektionen bei der neurogenen hyperaktiven Harnblase. Viele der genannten Symptome werden aber auch durch Descensus-Zustände basierend auf einer Lockerheit des Gewebes oder der Bänder im klei-

nen Becken verursacht [2,4,5,6]. Häufiges Beispiel ist die Restharnbildung mit rezidivierenden Infekten bei einer Zystozele. Durch eine Korrektur bessern sich die Drangkomponente, die Blasenentleerung und das Fremdkörpergefühl signifikant. Seit vielen Jahren hat die Implantation eines suburethralen Bandes bei der Belastungsinkontinenz die konventionellen Operationen abgelöst und sich als internationaler Standard mit sehr guten Ergebnissen etabliert. Besonders auffällig ist die erhebliche Verbesserung bzw. Heilung der Symptome, die durch eine Lockerheit des Uterosakral-Ligaments im hinteren Kompartiment verursacht werden: Drang, Restharn, Pollakisurie, Defäkationsstörung, Stuhlinkontinenz, Dyspareunie, Schmerzen. Hierzu gibt es Studien mit guten Ergebnissen; auch Studien mit signifikanter Besserung der Symptome und damit der Lebensqualität [4,7,8].

Derzeitiger Konsens der Fachgesellschaften [3] ist: Der Gebrauch von synthetischen Materialien in der Descensus-Chirurgie sollte komplexen Fällen mit Rezidivprolapszuständen im gleichen Kompartiment vorbehalten sein. Die Anwendung der Meshes sollte erfahrenen Beckenboden-Chirurgen mit angemessener Erfahrung und entsprechendem Training vorbehalten bleiben, die in einem multidisziplinären besetzten Zentrum arbeiten. Die Patienten sollten adäquat informiert werden über die potentiellen Heilungsraten und Komplikationen der Mesh-Chirurgie im Vergleich mit den konventionellen Alternativen. Patienten müssen in den Entscheidungsprozess einbezogen werden. Aus ethischer Sicht muss angesichts der neuen Möglichkeiten der Symptomheilung [4,7,8] künftig diese Symptomheilung primäres Behandlungsziel und auch Studienziel sein. Dies bedeutet, dass alle chirurgischen Methoden, die zur Prolaps-

korrektur eingesetzt werden, diesbezüglich analysiert werden müssen. So gelingt es mit den von P. Petros inaugurierten Methoden einer vaginalen bandgestützten Beckenbodenchirurgie u.a. Symptome der Stuhlinkontinenz in 65-88% zu heilen [7,8], während die laparoskopische Promontofixation die Rate an Stuhlinkontinenz von präoperativ 9% auf postoperativ 14% ansteigen lässt [9]. ◀

Autoren:

Dr. med. Alfons Gunnemann, Chefarzt der urologischen Klinik, Klinikum Lippe, Röntgenstraße 18, 32756 Detmold

Dr. med. B. Liedl, Chefarzt Zentrum für Rekonstruktive Urogenitalchirurgie, Urologische Klinik Planegg, Germeringer Strasse 32, 82152 München-Planegg.

Literatur:

- [1] Halpern-Elenskaia K, Umek W, Bodner-Adler DH, 2018. Anterior colporrhaphy: a standard operation? Systematic review of the technical aspects of a common procedure in randomized controlled trials. *Int Urogynecol J* 29:781-788.
- [2] Petros P, Liedl B, et Gold D, 2018. Should surgeons continue to implant mesh sheets behind the vagina? *Internat Urogynecol J* 29: 777-779.
- [3] Consensus statement of the European Urology Association and the European Urogynecological Association on the use of implanted materials for treating pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence (2017). *Eur Urol* 72:424-431.
- [4] Goeschen K, 2015. Posterior fornix syndrome: comparison of original (2004) and modified (2015) post-PIVS anatomic and symptomatic results - a personal journey. *Pelviperrineology* 34:85-91; <http://www.pelviperrineology.org/march-2015/pdf/pelviperrineology-march-2015-hd.pdf>
- [5] Gunnemann A, Liedl B, Goeschen K, 2017. 25 years of integral theory by Petros. What remains and what's next? *Urologe A*. doi: 10.1007/s00120-017-0521-2
- [6] Liedl B, Inoue H, Sekiguchi Y, et al. 2018. Update of the integral theory and system for management of pelvic floor dysfunction in females. *Eur Urol Suppl* 17:100-108.
- [7] Liedl B, Goeschen K, Durner L, 2017. Current treatment of pelvic organ prolapse correlated with chronic pelvic pain, bladder and bowel dysfunction. *Curr Opin Urol* 27:274-281.
- [8] Liedl B, Inoue H, Sekiguchi Y, et al. 2017. Is overactive bladder in the female surgically curable by ligament repair? *Cent Eur J Urol* 70:53-59
- [9] Claerhout F, DeRidder D, Roovers JP, et al. 2009. Medium-term anatomic and functional results of laparoscopic sacrocolpopexy beyond the learning curve. *Eur Urol* 55: 1459-1468.



Dr. med.
Alfons Gunnemann
Klinikum Lippe
(Detmold)



Dr. med. B. Liedl
Zentrum für
Rekonstruktive
Urogenitalchirurgie,
Urologische Klinik
(München-Planegg)

Interstitielle Cystitis / Blasenschmerzsyndrom

Das Blasenschmerzsyndrom (PBS; pain bladder syndrome) ist der Überbegriff für mehrere mit der Harnblase im Zusammenhang stehende Schmerzsyndrome unbekannter Ätiologie. Auch Interstitielle Zystitis (IC), die durch chronische Entzündung mit Glomerulationen oder Hunner-Ulzera bei Hydrodistension gekennzeichnet ist, wird als Subtyp des PBS betrachtet (PBS/IC). Das Krankheitsbild „Chronische Entzündung der Blasenwand“ ist bis heute relativ unbekannt und schwer zu diagnostizieren. Nachdem die Patienten oft mehrere Ärzte unterschiedlicher Fachgebiete aufgesucht haben, wird die Diagnose in 99 % der Fälle dann vom Urologen gestellt.

Die Ursachen der IC sind vielschichtig und bis heute nicht vollständig geklärt. Ständiger starker Harndrang, häufiges Wasserlassen begleitet von heftigen Schmerzen im Unterleib sind für die Erkrankung typisch. Definitionsgemäß ist IC nicht bakteriell bedingt. Neun von zehn Patienten sind Frauen.

Der Drang zur Toilette beherrscht den Alltag. Die Betroffenen müssen am Tag oft 30 Mal und häufiger zur Toilette. Doch die Erleichterung hält nur kurze Zeit an. Sie leiden unter heftigsten Schmerzen, die in den Darm, den Beckenboden, das Genitale und den ganzen Unterleib ausstrahlen können. Die Nachtruhe ist durch den imperativen Harndrang erheblich gestört. Das funktionelle Blasenvolumen ist deutlich kleiner als das anatomische Organvolumen.

Der neuropathische Schmerz wird als scharf, spitz und stechend beschrieben. Die chronische Schmerzerkrankung treibe viele Patienten in eine Depression. Manchmal müsse die Blase sogar ganz oder teilweise herausoperiert werden. Nach Expertenmeinung be-

ginnt die Erkrankung meist in einem Alter von 40 bis 45 Jahren.

In der Pathogenese der IC spielt die Schleimhaut der Harnblase offenbar eine wichtige Rolle. Es finden sich in der Blasenwand veränderte und entzündete Zwischenräume. Man nimmt an, dass die schützende Glykosaminoglykan-(GAG)-Schicht auf dem Urothel defekt ist. So können toxische und allergene Stoffe aus dem Harn mit der Blasenwand direkt in Kontakt kommen und chronische Entzündungsprozesse auslösen. Die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen sowie eine neurovegetative Dysbalance scheinen die Entzündungsprozesse in Gang zu halten.

Therapiekonzepte

Die zwei wichtigen Säulen der klassischen IC-Therapie sind die Schmerztherapie und die intravesikale symptomatische Blaseninstillation mit Medikamenten zum Aufbau der defekten GAG-Blasenschicht: Chondroitinsulfat + Hyaluronan kombiniert (Handelsname: Instillamed®), Chondroitinsulfat (Handelsnamen: Gepan-Instill®, Uropohl®) Hyaluronan (Handelsname: Cystitstat®). Die Behandlungskonzepte werden ergänzt durch reizdämpfende Arzneimittel und Therapien wie z.B. Beckenbodengymnastik, Entspannungsübungen oder auch Psychotherapie.

Seit Oktober 2017 ist der Wirkstoff Pentosanpolysulfat (PPS, Handelsname: elmiron®) zur oralen Anwendung zugelassen. Damit steht den Betroffenen erstmals ein Medikament zur Verfügung, das von den Krankenkassen bezahlt wird. PPS, eine Heparin-ähnliche hydrophile Substanz, soll aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den körpereigenen GAG die geschädigte Blasenwandschicht kontinuierlich und langanhaltend wiederaufbauen.

