

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Immunoediting-Hypothese

Wegbereiter für die
moderne Immuntherapie

Knochenmetastasen bei Prostatakrebs

Interaktionen disseminierter
Tumorzellen mit
dem Knochenmark

Tumor Dormancy

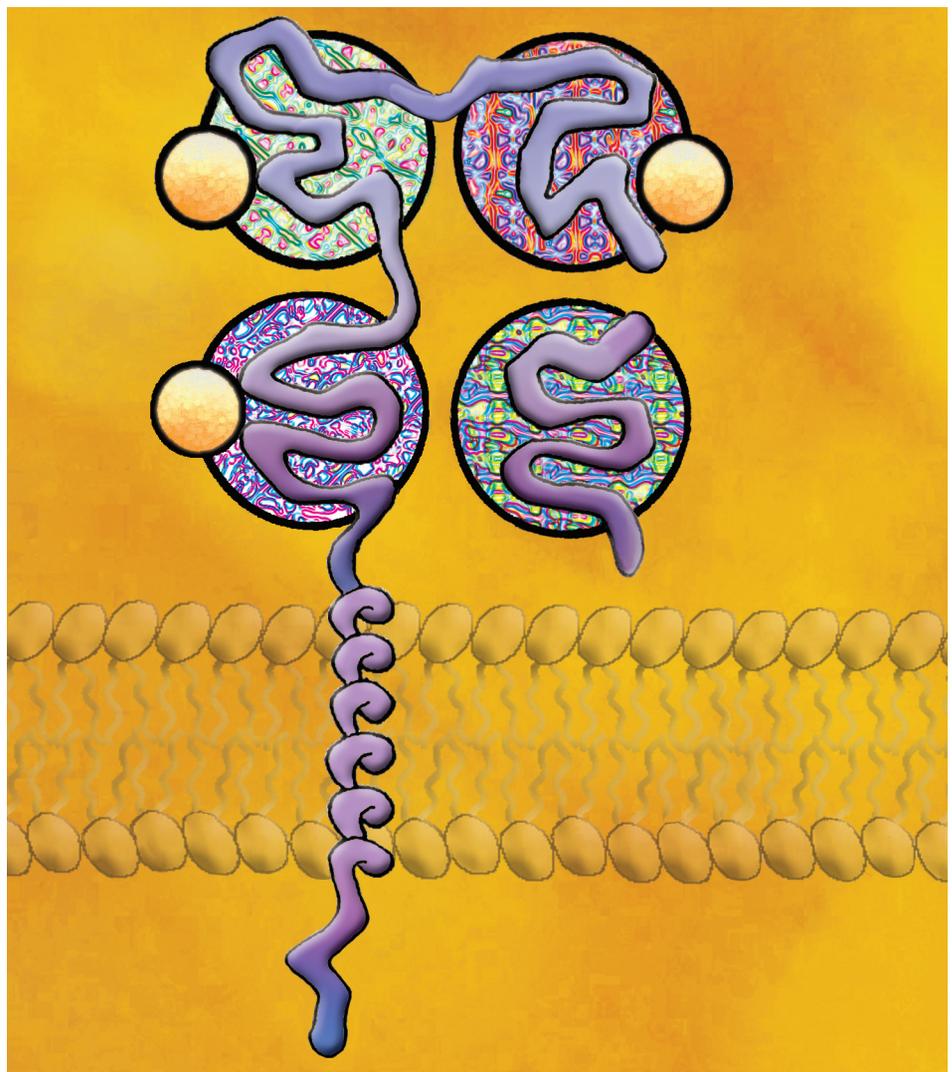
Metastasenbildung
im Knochenmark

Andrologie

NASA erprobt Testosteron
zur Vermeidung von
Muskelschwäche

Urologie

Neuigkeiten
zur Steintherapie



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

106-119 **Immunoediting-Hypothese**

Wegbereiter für die Konzipierung moderner Immuntherapien

Knochenmetastasen bei Prostatakrebs

Einhalt im Entwicklungsgang der Metastasenbildung im Knochenmark

Tumor Dormancy

Metastasenbildung disseminierter Prostata-Tumorzellen im Knochenmark

Blasenkarzinom

Spinalanästhesie beeinflusst Rezidivrate nach Resektion von nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs

Lokalisierte Nierentumor

Aktive Überwachung mit und ohne verzögerte Intervention

ASCO 2018

Fortschritte für den Patienten in vielen Bereichen der Uro-Onkologie

ASCO American Society of Clinical Oncology



Medizinrecht

120-121 BGH-Urteil zu Informationspflichten des Arztes nach Behandlungsende

UROLOGIE

124-125 Neuigkeiten zur Steintherapie!