Multimodales individualisiertes Therapiekonzept bei interstitieller Zystitis/Blasenschmerzsyndrom

Multimodale Therapien, u.a. medikamentöse Therapien, Blaseninstillationen und Schmerztherapie, können lediglich ein Fortschreiten der Erkrankung aufhalten und Symptome lindern. In einer Studie verbesserte ein individualisiertes, an die Beschwerden angepasstes Regime die Ansprechrate auf die empfohlenen Therapien. Ferner wurde eine multimodale Behandlungsstrategie bei 93 Patienten geprüft. Die bereits publizierte prospektive Studie richtete sich am klinischen Phänotyp, UPOINT (urinary, psychosocial, organ-specific, infection, neurologic and/or extrapelvic/systemic pain, and tenderness of pelvic floor) genannt, aus. Mithilfe des individualisierten Therapieansatzes auf Basis der UPOINT-Klassifikation besserten sich die Symptome bei etwa der Hälfte der Patienten signifikant [1].

Bei den Patienten wurden einzelne Symptome gezielt behandelt; beispielsweise Miktionsbeschwerden mit Antimuskarinika, Pyridium und Blasenretraining, neurologische Symptome mit Amitriptylin, Gabapentinoide usw. Sie berichteten einen Mittelwert der vier UPOINT-Domänen mit folgender Verteilung: Die Miktien betreffend 100%, psychosozial 31,2%, organ-spezifisch 97,8%, Infektion 45,2%, neurogen oder systemisch 39,8% und Schmerzhaftigkeit bzw. Druckempfindlichkeit des Beckenbodens 55,4% [1].

Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche Interstitial Cystitis Symptoms Index (ICSI)-Score bei 13,2. Die durchschnittliche Abnahme während der Behandlung betrug 3,4 Punkte. Eine deutliche klinische Verbesse-

Multimodale Therapien u.a. medikamentöse Therapien, Blaseninstillationen und Schmerztherapie können auch bei vorbehandelten Patienten mit therapierefraktären Symptomen ein Fortschreiten der Krankheit verhindern und Symptome lindern.

rung (>50 % Abnahme im ICSI-Score) wurde bei 26,9 % der Patienten beobachtet; bei 47,2 % kam es zu einer signifikanten Verbesserung (>30 % Abnahme im ICSI) gegenüber dem Studienbeginn. Drei Therapiemodalitäten waren mit unbefriedigendem Ergebnis verbunden: Dimethylsulfoxid, intravesikales Glykosaminoglykan und Anticholinergika. Die Autoren der Studie betonen, dass das individualisierte Programm auch bei vorbehandelten Patienten mit therapieresistenten Symptomen akzeptable Verbesserungsraten erzielen kann [1].

BK-Polyomavirus im Urin bei Patienten mit Blasenschmerzsyndrom/ Interstitieller Zystitis

In einer weiteren Studie wurde die Hypothese überprüft, wonach das BK-Virus in der Pathophysiologie des PBS/IC und der Prognose für Betroffene möglicherweise eine Rolle spielt [2].

Fünfzehn Patienten (darunter acht Männer) mit unterschiedlichen Schweregraden einer PBS/IC wurden in die Studie aufgenommen. Die Blasenschmerzen in der Füllungsphase und Schmerzlinderung nach der Blasenentleerung bestanden in den meisten Fällen bereits länger als fünf Jahre. Bei elf der 15 Patienten ließen sich positive Titer des BK-Virus nachweisen. Eine Zystoskopie und Hydrodistension konnte nur bei neun BK-Virus-positiven und den vier BK-Virus-negativen PBS/IC-Patienten durchgeführt werden. Ulzerationen und Glomerulationen waren bei allen neun BK-Virus-positiven, aber nur bei einem BK-Virus-negativen Patienten vorhanden [2].

Eine Reihe von Behandlungsstrategien wurde mit wechselnden Erfolgen angewandt. Zwei Patienten erhielten intravenös Cidofovir – allerdings ohne Linderung der Symptome. Drei Patienten, bei denen die höchsten viralen Titer gemessen

wurden, unterzogen sich letztlich einer Zystektomie.

Die Ergebnisse dieser Studie bekräftigen einen Zusammenhang des BK-Virus mit der Pathophysiologie des Blasenschmerzsyndroms/ Interstitielle Zystitis. Bei erhöhten viralen Titern im Urin ließen sich neue Therapieansätze wie längere Chinolon-Behandlung und/oder intravesikale Cidofovir-Instillationen ins Auge fassen. Allerdings hat sich beides gegen das BK-Virus bislang erst in vitro als wirksam erwiesen.

Vergleich der Blasen- und Schmerzsymptome bei IC/BPS und CP/CPPS

Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS) betrifft überwiegend Frauen. Bei Männern mit ähnlichen Symptomen im urogenitalen Bereich wird meistens das chronische Prostatitis/chronisches Beckenschmerzsyndrom (CP/CPPS) in Betracht gezogen. Erkenntnisse weisen jedoch darauf hin, dass auch bei Männern häufiger ein IC/BPS vorliegt. So wurden bei den Teilnehmern der Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP)-Kohorte die Baseline-Symptome bei Männern und Frauen direkt verglichen [3].

Das MAPP Research Network ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, in der urologische, chronische Beckenschmerzserkrankungen fachübergreifend erforscht werden. Zur Rekrutierung mussten Patientinnen und Patienten mit IC/BPS wie auch Männer mit CP/CPPS im letzten halben Jahr während dreier Monate die meiste Zeit typische Symptome gehabt haben.

Anhand der Lickert-Schmerzskala wurden bei Frauen und Männern vergleichbar hohe Schmerz-Scores ermittelt. Den höchsten Leidensdruck bei Frauen (58 %) verursachten Schmerzen im Bereich der Scham und der Blase, bei Männern waren es 34 %. Die Angaben zu den unangenehmsten Symptomen waren bei Männern

stärker diversifiziert. An zweiter Stelle (23 %) rangierten perineale Symptome. Blasen-orientierte Speichersymptome wie Drang, Miktionshäufigkeit und Nykturie wurden vermehrt von Frauen berichtet. Nur schwacher Harnstrahl und Pressen, um die Blase zu entleeren, traten bei Männern ebenfalls in den Vordergrund.

Bei beiden Geschlechtern treten ähnlich hohe Schmerzintensitäten auf. Blasensymptome wie Drang, suprapubische Schmerzen, kommen bei Frauen öfter vor.

Aufgrund ihres sich weitgehend überlagernden Symptomprofils lassen sich IC/BPS und CP/CPPS als ein urologisches chronisches Beckenschmerzsyndrom (UCPPS) auffassen. Zahlreiche Übereinstimmungen zwischen UCPPS bei Frauen und Männern können als Beweis dafür interpretiert werden, dass die Symptome bei zahlreichen Männern mit UCPPS die Kriterien des IC/BPS erfüllen, zumal keine klaren Kriterien existieren, anhand derer zwischen IC/BPS und CP/CPPS unterschieden werden kann.

Erste Leitlinie und zertifizierte Behandlungszentren

Mit der ersten S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystis (IC/BPS) ist es endlich gelungen Standards für Diagnostik und Therapie der seltenen Krankheit zu schaffen. IC ist und bleibt eine chronische Erkrankung, die sowohl für die Patienten als auch für den behandelnden Arzt schwierig und oft unbefriedigend verläuft. Daher ist eine Therapie dieser Patienten in zertifizierten Behandlungszentren anzustreben.

Red. ◀

Die interdisziplinäre S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystis richtet sich vor allem an Ärzte und Behandler der Fachrichtungen Urologie, Gynäkologie, Allgemeinmedizin, Schmerztherapie und Physiotherapie.

Zertifizierte Behandlungszentren:

- Kontinenz- und Beckenbodenzentrum am Schwarzwald-Baar-Klinikum
- Marien Hospital Herne
- Städtisches Klinikum Lüneburg

Quellen:

- [1] Nickel JC, et al. 2014. Phenotype-directed management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 84:175-179.
- [2] Van der Aa F, Beckley I, de Ridder D, 2014. Polyomavirus BK - a potential new therapeutic target for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. *Med Hypothes* 83:317-320.
- [3] Clemens JQ, et al. 2015. Comparison of baseline urological symptoms in men and women in the MAPP research cohort. *J Urol* 193: 1554-1558.

Hydrodistension der Harnblase bei Patienten mit Blasenschmerzsyndrom

Bei Patienten mit Blasenschmerzsyndrom wird häufig mit diagnostischer und therapeutischer Absicht eine Hydrodistension der Harnblase vorgenommen. Unter der Prozedur wurde bei einigen Patienten ein ausgeprägter Anstieg des Blutdrucks und der Pulsrate beobachtet. Diesbezüglich sollte ermittelt werden, ob autonome Reaktionen während der Hydrodistension der Harnblase nur bei Patienten mit einem Blasenschmerzsyndrom auftreten, das endoskopisch typische Merkmale von interstitieller Zystitis mit und ohne Glomerulationen und/oder Hunner-Ulkus aufweist, oder ob das auch bei Patienten ohne endoskopische Befunde der Fall ist.

In die Studie wurden 50 aufeinander folgende Patienten aufgenommen, die die Kriterien der International Society for Study of BPS (bladder pain syndrome) erfüllten. Die Hydrodistension der Harnblase wurde unter Vollnarkose vorgenommen. Herzfrequenz wie auch systolischer und diastolischer Blutdruck wurden nach Einleitung der Narkose und

am Ende der Füllungsphase bestimmt. Die Patienten wurden in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne typische endoskopische Befunde aufgeteilt.