ANDROLOGIE

126-131 NASA erprobt Testosteron zur Vermeidung von Muskelschwäche

Ausdauersport-induzierter chronischer Testosteronmangel bei Männern: „Exercise-Hypogonadal Male Condition“

Unerwartete Befunde werfen neues Licht auf anormale Mechanismen im Zusammenhang mit Hypogonadismus

Kongressbericht von ESHRE 2018



ESHRE
Annual Meeting
Barcelona
1.-4- July 2018

Mit Recht an Ihrer Seite

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

Pharmaforum / Meldungen / Impressum

26-27 Update Testosterontherapie: Wichtiges für die Praxis

Mit Chemotherapie bessere Langzeitprognose für mCRPC-Patienten

ASCO 2018: Wirksamkeit von Atezolizumab bei urogenitalen Tumoren

Sequenztherapie des metastasierten Prostatakarzinoms

STIKO empfiehlt HPV-Impfung für Jungen

Impressum

Immunoediting-Hypothese

Wegbereiter für die Konzipierung moderner Immuntherapien

Der Immunabwehr wurde von jeher die traditionelle Rolle der Erkennung und Bekämpfung von Pathogenen nicht aber von Tumorzellen zuerkannt. Andererseits zeigen bis ins 19. Jahrhundert zurückgehende therapeutische und hypothetische Ansätze, dass das Immunsystem gegenüber malignen Prozessen nicht indifferent ist. Aber erst in jüngerer Zeit gelangte man zu einem tieferen Verständnis der Prozesse, die maligne Tumoren befähigen, sich der Bekämpfung durch das Immunsystem zu entziehen. Zugleich wurden wechselseitige Beeinflussungen zwischen den „Kontrahenten“ nachgewiesen, die zur Entwicklung der Immunoediting-Hypothese geführt haben. Darin wird berücksichtigt, dass das Immunsystem zwar vor der Entstehung von Krebskrankheiten schützt, andererseits aber auch einen Selektionsdruck auf die Immunogenität der Tumorzellen ausübt und so in genetischer Hinsicht eine „formende“ Wirkung entfaltet. Dies berücksichtigend ist eine Reihe therapeutischer Ansätze in der Entwicklung oder hat bereits Eingang in die Krebs-Immuntherapie gefunden.

Krebszellen überleben aufgrund immunologischer Toleranz. Dazu verhelfen ihnen Autoantigene auf der Zelloberfläche, die sie gegenüber dem Immunsystem als körpereigen ausweisen. Auch wenn Krebszellen tumorassoziierte Antigene (TAA) bilden, die eine T-Zellantwort auslösen können, entwickeln sie vielfach Mechanismen, mit deren Hilfe sie sich der Immunantwort entziehen. Andererseits steht der Organismus einer Flut mutagener Noxen, die sich möglicherweise als Krebs manifestieren, ganz offensichtlich nicht hilflos gegenüber. Anderenfalls müssten sich Krebserkrankungen regelmäßig bereits in jüngeren Jahren manifestieren, und ein Leben bis ins hohe Alter wäre kaum möglich.

Nachdem Paul Ehrlich bereits im Jahr 1909 Vorstellungen über den Schutz des Organismus vor neoplastischen Krankheiten entwickelt hatte [1], formulierten Burnet und Thomas 50 Jahre später unabhängig voneinander die Hypothese der Immunüberwachung zur Abwehr von Krebserkrankungen [2, 3]. Danach erkennen und eliminieren Lymphozyten fortwährend neu entstehende transformierte Zellen. Diese Theorie stieß in der Fachwelt zunächst auf ungläubige Kritik, zumal sie Tumorfreiheit als ihren Effekt propagierte, der sich ihr nicht, oder bei Virus-induzierten Tumoren nur schwerlich zuordnen lässt. Dennoch erfährt die Immunüberwachung im Rahmen

eines erweiterten Konzepts – dem so genannten Immunoediting – in jüngerer Zeit eine weithin akzeptierte Renaissance [4].

Immunoediting: Drei Phasen der immunologischen Krankheitskontrolle

Wie die Tumorimmunologie allgemein geht auch das Immunoediting-Konzept davon aus, dass sich transformierte Zellen durch Tumorantigene von nicht transformierten Zellen unterscheiden. Grundlegend für die Revision der Immunüberwachungshypothese war die Erkenntnis, dass das Immunsystem nicht nur die Entwicklung von Neoplasmen im Zaum hält, sondern auch die Tumor-Immunogenität beeinflusst [5]. Daraus resultiert als zentrales Prinzip des Immunoeditings, dass die immunologische Eliminierung oder Formung des sich entwickelnden Karzinoms durch die T-Zell-Erkennung von Tumorantigenen betrieben wird [6].

Der duale Krebsentstehungsprozess kann in drei Phasen gegliedert werden, die von Dunn et al. (2004) als die drei E des Immunoediting „getauft“ wurden: Eliminierung, Equilibrium und Escape (**Abb.**) [7]. Das bedeutet aber nicht, dass malignen Tumoren der sukzessive Weg durch diese drei Phasen strikt vorgegeben ist. Quereinstiege und insbesondere therapiebedingte Rückstufungen sind zu berücksichtigen. Bei

vollständiger Eradikation des Tumors endet der Immunoediting-Prozess.

Die **Eliminierungsphase** kann als modifizierte Neuauflage der Immunüberwachung aufgefasst werden. Bei der Eliminierung kommen angeborene und erworbene Immunreaktionen zur Anwendung. Als besonders schlagkräftig erweisen sich die T-Lymphozyten und die natürlichen Killerzellen. Ist deren mehrstufiger Einsatz erfolgreich, d. h. lassen sich sämtliche transformierten Zellen in situ nascendi ausmerzen, bleibt die Krankheit auf die höchstwahrscheinlich unentdeckt abgelaufene Eliminierungsphase beschränkt. Demzufolge ist der Nachweis dieser zu einem „Negativergebnis“ führenden Phase wiederum problematisch. Doch auch ohne die Möglichkeit einer In-vivo-Beobachtung wurden experimentelle Modelle entwickelt, anhand derer indirekt auf eine abgelaufene Eliminierung geschlossen werden kann [8, 9].