Zwischen den beiden Gruppen bestanden bezüglich demographischer Daten, Symptomen, Schmerzintensität, Komorbidität, vorausgegangener Operationen, urodynamischer Variablen, anästhetischer Blasenkapazität und histologischer Befunde keine signifikanten Unterschiede.

Die hämodynamischen Reaktionen auf die Hydrodistension der Harnblase unterschieden sich zwischen den Patienten mit und ohne endoskopische Befunde signifikant. Bei letzteren Patienten wurden verminderte Werte bei der Herzfrequenz sowie dem systolischen und diastolischen Blutdruck registriert, wohingegen diese Parameter bei Patienten mit endoskopischen Befunden unter der Hydrodistension signifikant anstiegen (12 ± 11 Herzschläge pro Minute, 25 ± 19 bzw. 21 ± 12 mmHg). Bei Patienten ohne endoskopischen Befund, wurde nur eine geringfügige Abnahme bei den hämodynamischen Parametern festgestellt.

Bei Patienten mit Blasenschmerzsyndrom und endoskopischen Merkmalen interstitieller Zystitis kommt es unter Hydrodistension der Harnblase zu beschleunigtem Puls und Blutdruckanstieg. Der Unterschied zu Patienten ohne endoskopische Merkmale in Verbindung mit interstitieller Zystitis bei Pulsrate und Blutdruckabfall spricht für eine Rolle des autonomen Nervensystems bei der Ausbildung von Blasenläsionen oder möglicherweise auch in der Pathogenese der Krankheit. Auch der Abfall hämodynamischer Parameter bei Patienten ohne endoskopische Befunde lässt auf die Erzeugung parasymphatischer Reaktionen auf die Blasendistension schließen.

Es wird spekuliert, dass es sich um zwei unterschiedliche Krankheiten handeln könnte, die verschiedene Pathophysiologien aufweisen. Möglicherweise handelt es sich aber um eine Krankheit, die in verschiedenen Zeitfenstern untersucht wird.

Red. ◀

Stav K, Lang E, Fanus Z, Leibovici D. 2012. Autonomic response during bladder hydrodistension in patients with bladder pain syndrome. J Urol 188:117-121.

Eingeschränktes endogenes Schmerzkontrollsystem bei IC-Patienten

Bei gesunden Personen hemmen schmerzhaft stimulierte Körperteile das Schmerzempfinden an anderer Stelle. Bekannt ist das Phänomen als konditionierte Schmerzmodulation, die mit endogenen Schmerzkontrollsystemen in Verbindung steht. Die inhibierende Wirkung dieses Systems ist bei einer Reihe chronischer Schmerzsyndrome eingeschränkt.

Bei Patienten mit IC/BPS wurden unterschiedliche Effekte der konditionierten Schmerzmodulation ermittelt und ein Bezug zu anderen chronischen Schmerzsyndromen wie Fibromyalgie und Reizdarmsyndrom festgestellt. Das gleichermaßen eingeschränkte endogene Schmerzkontrollsystem lässt davon ausgehen, dass IC/BPS-Patienten auch auf die Therapi-

en der anderen Schmerzsyndrome ansprechen könnten.

In einer Untersuchung bei 14 Patientinnen mit IC/BPS und 14 Kontrollprobandinnen wurden psychophysische Tests mit Hitzeschmerz am Unterschenkel, Unterarm-Ischämie und Eintauchen der Hand in Eiswasser durchgeführt. Zur Ermittlung des Effekts der konditionierten Schmerzmodulation tauchte die Testperson die linke Hand in Eiswasser (konditionierender Stimulus), und gleichzeitig wurde auf die Haut des rechten Unterschenkels ein Hitzeschmerz ausgeübt (Teststimulus).

Bei den Baseline-Schmerzmessungen waren die IC/BPS-Patienten hypersensitiv für Schmerzen bei der Blasenentleerung. Zudem waren sie weniger

schmerz tolerant beim Eiswasser-Test und dem Unterarm-Ischämie-Test als die Kontrollen. Bemerkenswerterweise bestanden bei den Hitzeschmerzmessungen keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Bei den Kontrollen führte die Konditionierung mit Eiswasser im Vergleich zu der mit temperiertem Wasser zu einer signifikanten Erhöhung der Hitzeschmerz tolerierung. Im Gegensatz dazu sank bei den IC/BPS-Patienten die Hitzeschmerz toleranz bei Konditionierung mit Eiswasser im Vergleich zu der mit temperiertem Wasser.

Red. ◀

Ness TJ, Lloyd K, Fillingim RB. 2014. An endogenous pain control system is altered in subjects with interstitial cystitis. J Urol 191:364-370.

ANZEIGE

Testosteronausgleich erhält Muskelkraft und Muskelpower bei alternden Männern mit Typ-2-Diabetes (T2D)

Bei alternden Männern mit T2D und erniedrigtem BioT wirkten 24 Wochen Testosteronausgleich vs. Placebo mechanischen Krafteinbußen des Knieextensors signifikant entgegen. Die Gehgeschwindigkeit als physischer Gradmesser wurde indes nicht beeinflusst. Im Placebo-Arm, verminderte sich die Muskelmasse und die Knie-Extensor-Kraft verschlechterte sich. Mit TRT lässt sich unter Umständen das Risiko vermindern, Sarkopenie zu entwickeln. Das ermöglicht eine längere unabhängige Lebensführung und verkürzte Rehabilitationszeiten.

Der im Alter fortschreitende Verlust an Muskelmasse sowie eine reduzierte mechanische und physische Muskelfunktion sind bei Vorliegen eines T2D deutlich verstärkt ausgeprägt und bergen eine Reihe erhöhter gesundheitlicher Risiken. Diesbezüglich hatte eine longitudinale Studie bei alternden Patienten mit T2D einen ~50%ig beschleunigten Abfall der Knie-Extensor-Kraft im Vergleich zu altersgleichen Personen ohne T2D ermittelt (Park et al., Diabetes Care 30:1507, 2007). Die sich bei Männern mit zunehmendem Alter einstellenden Verluste an Muskelmasse und funktionellen Einbußen der Muskulatur wurden verschiedentlich zumindest teilweise auf eine damit einhergehende Abnahme der Konzentrationen an bioverfügbarem Testosteron (BioT) und freiem Testosteron zurückgeführt. Das betrifft Diabetiker mit einem erhöhten Anteil hypogonadaler Männer in besonderem Maße. In einer Placebo-kontrollierten Studie zur Testosteron-Ersatz-Therapie (TRT) bei alternden Männern mit T2D und erniedrigtem Spiegel an BioT sollte ermittelt werden, ob sich mit TRT neben der Erhöhung an Muskelmasse auch die mechanische und physische Leistungsfähigkeit der Beinmuskulatur verbessern lässt.

Zur Ermittlung der mechanischen Muskelfunktion diente isokinetische Dynamometrie: Maximale isometrische Kontraktion (MVC) des Knieextensors, mittlere Krafteinwirkung von 0-100 ms (RFD100) und dynamisches Kraftmaximum bei 180°/s (Dyn180). Die physische Funktion wurde anhand der Gehgeschwindigkeit beurteilt. Als primäres Ergebnis der exploratorischen Studie wurde die isometrische Muskelkraft (MCV) gewertet. Sekundär wurden weitere mechanische Funktionen, die Gehgeschwindigkeit und morphometrische Parameter analysiert.

An der 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-

kontrollierten Prüfung beteiligten sich 43 diabetische Patienten im Alter zwischen 50 und 70 Jahren mit einem BioT-Spiegel <7,3 nmol/l. Sie erhielten entweder Testosteron-Gel (n=22) oder Placebo (n=21). Von ihnen absolvierten 39 den projektierten Studienablauf vollständig.

Bei den Männern mit Testosteron-Behandlung verbesserte sich im Gegensatz zu den Männern in der Placebo-Gruppe das Muskel-Fett-Verhältnis im Körper insgesamt und in den Beinen signifikant (Zunahme an fettfreier Körpersubstanz 1,9 kg, $p=0,001$ bzw. 0,5 kg, $p<0,001$). Im Gegenzug verringerte sich die Fett-

masse unter der Testosteron-Behandlung (1,3 kg, $p=0,009$ bzw. 0,7 kg, $p=0,025$).

Die Extensionskraft im Knie (MVC, RFD100 und Dyn180) erhöhte sich unter der Testosteronbehandlung signifikant (Abb.). Bei den Männern der TRT-Gruppe blieb die mechanische Knieextensor-Funktion in Form der isometrischen Kraft (MVC), dynamischen Kraft (Dyn180) und Explosivkraft (RFD100) nach der Behandlung erhalten. Nach 24-wöchiger Placebo-Anwendung erniedrigten sich RFD100 und Dyn180 ($p<0,05$) und MVC trendmäßig ($p=0,079$). Keine Veränderungen bezüglich Beinmuskel-Qualität (an fettfreier Beinmasse normalisierte MVC), Bein-Extensionspower, normaler und maximaler Gehgeschwindigkeit sowie körperlicher Aktivität wurden nach der Behandlung innerhalb und zwischen beiden Gruppen festgestellt.

Trotz des erstaunlichen Erhalts der mechanischen Knie-Extensor-Funktion nach TRT, führte das nicht zur Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit in Form einer erhöhten Gehgeschwindigkeit. Das könnte durch die relativ hohe Gehgeschwindigkeit der nicht mobilitätseingeschränkten Teilnehmer zu Baseline begründet sein.