Die **Gleichgewichtsphase** (Equilibrium) impliziert, dass sich einige Tumorzellvarianten der Entdeckung und Ausrottung durch die Immunüberwachung entziehen konnten. Fortwährende gegenseitige Beeinflussung zwischen Immunsystem und dem sich entwickelnden Tumor führen zur Ausbildung eines dynamischen Gleichgewichtszustands. Seine Aufrechterhaltung hängt von der Ausgewogenheit der Effektor- und regulatorischen T-Zell-Kompartimente ab. Allerdings können regulatorische T-Zellen effektiver als Effektor-T-Zellen Tumore infiltrieren und sich darin ansammeln [11].

Über einen meist längeren Zeitraum herrscht Ausgewogenheit zwischen dem Wachstum dieser Tumorvarianten und fortdauernder Eliminierung maligner Zellen durch das Immunsystem. Diese vom Immunsystem weiterhin gezügelte maligne Entartung verursacht normalerweise keine erkennbaren klinischen Symptome, so dass die Krankheit während der Gleichgewichtsphase, die sich bei einigen Krebsentitäten wie dem Prostatakarzinom durchaus bis zum Lebensende des Wirts (Person) hinziehen kann, in aller Regel unentdeckt bleibt. Das lässt sich anhand von Autopsieproben von jungen Männern ohne Krebserkrankung belegen. In knapp 40% der untersuchten Fälle wurde ein Carcinoma in situ vorgefunden [10]. Der Zustand eines okkulten Tumors, der vom Immunsystem kontrolliert und am Auswachsen gehindert wird, stellt eine spezielle Form funktioneller Tumor Dormancy dar. Die Aufrechterhaltung des Zustands immunvermittelter Tumor Dormancy steht in Verbindung

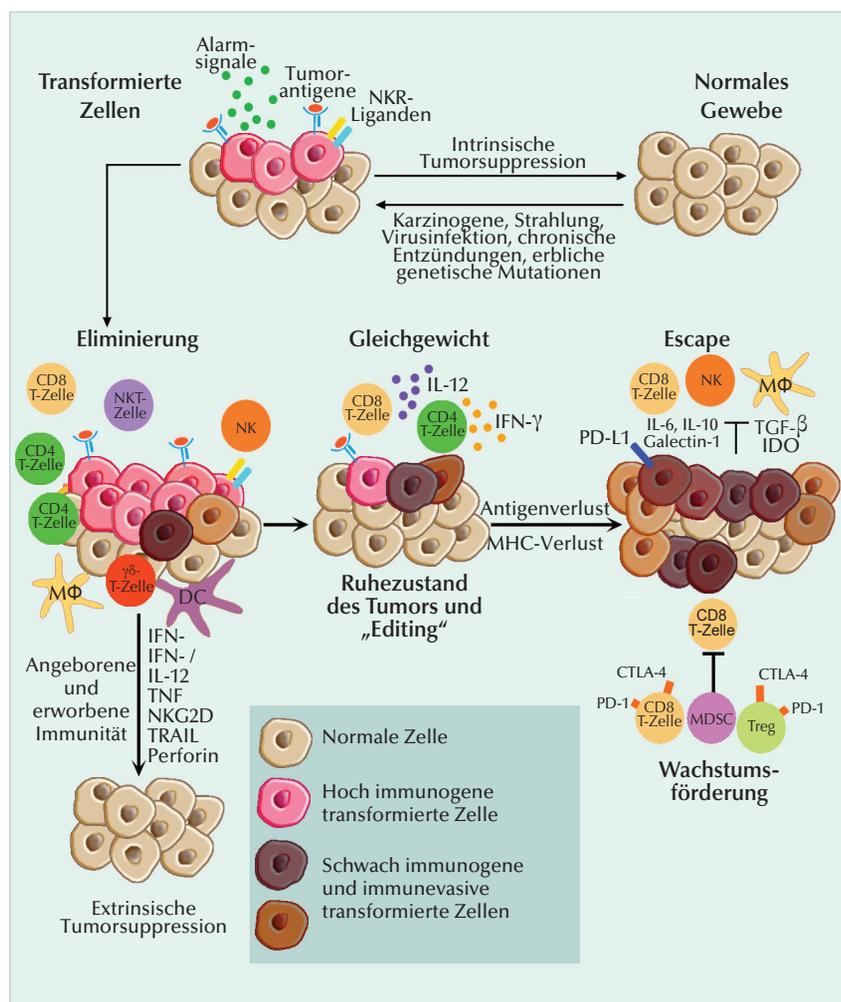


Abb. 1: Krebs-Immunoediting: Sofern intrinsische Tumorsuppressor-Mechanismen (DNA-Reparatur, Seneszenz, Apoptose) keinen Erfolg haben und es zur zellulären Transformation gekommen ist, greifen extrinsische Tumorsuppressor-Mechanismen ein. Nach dem Krebs-Immunoediting-Konzept führt der Weg zur klinisch manifesten Krebserkrankung durch drei Phasen:

Eliminierungsphase: Beim frühzeitigen Angriff auf transformierte Zellen wirken das angeborene und das erworbene Immunsystem zusammen.

Gleichgewichtsphase (Equilibrium): Vereinzelt Tumorzellen, die sich der Eliminierung entziehen konnten, werden in der Gleichgewichtsphase vom adaptiven Immunsystem daran gehindert auszuwachsen und unterliegen zugleich der „Formung“ ihrer Immunogenizität. Aus experimentellen Versuchen mit Mäusen ist bekannt, dass T-Lymphozyten und IFN- α als Effektoren an der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts mitwirken.

Escape-Phase: Ständiger Selektionsdruck durch das Immunsystem kann zur Entstehung von Varianten führen, die vom Immunsystem nicht mehr erkannt werden, die den Effektoren der Immunabwehr widerstehen oder ein immunsuppressives Milieu schaffen. Zu den beteiligten Mechanismen zählen insbesondere eine fehlende oder unzureichende Antigen-Präsentation, eine vermehrte Bildung immunsuppressiver Substanzen, eine verstärkte Expression von Suppressor-Zellen, eine fehlende Aktivierung der T-Zell-Rezeptoren und eine verringerte Bildung von Überlebensfaktoren für B- und T-Lymphozyten.

MΦ = Makrophage; DC = Dendritische Zelle; IDO = Indolamin-2,3-Dioxygenase; IL = Interleukin; TNF = Tumornekrosefaktor; IFN = Interferon; NK = Natürliche Killerzelle; NKG2D = Immunrezeptor (wirkt als aktivierender Rezeptor auf Natürlichen Killer-Zellen); PD-L1 = programmed death 1 ligand; MDSC = Myeloid-derived suppressor cells; CTLA-4 = cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; Treg = regulatorischer T-Lymphozyt (inhibiert andere T-Zellen zur Aufrechterhaltung immunologischer Toleranz) (adaptiert nach [8, 9]).

mit dem relativen Gleichgewicht aus immunsuppressiven Zellen und antitumoröse Effektorfunktionen aufweisenden Immunzellen in der Tumor-Mikroumgebung.

In der Gleichgewichtsphase findet das „Editing“ statt. Es ist das Ergebnis einer T-Zell-abhängigen Immunselektion, die zum Auswachsen immundominanter Abstoßungsantigene mit verminderter Immunogenität führt [12].

In der **Escape-Phase** gelingt es dem Immunsystem nicht, das Auswachsen des Tumors länger im Zaum zu halten. Fehlende Immunerkennung und Eliminierung führen zu ungehemmter Proliferation der Tumorzellen und damit zu klinisch evidentem Krankheitsgeschehen. Das Escape-Phänomen integriert eine Vielzahl Mechanismen in drei hauptsächlichen Kategorien: (I) Ausbleibende Immunerkennung und verminderte Stimulierung von Immunzellen. Ursächlich hierfür ist der Verlust von Tumorantigenen, von MHC-Klasse-I-Proteinen (Grafik Umschlagseite) und kostimulierenden Molekülen. (II) Aktivierung von Resistenzmechanismen gegenüber zytotoxischer Immunität und/oder erhöhte Expression der Pro-Überlebensgene. Tumorwachstum kann durch anhaltende pro-onkogene Effekte aktivierter Transkriptionsfaktoren wie STAT3 bzw. durch vermehrte Aktivität des Apoptose supprimierenden Bcl-2 bewirkt werden. (III) Entwicklung eines immunsuppressiven Tumor-Mikromilieus. Hierzu zählen (a) die Produktion immunsuppressiver Zytokine wie des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), des transformierenden Wachstumsfaktors- β (TGF- β) und metabolische Faktoren wie Adenosin oder Prostaglandin E2 (PGE2); (b) die Induktion und/oder Rekrutierung regulatorischer T-Zellen (Treg) und myeloider Suppressorzellen (MDSC); oder (c) Induktion adaptiver Immunresistenz durch Ligation inhibitorischer Rezeptoren (z. B. CTLA-4, PD-1 und andere), die das antitumoröse Immunansprechen auf Immuneffektorzellen supprimieren [6, 13].

Einfluss des Immunoediting-Konzepts auf die Krebsimmuntherapie

Als Ergebnis des Immunoediting-Prozesses haben es klinisch evidente, progressiv wachsende Tumoren in der Escape-Phase geschafft, die extrinsischen Tumor-Suppressor-Mechanismen der natürlichen Immunität des Patienten zu überwinden. Dennoch wird das Krankheitsgeschehen vom Immunsystem erkannt, und es ist prinzipiell dazu in der Lage, den Kampf gegen den Krebs aufzunehmen. Dabei erhöhen wirksame Immuntherapien die Quantität und Qualität der Immuneffektorzellen und beseitigen durch den

Krebs errichtete immunsuppressive Barrieren. Damit wird im Gegensatz zu konventionellen Wirkstoffen, die direkt auf Krebszellen oder krebsassoziierte Stromazellen zielen, versucht, Immuntoleranz zu überwinden, indem die Immunantwort gegen Krebszellen reaktiviert oder verstärkt wird. Diesbezüglich stellen gegenwärtig Behandlungsmethoden mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren die innovativste Immuntherapie dar.