Red. ◀

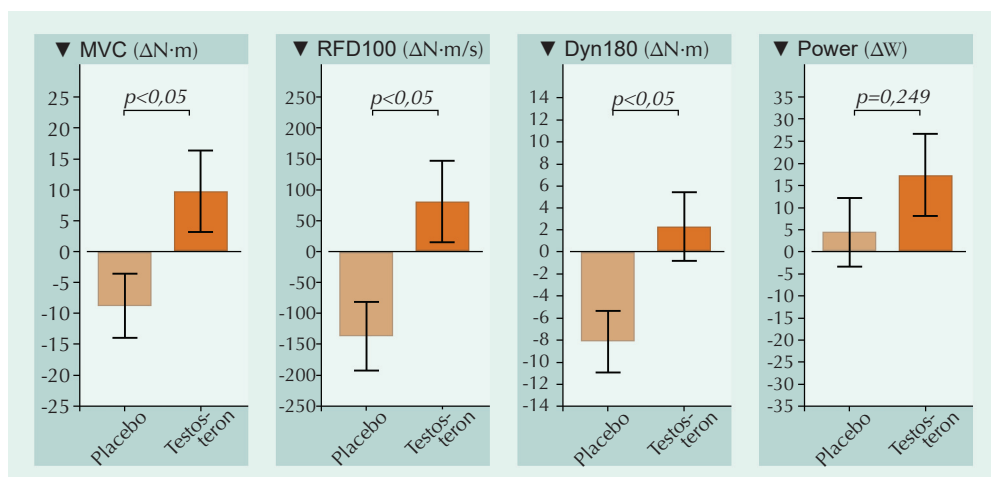


Abb.: Differenzen (Δ) der mechanischen Knieextensor-Funktionswerte zu Baseline und nach 24-wöchiger Behandlung mit Testosteron oder Placebo-Gabe. MVC = Maximale isometrische Kontraktion, RFD100 = mittlere Krafteinwirkung von 0-100 ms, Dyn180 = dynamisches Kraftmaximum bei 180°/s, Power = Kraft x Geschwindigkeit.

Magnussen LV, Hvid LG, Hermann AP, et al. 2017. Testosterone therapy preserves muscle strength and power in aging men with type 2 diabetes—a randomized controlled trial. Andrology 5:946-953.

Biochemische und klinische Entsprechungen eines Hypogonadismus bei Typ-2-Diabetikern

Bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden niedrige Testosteronspiegel in einer Reihe von Untersuchungen übereinstimmend mit dem Alter, erhöhtem Body Mass Index (BMI), erweitertem Bauchumfang, Hypertriglyceridämie und Insulinresistenz in Zusammenhang gebracht. Weniger umfangreich ist die diesbezügliche Datenlage für die Ausbildung eines Hypogonadismus-Syndroms infolge der klinischen Symptomatik eines Testosteron-Defizits. Kaum beachtet wurde bisher die Verbindung eines Hypogonadismus-Syndroms mit den chronischen Folgeschäden des Diabetes. In der aktuellen Studie wurden klinische und biochemische Faktoren ermittelt, die mit niedrigen Serum-Testosteronspiegeln und Hypogonadismus bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung stehen. Insbesondere sollte das Verhältnis der endokrinen Aberrationen mit chronischen Komplikationen des Diabetes bestimmt werden.

In der Querschnittsstudie wurden Korrelationen verschiedener klinischer und biochemischer Variablen wie auch chronischer mikro- und makrovaskulärer diabetischer Komplikationen mit Hypogonadismus analysiert. Die Diagnose einer chronischen Nierenkrankheit basierte auf zweifach errechneter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) niedriger als 60 ml/min/1,73 m². Eine abnormale Leberfunktion lag vor, wenn die Alanin-Aminotransferase und/oder die Aspartat-Aminotransferase und/oder die γ -Glutamyltransferase bei zwei Bestimmungen um das $\geq 1,5$ -fache über der Obergrenze des Referenzbereichs lagen.

Das Studienkollektiv umfasste 267 aufeinander folgende männliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 an der tertiären Universitäts-

Tabelle: Klinische und biochemische Variablen in Verbindung mit Hypogonadismus (TT $\leq 10,4$ nmol/l) in multivariater logistischer Regressionsanalyse

Variable	OR	KI 95%	p-Wert
Alter >60 Jahre	3,58	1,48–8,69	0,005
BMI >27 kg/m ²	2,85	1,14–7,11	0,025
Hypertriglyceridämie	2,16	1,05–4,41	0,035
eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	2,51	1,19–5,29	0,015
Abnormale Leberfunktion	3,57	1,48–8,60	0,005

OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

tätsklinik in Salamanca, Spanien. Je nach Definition des Gesamttestosteron (TT)-Cutoffs mit 10,4 nmol/l oder 8 nmol/l waren 46 Patienten (17,2%) bzw. 31 Patienten (11,6%) hypogonadal.

Das Alter korrelierte invers mit den Spiegeln an Gesamttestosteron, freiem Testosteron und bioverfügbarem Testosteron. Sowohl das Gesamt- als auch das freie Testosteron nahmen bei Diabetikern mit zunehmendem Alter sukzessive ab (Abb.).

Das Gesamttestosteron, das freie Testosteron und das bioverfügbare Testosteron korrelierten positiv mit der eGFR. Bei Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² wurden signifikant niedrigere Spiegel an Gesamt-, freiem und bioverfügbarem Testosteron bestimmt als bei den Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² ($13,1 \pm 6,2$ vs. $15,6 \pm 6,2$ nmol/l, $p=0,007$; 256 ± 142 vs. 308 ± 135 pmol/l, $p=0,024$ bzw. $6,0 \pm 3,3$ vs. $7,6 \pm 3,5$ nmol/l, $p=0,004$).

Unter Diabetikern mit Hypogonadismus (TT $\leq 10,4$ nmol/l) und schwerem Hypogonadismus (TT ≤ 8 nmol/l) waren Patienten mit niedriger eGFR (<60 ml/min/1,73 m²) häufiger als bei einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²: 30,8% vs. 12,9%, $p=0,002$ bzw. 24,6% vs. 7,4%, $p=0,001$. Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² waren bei hypogonadalen Männern signifikant häufiger (43,5% vs. 20,4%, $p=0,002$). Gleiches galt für Männer mit schwerem Hypogonadismus (51,6% vs. 20,8%, $p=0,001$).

In multivariater Regressionsanalyse standen ein Alter >60 Jahre, ein BMI >27 kg/m², Hypertriglyceridämie, abnormale Leberfunktionstests und eine eGFR <60 ml/min/1,73 m² mit Hypogonadismus unabhängig im Zusammenhang (Tab.). Red. ◀

Bei Männern mit Typ-2-Diabetes sind chronische Nierenkrankheit und Leberfunktionsstörungen unabhängig mit Hypogonadismus assoziiert. Neben diesen klinischen Korrelaten bestätigten sich in dem Patientenkreis auch Zusammenhänge zwischen dem Alter, dem BMI sowie Hypertriglyceridämie und Hypogonadismus.

Als Ursache der Korrelate werden Störungen auf der hypothalamisch-hypophysären Achse bei vorwiegend hypogonadotropem Hypogonadismus in Betracht gezogen.

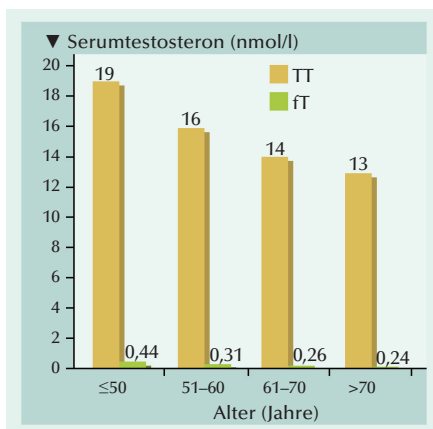


Abb.: Abfall der Spiegel des Gesamttestosterons (TT) und des errechneten freien Testosterons (fT) mit dem Altern bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2

Herrero A, Marcos M, Galindo P, et al. 2018. Clinical and biochemical correlates of male hypogonadism in type 2 diabetes. *Andrology* 6:58-63.

Bei dialysepflichtigen Männern ist niedriges Serum-Testosteron mit negativen klinischen Ergebnissen assoziiert

Bei männlichen Hämodialyse-Patienten standen niedrige Spiegel an Gesamttestosteron mit höheren Raten an infektionsbezogener Hospitalisation und Gesamtmortalität im Zusammenhang [1].

Männliche Peritonealdialyse-Patienten wiesen weit überwiegend normale Testosteronspiegel auf. Im Gegensatz dazu lag der Testosteronspiegel bei ca. 40% der Hämodialyse-Patienten im insuffizienten Bereich [2].

Männer mit terminaler Niereninsuffizienz weisen zu einem Großteil erheblich erniedrigte Testosteronspiegel auf. Diese stehen vielfach mit Infektionskrankheiten und erhöhter Mortalität im Zusammenhang. Diesbezüglich wurden in kleineren monozentrischen Untersuchungen bei männlichen Dialyse-Patienten mit niedrigem Serum-Testosteron erhöhte Sterberaten nachgewiesen. Als eine Ursache hierfür gilt das Infektionsrisiko für Dialyse-Patienten infolge Supprimierung des Immunsystems und verminderter antibakterieller Aktivität bei Testosteronmangel. Der Einfluss eines Testosteronmangels auf klinische Ergebnisse bei Hämodialyse-Patienten sollte in einer großangelegten, multizentrischen Studie mit dem Schwerpunkt infektionsbedingte Hospitalisation evaluiert werden [1]. Eine weitere Arbeit befasste sich mit der Frage, ob bzw. inwieweit Testosteronmangel bei Dialyse-Patienten durch die Wahl des Nierenersatzverfahrens (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) beeinflusst wird [2].