Unter Krebs-Immuntherapien können abgeschlossene Immunoediting-Phasen erneut auftreten. Es gibt Beispiele für das Wiederaufleben des Gleichgewichtszustands bei dem letztlich erneut die Entscheidung zwischen Eliminierung und Escape gefällt wird. Der Idealfall der Eliminierung kann auch direkt unter Überspringen eines Equilibriums eintreten. Dieser Fall tritt auch ohne Therapieeffekte bei den sehr seltenen Spontanheilungen auf.

Mit dem Verständnis der Mechanismen, die das Fundament von Immunoediting bilden, haben sich Bemühungen gerechtfertigt, Krebs mit immunologischen Möglichkeiten zu kontrollieren. Das Immunoediting-Konzept wird in einem aktuellen Aufsatz von Fridman (2018) als Wegbereiter der modernen Immunonkologie herausgestellt [14]. jfs ◀

- [1] Ehrlich P. 1909. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. Ned Tijdschr Geneesk 5:273-290.
- [2] Burnet M, 1957. Cancer – a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications. Br Med J 1(5023):841–847.
- [3] Thomas L. 1959. Discussion in: Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States. Lawrence HS (ed.), Hoeber-Harper, New York.
- [4] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. 2002. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol 3:991-998.
- [5] Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. 2001. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. Nature 410:1107-1111.
- [6] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ, 2014. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. Curr Opin Immunol 27:16-25.
- [7] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD, 2004. The three Es of cancer immunoediting. Annu Rev Immunol 22:329-360.
- [8] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ, 2011. Cancer Immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 331:1565-1570.
- [9] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ, 2011. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol 29:235-271.
- [10] Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. 1993. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 150(2 Pt 1): 379-85.
- [11] Quezada SA, Peggs KS, Simpson TR, Allison JP, 2011. Shifting the equilibrium in cancer immunoediting: from tumor tolerance to eradication. Immunol Rev 241:104-118.
- [12] Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. 2012. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. Nature 482:400-404.
- [13] Teng MWL, Galon J, Fridman W-H, Smyth MJ, 2015. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. J Clin Invest 125:3338-3346.
- [14] Fridman WH, 2018. From cancer immune surveillance to cancer immunoediting: birth of modern immuno-oncology J Immunol 201: 825-826.

Anzeige

Knochenmetastasen bei Prostatakrebs

Interaktionen disseminierter Tumorzellen mit dem Knochenmark

Die meisten Prostatakrebs-Patienten werden bei der Diagnosestellung mit einem wenig aggressiven Tumor konfrontiert. Doch bei einem Teil der betroffenen Männer kommt es nach definitiver Therapie dennoch zum Rezidiv und zur Bildung von Metastasen. Bei Prostatakrebs-Patienten sind insbesondere Knochenmetastasen eine häufig auftretende Komplikation mit kaum Aussicht auf Heilung. Ansatzpunkte für verbesserte Therapien erhofft man sich daher von einem tieferen Verständnis molekularer Mechanismen der Metastasierungskaskade bei Prostatakrebs. Deren Aufklärung gestaltet sich aufgrund mangelnder In-vivo-Modelle allerdings recht zögerlich. Dennoch konnten in jüngerer Zeit wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich der Affinität zum Skelett (Osteotropismus) [1], der Rolle mesenchymaler Knochenmark-Stromazellen [2], der zellulären Plastizität [3-5] und der Rolle von Krebsstammzellen [6, 7] gewonnen werden.

Aus einem Gramm Tumorgewebe lösen sich täglich ca. $3,2 \times 10^6$ Zellen und gelangen als zirkulierende Tumorzellen (CTC) in den Blutkreislauf. Allerdings überleben dort nur etwa 0,01% dieser Zellen und verlassen anderenorts das Gefäßsystem als disseminierte Tumorzellen (DTC), von denen sich wiederum nur ein kleiner Teil zu Metastasen entwickeln kann [zitiert in: 8]. Die Kolonisierung des Knochens mit disseminierten Tumorzellen (DTC) ist ein bereits in frühen Stadien der Entwicklung eines Prostatakarzinoms stattfindender Vorgang. Nach Diagnose und radikaler Prostatektomie vergehen oft viele krankheitsfreie Jahre, bis der Krebs dann doch vielfach in metastasierter Form wiederkehrt.

„Homing“ der Prostatakrebszellen in den Knochen

Anders als bei den meisten Organen gilt die hämatogene Aussaat von Tumorzellen in das Knochenmark als unkomplizierter passiver Vorgang. Denn die sinusoiden Gefäße des Knochens besitzen ein diskontinuierliches Endothel, durch das reife Blutzellen ungehindert aus dem Knochenmark in die Zirkulation gelangen. Andererseits sollten CTC das Endothel ebenso problemlos in entgegengesetzter Richtung passieren können.