Für die multiinstitutionelle, prospektive Kohortenstudie wurden 902 männliche Hämodialyse-Patienten rekrutiert. Ausschlusskriterien waren akute gastrointestinale Blutungen, Leberfunktionsstörungen und schwere Herzkrankheiten. Auf der Basis von Tertilen der Serum-Testosteronspiegel erfolgte die Einteilung der Männer in drei Gruppen [1].

Infektionsbedingte Hospitalisierung bei Testosteronmangel

Während eines Follow-up von median 24,7 Monaten ereigneten sich insgesamt 116 Infektionen mit der Notwendigkeit zur Hospitalisation (47 Atemweg-, 34 Magen-Darm-, 4 Zysten-, 3 Gefäßzugangs- und 28 andere Infektionen). Dabei war die

Hospitalisierungsrate mit Testosteronspiegeln signifikant assoziiert. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ergab für Patienten der unteren Testosteron-Tertile eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate (Abb.).

Testosteronmangel und Gesamtmortalität

Während des Studienzeitraums verstarben 123 Männer (13,6%). Als Ursachen wurden kardiovaskuläre Krankheiten (n=59), Infektionen (n=22), maligne Erkrankungen (n=21) und andere (n=21) registriert. Niedrige Testosteronspiegel standen signifikant mit einer höheren Mortalitätsrate im Zusammenhang ($p<0,01$).

Testosteronmangel und kardiovaskuläre Ereignisse

Im Studienzeitraum wurden 37 Fälle plötzlicher Tod, 74 Fälle akutes Koronarsyndrom, 27 Fälle Hirninfarkt und 13 Fälle Hirnblutung registriert. Von den insgesamt 151 kardiovaskulären Ereignissen entfielen 57 auf Männer in der unteren, 51 auf Männer in der mittleren und 43 auf Männer in der oberen Testosteron-Tertile. Daraus ergab sich sowohl in unkorrigierten als auch vollständig angepassten Modellen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Testosteronspiegeln vor Behandlungsbeginn und kardiovaskulären Ereignissen.

Infektionen und Mortalität bei älteren Patienten

Assoziationen zwischen Gesamtmortalität und infektionsbedingter Hospitalisierung mit niedrigem Serum-Testosteron waren altersabhängig. Niedriges Testosteron und Gesamtmortalität waren nur bei dialysepflichtigen Männern ≥ 70 Jahren signifikant korreliert. Die Interaktion zwischen niedrigem Testosteron und infektionsbedingter Hospitalisierung war erst bei älteren Teilnehmern zwischen 60 und ≤ 70 Jahren signifikant.

Vermehrt Testosteronmangel bei Hämodialyse [2]

Um bei männlichen Dialyse-Patienten den Einfluss der Art der Nierenersatztherapie auf die Ausbildung eines Testosterondefizits zu bestimmen, rekrutierte eine spanische Gruppe von Nephrologen Männer, die sich der Hämodialyse (n=43) oder der Peritonealdialyse (n=36) unterzogen. Bei 39,5% der Hämodialyse-Patienten wurden Testosteronspiegel < 3 ng/ml festgestellt. In der Kohorte der Peritonealdialyse-Patienten waren es nur 5,6%. *Red. ◀*

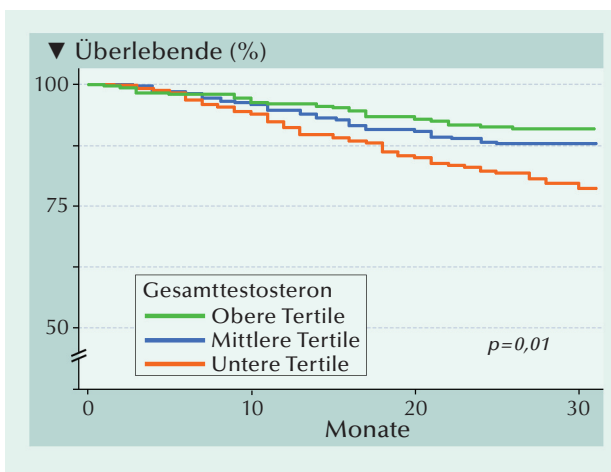


Abb.: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Hämodialyse-Patienten mit infektionsbedingter Hospitalisierung, gegliedert nach Tertilen des Gesamttestosteronspiegels [1].

[1] Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, et al. 2017. Associations between low serum testosterone and all-cause mortality and infection-related hospitalization in male hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Kidney Int Rep* 2:1160-1168.

[2] Cigarrán S, Coronel F, Florit E, et al. 2017. Testosterone deficiency in dialysis patients: differences according to the dialysis techniques. *Nefrologia* 7:526-530.

ANZEIGE

Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner

Kommunikation mit Patienten über moderne Medien

Frage:

Manche meiner Patienten möchten mit mir per E-Mail oder WhatsApp kommunizieren. Sie wollen mir auch schriftlich geben, dass sie mit einer unverschlüsselten Zusendung der E-Mails einverstanden sind. Benötige ich eine Einverständniserklärung und wenn ja, wie muss diese aussehen.

Antwort:

1) Auch wenn Sie die E-Mail-Adresse vom Patienten erhalten, ist doch eine Einwilligungserklärung mit Aufnahme des Verwendungszwecks erforderlich. Einwilligungstexte müssen individuell nach Vereinbarung mit den Patienten verfasst werden. Sie müssen aber bestimmte Eckpunkte enthalten, an denen Sie sich orientieren können. Dazu gehören:

- Name und Anschrift des Arztes,
- Name und Anschrift des Patienten,
- Einverständnis, dass per E-Mail (genaue Bezeichnung des Kommunikationsmittels) mit der Adresse (ge-

naue Bezeichnung) Folgendes vom Arzt kommuniziert werden kann: (genaue Bezeichnung, was mitgeteilt werden kann, z.B. Terminverwaltung, Befundberichte),

- Aufklärung, dass eine datensichere Kommunikation mit Verschlüsselungsprogramm erfolgt,
- die Einwilligungserklärung gilt bis zum jederzeit möglichen Widerruf, der in Schriftform dem Arzt zugehen muss,
- Ort, Datum,
- Unterschrift Patient.

Achten Sie darauf, dass Ihnen die Einwilligungserklärung im Original vorliegt.

2) Nach Art. 9 Abs. 1 Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) werden Gesundheitsdaten als besonders schutzwürdig eingestuft. Nach Art. 32 Abs. 1 a) DS-GVO ist beim E-Mail-Versand eine Verschlüsselung personenbezogener Daten, insbesondere von Gesundheitsdaten, erforderlich. Es handelt sich dabei nicht um dispositives Recht, d.h., der Patient kann nicht wirksam auf eine Verschlüsselung verzichten. Wenn Ihnen Ihr Patient das Einverständnis gibt, E-Mails z.B. mit Befundberichten zu senden, muss zwingend eine Verschlüsselung erfolgen. Ob der Patient in Kenntnis des Risikos einer unsicheren Internetkommunikation auf die Verschlüsselung verzichtet, ist unerheblich. Nach neuer Beurteilung reicht eine Transportverschlüsselung (SSL-Verschlüsselung) nicht mehr aus. Sie müssen also ein Verschlüsselungsprogramm haben, wonach die E-Mail beim Patienten verschlüsselt ankommt und er beispielsweise je nach Programm mit einem Passwort die E-Mail entschlüsselt.

Sind Kurse in Beckenbodengymnastik Heilbehandlung?

Frage:

Neben meiner Praxistätigkeit gebe ich Kurse mit dem Schwerpunkt Beckenbodengymnastik. Bisher habe ich dies steuerlich im Rahmen meiner Arztstätigkeit angegeben. Allerdings lese ich immer wieder, dass Unterricht gewerblich ist. In einem Artikel habe ich aber gelesen, dass Entspannungstherapie in Gruppen als Heilbehandlung zählt. Kann ich daraus schlussfolgern, dass ich mein Kursangebot als Beckenboden- und Rückentherapie in Gruppen so deklarieren kann, dass es als Heilbehandlung zählt und umsatzsteuerfrei ist?

Antwort:

Kurse (Gruppentherapie) können medizinrechtlich als Heilbehandlung eingestuft werden, aber auch steuerrechtlich. Nicht immer besteht hier eine übereinstimmende Bewertung. Es kommt also darauf an, ob die Beckenbodengymnastik gezielt bei den Teilnehmern zur Heilbehandlung erfolgt. Die alleinige gesetzliche Definition „Heilbehandlung“ enthält § 1 Heilpraktikergesetz (www.gesetze-im-internet.de). Kommt es zu einer steuerlichen Außenprüfung, wird sicherlich besonders geprüft, ob die Voraussetzungen für eine Umsatzsteuerbefreiung vorliegen. Es wird dann auf eine gute Dokumentation ankommen. Empfehlenswert ist es, die Teilnehmer zu befragen oder Anamnesebögen ausfüllen zu lassen, diese ggf. noch therapeutisch zu bewerten und zum Nachweis, dass tatsächlich eine Heilbehandlung durchgeführt wurde, sorgfältig aufzubewahren.