Zirkulierende Prostatakarzinomzellen entwickeln eine spezielle Affinität zum Knochen und werden im Markgewebe in spezialisierte perivaskuläre und endostale Nischen gelenkt. In Anlehnung an das Homing

hämatopoetischer Stammzellen (HSC) ins Knochenmark war prognostiziert worden, dass metastasierende Prostatakarzinome zur Absiedelung in Knochen ebenfalls den Signalweg des Chemokins CXCL12 (auch als stromal cell-derived factor-1 [SDF-1] bezeichnet) und seines Rezeptors CXCR4 nutzen [9]. Anhand von klinischen Gewebeproben, die von Prostatektomien und Knochenmarkpunktionen stammten, ließ sich tatsächlich bestätigen, dass bei der Tumorabsiedlung in das Skelettsystem ähnliche Mechanismen wie beim Homing hämatopoetischer Zellen genutzt werden [10]. Sowohl in primärem Prostatatumorgewebe als auch in Metastasen und verschiedenen Prostatakarzinom-Zelllinien ist CXCR4 im Vergleich zu normalem Gewebe überexprimiert. Durch Bindung seines Chemokin-Liganden CXCL12, den Osteoblasten und Endothelzellen ins Knochenmark sezernieren, wird die Expression/Aktivierung von Adhäsionsmolekülen und Proteasen induziert. Anhand der nachfolgenden Sekretion der Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) in das umgebende Milieu wird eine Verbindung zwischen Chemoattraktion, dem Wachstum der Tumorzellen im Knochen und gesteigertem Umsatz der Knochenmatrix erkennbar [11]. Die Aktivierung des CXCL12/CXCR4-Signalwegs wird durch den Verlust von PTEN (Phosphatase- und Tensin-Homolog) – wie er bei Prostatakrebs häufig vorkommt – und die dadurch vermittelte Aktivierung des PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase)/Akt-Signalwegs reguliert. Daraus ergibt sich bei der Progression von Prostatakrebs eine Verbindung zwischen PTEN-Verlust und der CXCL12/CXCR4-Signalkaskade [12].

Rolle mesenchymaler Stromazellen bei der Entwicklung von Knochenmetastasen

Das Tumormikromilieu aus mesenchymalen Stromazellen, der Gefäßversorgung, der extrazellulären Matrix und infiltrierten Immunzellen fungiert als wesentlicher Akteur bei allen Stufen der Knochenmetastasierung. Mesenchymale Stromazellen in der Tumor-Mikroumgebung (mesenchymale Stammzellen, Perizyten, Fibroblasten und Osteoblasten) lassen sich anhand ihrer spezifischen Zellmarker-Spektren unterscheiden. Von ihnen stellen mesenchymale Stammzellen im Knochen eine zahlenmäßig untergeordnete Population dar (0,001–0,01% aller Zellen), die sich anhand des Stammzellmarkers Nestin am besten identifizieren lässt [13].

Bei der Metastasierung in den Knochen bewirken die mesenchymalen Stammzellen pro-tumorigene Effekte, indem sie den Tumorzellen das Überleben im Knochenmark und den Übergang in Dormancy erleichtern. Eine ihrer Hauptaufgaben ist die Vorbereitung perivaskulärer und endostealer „Mikrologen“ mit einem für die Blutbildung zuträglichen Milieu. Diese als HSC-Nischen bezeichneten Plätze werden in Konkurrenz zu den HSC bei Prostatakrebs-Patienten häufig von DTC besetzt (Abb.) [2].

Bei den noch nicht völlig aufgeklärten Reaktivierungsmechanismen der in Dormancy verharrenden DTC wird über deren molekulare Wechselwirkungen mit der Mikroumgebung im Knochenmark spekuliert. Reaktivierte DTC proliferieren und entwickeln sich zu Makrometastasen. Hieran ist neben einer Reihe anderer Faktoren der von mesenchymalen Stammzellen produzierte Transformierende Wachstumsfaktor β (TGF- β) involviert (Abb.). Durch Blockieren des TGF- β lässt sich die pronokogene Funktion der mesenchymalen Stammzellen abschwächen [14].

Osteomimicry

Weniger als 0,01% der in die Zirkulation gelangten Prostatakrebszellen werden sich in ein entferntes Organ einfügen, die Fähigkeit besitzen, in einer fremdartigen Umgebung zu überleben und sich zu teilen. So ist das Wechselspiel mit dem Wirtsorgan bei Knochenmetastasen deutlich erleichtert, wenn die Tumorzellen zum

Überleben auf „Osteomimicry“ setzen. Darunter wird die die Fähigkeit verstanden, sich einer ortsansässigen Knochenzelle (z. B. Osteoblast) anzugleichen, um so die Physiologie des Knochens zu intrudieren. Das gelingt durch die Expression von Osteoblast-Markern wie alkalische Phosphatase und durch die Produktion von Knochenmatrix-Proteinen wie auch parakrinen Faktoren, die in die Knochenphysiologie eingreifen und den so genannten Teufelskreis „circulus vitiosus“ befeuern. Dieser führt beim Prostatakrebs überwiegend zur Bildung osteoplastischer Knochenmetastasen und zum

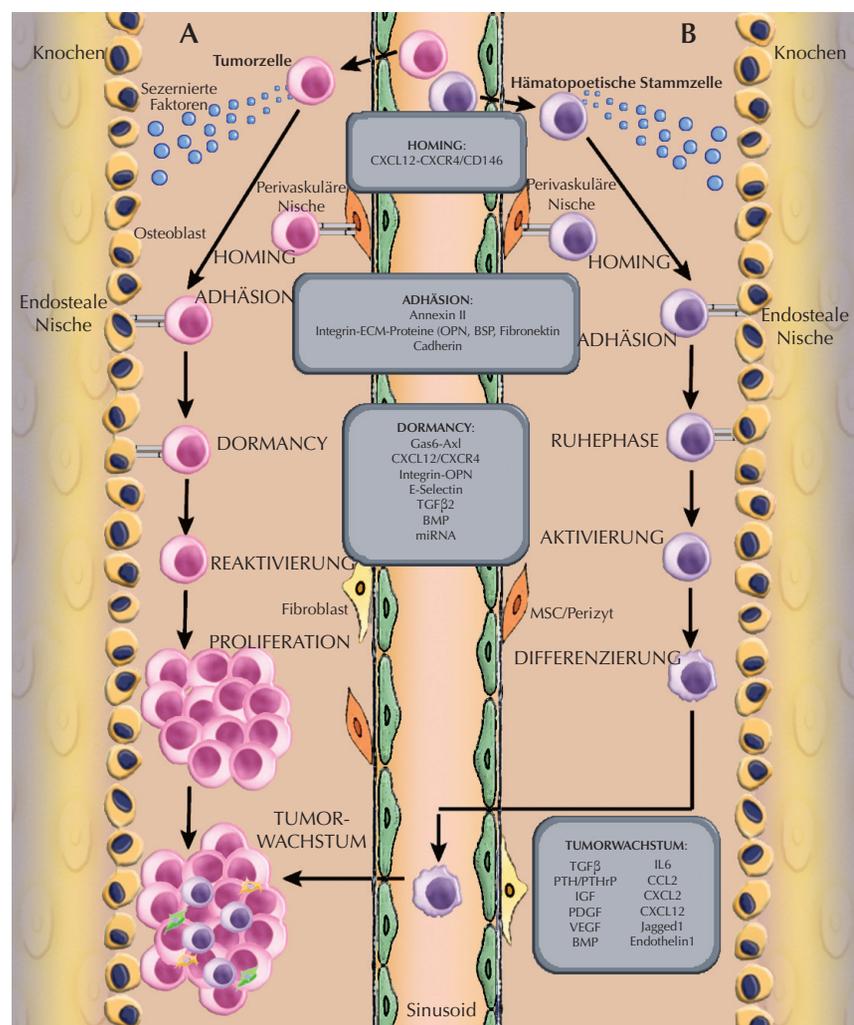


Abb.: Rolle der hematopoetischen Stammzelle (HSC)-Nische (A) bei der Knochenmetastasierung und (B) bei der Aufrechterhaltung des Stammzellpotentials und der Selbsterneuerung. Homing der disseminierten Tumorzellen (DTC) und der HSC in die endostealen und perivaskulären Nischen, in denen sie an Osteoblasten bzw. mesenchymale Stammzellen (MSC) anhaften. Sie verweilen in Dormancy bzw. im Ruhezustand. Tumorzellen können späterhin aktiviert werden, proliferieren und zu Knochenmetastasen anwachsen, während HSC zu Immunzellen differenzieren und in die Zirkulation übertreten (OPN Osteopontin; BSP Knochensialoprotein; TGF β Transformierender Wachstumsfaktor β ; PTH Parathormon; PTHrP Parathormon-verwandtes Protein; IGF Insulinähnlicher Wachstumsfaktor; PDGF Platelet-derived growth factor; VEGF vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; BMP Knochenmorphogeneseprotein; IL6 Interleukin 6; CCL2 C-C-Motiv-Chemokin-2; CXCL12 C-X-C-Motiv-Chemokin-12 nach [2].

Aufbau neuer, nicht funktioneller, Schmerzen verursachender Knochensubstanz. Aus dem Knochenmikromilieu werden die Tumorzellen hierfür zusätzlich mit Wachstumsfaktoren angeregt. Ostromimikry berührt daher die schon lange gehegte Frage nach Ursachen für die Neigung einiger Karzinome wie Prostatakrebs, in Knochen zu metastasieren. Daher besteht die Herausforderung in der Entschlüsselung des genetischen Profils, das den Osteotropismus der Tumorzellen festlegt und letztlich zur Kolonisierung des Skeletts führt. Erklärte Intention ist es, die der besonderen Affinität zum Skelett zugrundeliegenden molekularen Mechanismen aufzuklären, um durch zielgerichtete Blockade maßgeblicher Signalwege Knochenmetastasen kurierbar oder vermeidbar zu machen [1].

Rolle zellulärer Plastizität bei der Progression von Prostatakrebs

Der metastatischen Ausbreitung von Krebs liegen Phänotypwechsel durch epithelial-mesenchymale Transition (EMT) bzw. gegenläufig durch mesenchymal-epitheliale Transition (MET) zugrunde – ein Phänomen, das auch als zelluläre Plastizität beschrieben wird. Im Verlauf der nicht-binären Übergangsprozesse treten bei den Tumorzellen Übergänge zwischen epitheliale und mesenchymale Phänotyp auf, so dass sich bei CTC und DTC ein vielfältiges Spektrum epithelial/mesenchymaler Hybridtypen nachweisen lässt [5]. Beispielsweise koexprimieren CTC von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs zu mehr als 80% epitheliale Proteine (EpCAM, Zytokeratine, E-Cadherin) und zugleich mesenchymale Proteine (Vimentin, N-Cadherin, O-Cadherin) [15].