Neues Datenschutzrecht und Aufbewahrung meiner Patientenakten

Frage:

Ist es mit der Datenschutz-Grundverordnung vereinbar, meine Patientenakten nach der Behandlung in einem abschließbaren Raum im Untergeschoss aufzubewahren? Oder benötige ich in diesem Raum abschließbare Stahlschränke?

Antwort:

Dokumentationen müssen so sicher aufbewahrt werden, dass unbefugte Personen keinen Zugang haben. Wie Sie dies machen, ist nicht vorgeschrieben, es wird dann nur im Ernstfall (z.B. bei Diebstahl) geprüft, ob eine ausreichende Sicherung vorgelegen hat. Die Sicherung muss sich auf eine normale Annäherung beziehen. Die Möglichkeit der Öffnung beispielsweise eines verschlossenen Karteischanks mit Brachialgewalt verletzt die Pflichten nicht. Werden die Dokumentationen, wie von Ihnen überlegt, in einem sonst nicht zugänglichen Raum aufbewahrt, wird man eine übliche Standardtürsicherung erwarten.

Neues Datenschutzrecht: Darf ein Patient die Löschung seiner Daten verlangen?

Frage:

Patienten dürfen künftig die Löschung ihrer Daten verlangen. Was muss ich dabei beachten?

Antwort:

Nach § 630f Abs. 3 BGB (www.gesetze-im-internet.de) sind Sie verpflichtet, die Dokumentation der Behandlung für die Dauer von zehn Jahren nach Abschluss der Behandlung aufzubewahren. Diese Verpflichtung unterliegt nicht der Disposition der Patienten. Selbst wenn Patienten die Vernichtung der Dokumen-

tation verlangen, geht die vorgenannte Verpflichtung vor, und der Wunsch des Patienten darf von Ihnen nicht ausgeführt werden. Das Datenschutzrecht ist also subsidiär, was in verschiedenen Vorschriften auch eindeutig zum Ausdruck kommt.

Fotos von Therapiegeräten mit kurzen Beschreibungen auf meiner Website

Frage:

Darf ich auf meiner Website Fotos von Therapiegeräten mit kurzen Beschreibungen des Verfahrens veröffentlichen? Die Fotos habe ich selbst gemacht, gebe keine Heilversprechen ab, und der Hersteller ist auf meine Frage mit den Fotos auf meiner Website einverstanden.

Antwort:

Nach der Reform des Heilmittelwerberechts 2012 können Therapiegeräte in der Anwendung bei Patienten oder mit Ihnen als Therapeuten abgebildet werden. Erklärungen über das Verfahren sind ebenfalls möglich. Bitte beachten Sie dabei besonders § 3 Heilmittelwerbegegesetz (www.gesetze-im-internet.de).

Videoüberwachung

Frage:

Meine Arztpraxis grenzt an ein Grundstück mit Garage. Der Nachbar hat Angst vor Einbrüchen in seine Garage und hat deshalb eine Videoüberwachung installieren lassen. Diese Kamera filmt nicht nur sein Grundstück, sondern auch den Parkplatz für meine Patienten auf meinem Grundstück und sogar den Praxiseingang. Muss ich meine Patienten darauf hinweisen, dass sie evtl. bei einem Praxisbesuch gefilmt werden können? Oder muss mein Nachbar ein Hinweisschild anbringen? Mich interessiert auch, ob die Videoüberwachung unter

Einbeziehung meines Grundstücks überhaupt rechtmäßig ist.

Antwort:

Nach einem Urteil des Oberverwaltungsgerichts Berlin-Brandenburg vom 06.04.2017 (Az.: OVG 12 B 7.16) unterliegt eine Beobachtung öffentlich zugänglicher Räume ohne Einschränkung dem Datenschutzrecht. „Räume“ ist umfassend zu verstehend und erfasst u.a. auch Flächen. Nach dem Urteil dürfen öffentlich zugängliche Räume nur videoüberwacht werden, soweit dies zur Wahrung des Hausrechts oder zur Wahrung berechtigter Interessen für konkret festgelegte Zwecke erforderlich ist. Es dürfen auch keine Anhaltspunkte bestehen, dass schutzwürdige Interessen von Betroffenen überwiegen. Betroffene sind hier Ihre Patienten, die im Praxiseingang bildlich erfasst werden. Dabei ist auch Folgendes zu berücksichtigen: Der Schweigepflicht unterliegt bereits die Tatsache, dass jemand Patient ist. Nach dem Urteil des Oberverwaltungsgerichts ist für den vorgegebenen Zweck, Straftaten zu verhindern, der Einsatz von Kameras nicht erforderlich. Derjenige, der sich schützen will, kann andere Maßnahmen ergreifen, z.B. Diebstahlsicherung an Fenstern, Türen oder Toren. Die Videoüberwachung ist also rechtswidrig. Ihr Nachbar muss sie unverzüglich einstellen. Geschieht dies nicht, können Sie ihn zivilrechtlich auf Unterlassung in Anspruch nehmen. Eine andere Möglichkeit wäre, den Datenschutzbeauftragten oder die Datenschutzaufsichtsbehörde Ihres Bundeslandes zu informieren. Die Adressen finden Sie mühelos im Internet. ◀

Verfasser: 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



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

Nicht-metastasiertes Prostatakarzinom G-BA fördert Evaluationsstudie zur PCa-Entscheidungshilfe

Gesucht: Studienärztinnen und -ärzte aus urologische Praxen und Kliniken zur Evaluation einer patientenorientierten Online-Entscheidungshilfe bei nicht metastasiertem Prostatakarzinom (EvEnt-PCA)

Am 1. April 2018 hat die Projektarbeit zu einer groß angelegten randomisierten Studie zur „Evaluation einer patientenorientierten Online-Entscheidungshilfe bei nicht metastasiertem Prostatakarzinom“ (EvEnt-PCA) begonnen. Der Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) fördert das Projekt über drei Jahre mit 800.000 Euro und ermöglicht so einen validen Vergleich zum bisherigen Standard. Ziel ist es, den möglichen Nutzen der multimedialen Patienteninformation mit Level I-Evidenz zu belegen. Darauf könnte eine Leitlinienempfehlung aufbauen und auch die zusätzliche Vergütung der Bemühungen um eine geteilte Entscheidungsfindung sich objektiv begründen lassen.

Die Entscheidungshilfe Prostatakrebs soll das Beratungsgespräch beim nicht metastasierten Prostatakarzinom für den Patienten und seinen Urologen standardisiert vorbereiten und erleichtern. Sie ist in der Patienten-Akademie als gemeinsame Initiative der DGU und des Berufsverbandes der Deutschen Uro-

logen e.V. (BvDU) entstanden und hat sich in den vergangenen zwei Jahren fest in der deutschen Urologie etabliert.

Innerhalb eines Jahres sollen etwa 1.500 Patienten in die zweiarmlige randomisierte Evaluationsstudie eingeschlossen werden. Auf Patienten-seite sind drei Erhebungszeitpunkte vorgesehen (Intervention und Follow up nach einem sowie 14 Monaten). Für die Studienärzte umfasst der Arbeitsumfang zwei Erhebungszeitpunkte (Studieneinschluss und Follow up nach 14 Monaten).

Der Patienteneinschluss beginnt ab dem 2. Juli 2018. Teilnehmende Studienärzte erhalten vorab einen Studienordner mit allen Studienunterlagen für zunächst zehn Patienten. Die Aufwandsentschädigung beträgt pro Proband 120 Euro.

Weitere Informationen erhalten Sie bei der SMG Forschungsgesellschaft mbH, Elke.Hempel@smgf.de; Tel.: 030 284 450 00). Kontakt für fachliche Rückfragen: PD Dr. med. Dr. phil. Johannes Huber, event-pca@uniklinikum-dresden.de

Red. ◀

Quelle: DGU

NEU: Tadalafil STADA® 5 mg – über 60 % Ersparnis [1]

Mit Tadalafil STADA® 5 mg zur Behandlung des Benigen Prostatasyndroms und/oder der Erektile Dysfunktion erweitert STADAPHARM seine Palette an preiswerten Uro-Produkten und bietet damit zahlreiche Vorteile.

Tadalafil STADA® 5 mg ist voll erstattungsfähig, wenn es zur Behandlung des Benigen Prostatasyndroms (BPS) verordnet wird.

Der Vorteil bei der Behandlung der Erektile Dysfunktion liegt im deutlich längeren Wirkfenster im Vergleich zu Sildenafil. Die Patienten können zudem über 60% [1] gegenüber dem Original Cialis® sparen. Die Tagestherapiekosten liegen bei günstigen 1,26 € / Filmtablette [2]. Die zusätzliche Packungsgröße mit 56 Filmtabletten bietet außerdem mehr Flexibilität in der Therapie.

Empfehlen Sie daher Ihren Kunden Tadalafil STADA® 5 mg als eine preiswerte Alternative. Muster können Sie unter www.stadapharm.de/tadalafilmuster anfordern. ◀

Quelle: STADAPHARM

[1] Kalkulierter Preis pro Filmtablette Tadalafil STADA® 5 mg 84 FTA (Lauer-Taxe: 01.07.2018) im Vgl. zu Cialis® 5 mg 84 FTA (Lauer-Taxe: 15.06.2018)

[2] Lauer-Taxe: 01.07.2018, bezogen auf Tadalafil STADA 5 mg 84 FTA

Ejaculatio praecox: Neue Therapie mit Desensibilisierungs-Spray

Ejaculatio praecox ist die häufigste Sexualstörung bei erwachsenen Männern. Allein in Deutschland liegt die Prävalenz bei 20 %. Betroffenen Männern, für die eine orale Medikation nicht in Frage kommt, steht jetzt mit Fortacin® (Anbieter: Recordati Pharma) ein innovatives, topisch applizierbares Anästhetikum als Spray zur Verfügung.

Die neue Wirkstoffkombination aus Lidocain und Prilocain wirkt nach dem Auftragen schnell (innerhalb von 5-10 Minuten) und ist beständig wirksam bei geringen Nebenwirkungen. Fortacin® konnte in klinischen Tests die Zeit bis zur Ejakulation deutlich verlängern. In zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 12-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien erhöhte sich in der Verum-Gruppe der durchschnittliche IELT (intra-vaginal ejaculatory latency time) von 0,6 auf 3,2 Minuten, in der Placebogruppe lediglich von 0,6 auf etwas unter einer Minute. Das entspricht einer 3,3-fachen Verlängerung der Zeit bis zur Ejakulation ($p < 0,001$) verglichen mit Placebo und einer 5,5-fachen Zeitverlängerung verglichen mit Baseline [1, 2]. mk ◀

Quelle: Produktlaunch „Ejaculatio praecox - weit verbreitet und doch Tabuthema“ am 24.04.2018 in München. Veranstalter: Recordati Pharma

[1] Carson C and Wyllie MG. 2010. J Sex Med 7:3179-3189

[2] Dinsmore W and Wyllie MG. 2009. BJU Intern 103:940-949.

Buchbesprechung

Axel Karenberg

Fachsprache Medizin im Schnellkurs Für Studium und Berufspraxis

Schattauer Verlag, Stuttgart. 2018.
5., überarbeitete Auflage.
304 Seiten, 56 Abbildungen, kartoniert
EUR [D] 29,99 / EUR [A] 30,90
ISBN: 978-3-7945-3234-6

„Der Karenberg“ – ein Klassiker, wenn es um Lernmaterialien zur deutschen und amerikanischen Medizinsprache geht.

Die 5. Auflage bietet nun farbige Markierungen zum Geschlecht der Fachwörter. Dadurch wird es Ihnen mög-

lich, die Genus-Zuordnung auch bei vorher unbekannten Ausdrücken „nebenbei“ zu erlernen.

Übersichtlich in Fachgebiete gegliedert eröffnet das Buch allen Anfängern im Gesundheitswesen einen problemlosen Zugang zur medizinischen Terminologie. Neben den Grundlagentexten und zahlreichen Übungen gibt es unterhaltsame Exkurse zur Sprachgeschichte. Anatomische und klinische Zusammenhänge werden durch einprägsame Abbildungen deutlich dargestellt. ◀

Antibiotikatherapie mit Pivmecillinam

Gezielte Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis

Die Antibiotikaresistenz ist ein ernstzunehmendes Problem in der Behandlung von Infektionserkrankungen. Insbesondere bei den gramnegativen Erregern verbreiten sich Resistenzmechanismen, die eine Vielzahl von β -Lactam-Antibiotika inaktivieren. Interessanterweise zeigen „alte“ Antibiotika, wie das Penicillinderivat Pivmecillinam (Pivmelam®), eine sehr gute Resistenzlage. Über das Problem der sich ausbreitenden Antibiotikaresistenz und Auswege durch eine gezielte Therapie diskutierten Experten anlässlich einer Pressekonferenz der Apogepha Arzneimittel GmbH.

„Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten bakteriell bedingten Infektionen und stellen insbesondere für Frauen eine erhebliche soziale Bürde dar“, erklärte Prof. Dr. Dr. Kurt G. Naber (München). Für Diagnostik und Therapie sei es wichtig, zwischen unkomplizierter und komplizierter sowie unterer und oberer Harnwegsinfektion (HWI) zu unterscheiden. Laut European Association of Urology (EAU) und den

deutschen S3-Leitlinien wird eine HWI als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen vorliegen, die eine HWI mit gravierenden Komplikationen begünstigen.

„Schätzungen zufolge wird im Jahr 2050 Antibiotikaresistenz weltweit die häufigste Todesursache sein“, bemerkte Prof. Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus (Frankfurt). Aufgrund ansteigender Resistenzen gegen Standardantibiotika, wie Amoxicillin, orale Cephalosporine, Cotrimoxazol und z.T. auch Fluorchinolone, sollten laut der aktualisierten S3-Leitlinie für die antibiotische Therapie der HWI die älteren oralen Antibiotika bevorzugt eingesetzt werden.

Antibiotikatherapie mit Pivmecillinam

Pivmecillinam, ein Amidinopenicillin aus der Wirkstoffgruppe der β -Lactam-Antibiotika, ist insbesondere gegen gramne-

gative Bakterien wirksam. In einer Übersichtsarbeit verglichen Dr. Jennifer Kranz (Eschweiler) und Kollegen die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Pivmecillinam-Regime. Im Ergebnis wurden keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den verschiedenen Dosierungen gesehen. Als Handlungsanweisung für Ärzte wird in der aktualisierten AWMF S3-Leitlinie, auch im Einklang mit der Antibiotic-Stewardship-Strategie, eine Dosierung von 400 mg Pivmecillinam dreimal täglich über einen Zeitraum von lediglich drei Tagen empfohlen.

Fazit

Aufgrund der guten Wirksamkeit, Verträglichkeit und der fortdauernden niedrigen Resistenzrate ist Pivmecillinam als Mittel der Wahl zur empirischen Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis einzusetzen. *Red.* ◀

Quelle: Pressekonferenz „Pivmelam® - Denn es geht auch präziser! Antibiotika-Resistenzen und gezielter Einsatz von Antibiotika bei akuter unkomplizierter Zystitis“, Frankfurt am Main, 03. Mai 2018. Veranstalter: APOGEPHA Arzneimittel GmbH.

SPARTAN-Studie

Apalutamid reduziert die Sterblichkeit bei Patienten mit nmCRPC

Für Männer mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) gibt es aktuell noch keine zugelassene Therapie. Entwickelt sich jedoch unter Androgendeprivationstherapie (ADT) ein biochemisches Rezidiv, ist das eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt und seinen Patienten. Denn ein schneller PSA-Anstieg innerhalb von ≤ 10 Monaten geht mit einem hohen Metastasierungs- und Sterberisiko einher. Nun wurde mit Apalutamid, einem neuartigen Androgenrezeptorblocker, ein neues Medikament entwickelt, dass die Therapie erheblich verbessern und den Betroffenen ein längeres Überleben ohne Metastasen sichern soll.

In einer multinationalen, doppelblinden SPARTAN-Studie wurde nun Apalutamid geprüft. Die Studienteilnehmer ($n=1.207$) wurden randomisiert 2:1 und erhielten entwe-

der Apalutamid oder Placebo zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie. Die Zugabe von Apalutamid reduzierte das Risiko für Fernmetastasen um 72% (HR 0,28; $p<0,001$) und verlängerte das metastasenfreie Überleben (MFS) um 2 Jahre (40,5 Monate vs. 16,2 Monate) gegenüber Placebo, berichtete Prof. Boris Hadatschik (Essen) auf einer Pressekonferenz der Firma Janssen.

MFS beeinflusst das Gesamtüberleben

Die SPARTAN-Studienergebnisse zeigen, dass CRPC-Patienten mit hohem Risiko (PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate), die Metastasen entwickelten, ein deutlich kürzeres medianes Gesamtüberleben (OS) haben als Patienten, bei denen zu diesem Zeitpunkt noch keine Metastasen aufgetreten waren. Der MFS-Vorteil ist konsistent über alle getesteten

Subgruppen. Die Ergebnisse wurden durch die Verbesserung aller auswertbaren Studienendpunkte wie der Zeit bis zum Auftreten von Metastasen, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum symptomatischen Progress, Zeit bis zur PSA-Progression bestätigt. Die Einnahme von Apalutamid + ADT wurde im Allgemeinen gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautausschlag und Frakturen. Die Abbruchrate lag bei 11% unter Apalutamid vs. 7% in der Placebogruppe.

Basierend auf den Ergebnissen der SPARTAN-Studie hat Janssen die Zulassung bei der European Medicines Agency beantragt. *mk* ◀

Quelle: „Presseworkshop Aktuelle Daten zur Therapie des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit Apalutamid am 23. Mai 2018 in Frankfurt am Main. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.

Smith MR, et al. 2018. N Engl J Med 378:1408-1418.

Neuer Multikinase-Inhibitor beim mRCC: Wirksamkeit und Verträglichkeit sprechen für Tivozanib in der Erstlinientherapie

Mit Tivozanib (FOTIVDA®) steht ein neuer Multikinase-Tyrosinkinase-Inhibitor für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) zur Verfügung [1]. Tivozanib zeigte in der Phase-III Zulassungsstudie TIVO-1 eine überlegene Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit hinsichtlich TKI-typischer Hand-Fuß-Syndrome und Diarrhöen im Vergleich zu Sorafenib [2]. Diese Nebenwirkungen werden von Patienten als besonders belastend empfunden [3]. Wie wichtig die Verträglichkeit einer Substanz bei der Behandlung des mRCC ist, verdeutlicht schon allein die Tatsache, dass viele der Patienten aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes nicht im Rahmen klinischer Studien behandelt werden können. Zudem erreicht lediglich die Hälfte noch eine Zweitlinientherapie [4]. Da für eine optimale Wirksamkeit die Dosisintensität der gewählten Therapie entscheidend ist und hier die Verträglichkeit eine maßgebende Rolle spielt [5], sollte schon bei der Erstlinienbehandlung die zu erwartende Wirksamkeit zusammen mit dem Nebenwirkungsprofil berücksichtigt werden [6].

Tivozanib führt zu weniger TKI-typischen Nebenwirkungen

Tivozanib ist der Vertreter einer neuen TKI-Generation mit einer höheren Selektivität

und Spezifität für die VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 als bisher verfügbare Substanzen, was weniger OFF-Target Effekte erwarten lässt. Dementsprechend erwies sich Tivozanib in der Zulassungsstudie TIVO-1 im Vergleich zu Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Nebenwirkungen Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhö als deutlich verträglicher [2]. Die Rate von Hand-Fuß-Syndromen vom Grad ≥ 3 lag bei nur 2% (vs. 17% unter Sorafenib) und auch schwere Diarrhöen waren mit 2% (vs. 7% unter Sorafenib) deutlich seltener. Lediglich Hypertonien traten unter Tivozanib mit 27% häufiger auf (vs. 18% mit Sorafenib), konnten jedoch durch entsprechende Maßnahmen kontrolliert werden [2]. Klinische Daten deuten darauf hin, dass das Auftreten einer TKI-assoziierten Hypertonie möglicherweise prädiktiv für ein besseres Ansprechen und ein verlängertes Gesamtüberleben ist [8]. Die gute Verträglichkeit von Tivozanib spiegelte sich auch in einer geringeren Rate an Dosisreduktionen (14 vs. 43% unter Sorafenib) und Therapiepausen (19 vs. 36% unter Sorafenib) wieder [2].

Signifikante Verlängerung des mPFS um fast 3 Monate

In der Zulassungsstudie TiVO-1 führte Tivozanib zu einer signifikanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (mPFS; primärer Endpunkt) im Vergleich zu Sorafenib um fast 3 Monate auf 11,9 Monate (vs. 9,1 Monate mit Sorafenib; Hazard Ratio [HR] 0,797; $p=0,042$) [2] (Abb.). Bei Patienten ohne Zytokin-Vortherapie war diese Verlängerung sogar noch ausgeprägter (12,7 vs. 9,1 Monate; HR 0,756; $p=0,037$). Vom PFS-Vorteil unter Tivozanib profitierten alle Subgruppen unabhängig der Vortherapie oder Lokalisation von Metastasen. Tivozanib führte zu einer signifikant besseren Gesamtansprechrate von 33% im Vergleich zu 23% mit Sorafenib ($p=0,014$) und auch die

1st Line-Empfehlung der DGHO:

Aufgrund des überzeugenden Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils wird Tivozanib bereits von den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) als Substanz für die Erstlinienbehandlung des mRCC empfohlen [7].

Rate partieller Remissionen war mit 32% unter Tivozanib höher als mit Sorafenib (23%). Die Ansprechdauer betrug 15 Monate mit Tivozanib (vs. 12,9 Monate unter Sorafenib).

Beim medianen Gesamtüberleben (mOS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sorafenib (28,8 Monate unter Tivozanib vs. 29,3 Monate unter Sorafenib; HR 1,245; $p=0,105$) [2, 9]. Der leichte Trend zugunsten von Sorafenib ist möglicherweise auf das erlaubte einseitige Cross-Over in den Tivozanib-Arm von Patienten mit Progression unter Sorafenib zurückzuführen. Von diesen Patienten erhielten immerhin noch 76% eine Zweitlinientherapie, 93% davon Tivozanib [10]. Im Tivozanib-Arm hatten lediglich 38 % eine Folgetherapie [10]. Betrachtet man nur die Patienten ohne Cross-Over, zeigte sich ein umgekehrter OS-Trend zugunsten von Tivozanib [11]. **Red. ◀**

Tivozanib wird vermarktet von der Firma EUSA Pharma, einem Spezialunternehmen mit Schwerpunkt Onkologie.

Referenzen:

- [1] Fotivda® Fachinformation, aktueller Stand
- [2] Motzer RJ, et al. 2013. J Clin Oncol 31:3791-3799
- [3] Wong MK, et al. 2012. J Med Econ 15:1139-1148
- [4] Marschner N, et al. 2017. Clin Genitourin Cancer 15: e209-e215
- [5] Porta C, et al. 2014. Cancer Medicine 3: 1517-1526
- [6] S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; April 2017
- [7] DGHO Leitlinie Nierenzellkarzinom, Stand Januar 2018
- [8] Rini BI, et al. 2011. J Natl Cancer Inst. 103:763-773
- [9] Molina AM, et al. 2018. Eur J Cancer 94:87-94
- [10] European Public Assessment Report (EPAR): EMA/CHMP/437168/2017
- [11] Motzer RJ, et al. ASCO Genitourinary Symposium, 14.-16. Februar 2013, Orlando USA; Abstract/Poster Nr. 350.

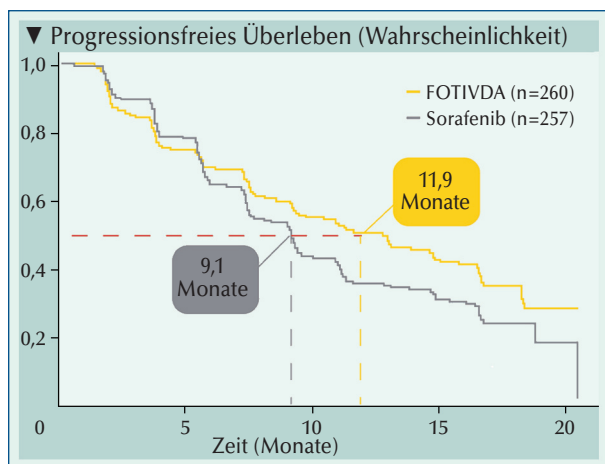


Abb.: In der Zulassungsstudie erreichte Tivozanib eine signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens 11,9 Monate vs. 9,1 Monate unter Sorafenib [2].

Hochrisiko-metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom G-BA beschließt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat bei der Behandlung des Hochrisiko-mHSPC

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.06.2018 bekannt gegeben, dass er einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat (Zytiga®) plus Prednison/Prednisolon (Abirateron/P) in Kombination mit einer Androgendeprivationsstherapie (ADT) in der Therapie des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) sieht.

Der Beschluss basiert u.a. auf der Studie LATITUDE, in der Abirateron/P in Kombination mit einer ADT gemäß der Bewertung des G-BA eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Überlebensdauer im Vergleich zur alleinigen ADT erzielt hat. Zudem sieht der G-BA einen Zusatznutzen von Abirateron/P in Kombination mit ADT hinsichtlich der krankheitsspezifischen Morbidität, insbesondere hinsichtlich der positiven Effekte bei den Endpunkten skelettbezogene Ereignisse, Fatigue und Schmerz. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich laut G-BA ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron/P plus ADT bei dieser Indikation. *Red. ◀*

Quelle: Janssen-Cilag GmbH

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)): Beschlusstext & Tragende Gründe zum Beschluss. Aufrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3360/> (Zugriff am 07.06.2018).

„Aktive Männergesundheitspraxis“

Die Deutsche Gesellschaft für Mann und Gesundheit e.V. (DGMG) lobt erneut die „Aktive Männergesundheitspraxis“ aus. Der Preis wird im September 2018 im Rahmen des DGU-Kongresses in Dresden an eine Arztpraxis verliehen, welche umfangreiche Serviceleistungen für Männer erbringt. Umfangreich bedeutet hierbei, dass die beteiligten Ärzte weit über das Standardmaß an Informationen im Bereich Vorsorge und Männergesundheit hinausgehen. Dazu gehören neben der Behandlung der Männer ebenso Flyer und Informationsmaterialien für Patienten sowie der Internetauftritt der jeweiligen Praxis.

Sie können den Bewerbungsbogen für die „Aktive Männergesundheitspraxis“ direkt online ausfüllen und elektronisch abschicken unter www.mann-und-gesundheit.com. Einsendeschluss ist der 10. September 2018. *◀*

Quelle: Dt. Gesellschaft für Mann und Gesundheit e.V.

urologen.info

16. Jahrgang 2018

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Dr. med. Jörn H. Witt

Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler

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

S. Brandis (sb)

Malgorzata Klafke (mk)

Dr. (PhD) Nadja Klafke (nk)

Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Dreher

PD Dr. med. Andreas Eisenhardt

PD Dr. med. Tobias Jäger

Dr. Renate Leinmüller (le)

Dr. Rolf Manz (rm)

Dr. Ine Schmale (is)

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. Hermann M. Behre

Prof. Dr. med. Christian Doebe

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

Prof. Dr. med. Vahudin Zigor

Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2018

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)

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

für Studenten Euro 45,-

Einzelheft: Euro 15,-

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

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

Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874