Die Initiierung der EMT gilt als Ausgangsstufe für die Metastasierung von Prostatakrebs. Vordergründig betrachtet handelt es sich bei dem zellulären Prozess um den Verlust der epithelialen Eigenschaften wie fester Zell-zu-Zell-Kontakte, der apiko-basalen Polarität und der Annahme mesenchymaler Merkmale wie Motilität und Invasivität. Als Schlüsselereignis gilt der Zusammenbruch des durch Zelladhäsionsstrukturen bewirkten interzellulären Zusammenhalts aufgrund des E-Cadherin-Verlusts.

Auslösende Stimuli für die EMT werden von der Tumormikroumgebung ausgesandt. Beim Prostatakrebs wurden verschiedene Peptidhormone wie TGF- β , Interleukin-6 (IL6), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) und Wnt mit der EMT-Initiierung in Zusammenhang gebracht. Als entscheidender Schritt gilt der Verlust des E-Cadherins. Hierzu sind Repressoren der E-Cadherin-Transkription wie die Zinkfingerproteine (Snail/SNAI1 und Slug/SNAI2), der Twist-Transkriptionsfaktor Twist 1 und die Zink-

finger E-box-bindende Homeobox 1 (ZEB1) stark erhöht exprimiert [3, 16]. Darüber hinaus sind auch epigenetische Regulationsmechanismen an der EMT beteiligt. Sowohl hyper- als auch hypomethylierte DNA ist an der Deregulierung verschiedener Gene beteiligt, die zur Progression von Prostatakrebs führt [3]. Die Entwicklung von kastrationsresistentem Prostatakrebs lässt sich anhand des DNA-Hypermethylierungsprofils vorhersagen [17].

Bei Prostatakrebs forciert EMT die metastatische Progression und steht in enger Verbindung mit erworbenen Therapieresistenzen und der Ausprägung von Stammzeleigenschaften [4]. In aggressiven primären und metastatischen Tumoren wurde die simultane Heraufregulierung des N-Cadherins und Herunterregulierung des E-Cadherins festgestellt. N-Cadherin ist ein Marker einer in Gang gekommenen MET, der in epithelialen Zellen nicht exprimiert wird. In Prostatakrebszellen kommt N-Cadherin eine zentrale Rolle bei der Metastasierung und der Entwicklung von Kastrationsresistenz zu. Es reguliert die EMT und die Stammzellfähigkeit der Prostatakrebszellen über den ErbB-Signalweg [18].

Eine universelle Gültigkeit des im Kontext mit Krebs aufgestellten Rahmenkonzepts, dass MET und EMT im Metastasierungsprozess unverzichtbar seien, wurde jüngst anhand von Maus-Modellen des Pankreas- und Mammakarzinoms infrage gestellt [19, 20]. Hiermit hängt die Frage nach Art von Tumorzellen zusammen, aus denen Metastasen hervorgehen. Denn entgegen üblichen Modellen, die davon ausgehen, dass Metastasen die Aussaat einzelner Zellen aus dem Primärtumor sind, mehren sich Indizien auch für eine kollektive Invasion von Tumorzellen, deren Migration zu Clustern vereint stattfindet. In einem alternativen Modell der metastatischen Disseminierung behalten und benötigen Tumorzellen ihre epithelialen Eigenschaften [21].

Während die Rolle der EMT als treibende Kraft bei Invasion und Dissemination der Krebszellen umfangreich beleuchtet wurde, liegt für die Bedeutung der MET bei der Metastasenansiedlung bislang weniger Evidenz vor. Grundsätzlich stellt sich die Frage, inwieweit MET für die metastatische Kolonisierung des Knochens essenziell ist. Vergleichende Expressionsanalysen der Primärtumoren und Knochenmetastasen von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs ergaben in den überwiegenden Metastasenproben eine signifikante Herabregulierung epithelialer und signifikante Heraufregulierung mesenchymaler Marker [22]. Damit wird zwar deutlich, dass MET bei der Metastasierung des Prostatakarzinoms in das Skelett eine Rolle spielt, doch es fehlt der schlüssige Nachweis für die Notwendigkeit der MET. Für MET-unabhängige Metastasierung in die Lunge gibt es Prostatakrebs-Modelle [23].

Rolle von Krebsstammzellen bei der Metastasierung in den Knochen

Etliche Untersucher zellulärer und molekularer Mechanismen im Rahmen der Metastasierung von Prostatakrebs in das Skelettsystem konzentrieren sich auf eine Rolle der Stammzellfähigkeit von Knochenmetastasen [6, 7]. Die Krebsstammzellen (CSC)-Hypothese geht davon aus, dass Tumore zu ihrer Aufrechterhaltung ein Reservoir an klonalen und selbsterneuernden Zellen enthalten. Solche Zellen können offenbar die meisten Therapien überleben und danach den Tumor neu aufbauen, so dass an dieses Konzept pathophysiologische und therapeutische Konsequenzen für Rezidive und Metastasierung geknüpft sind.

Schwierigkeiten beginnen vielfach bereits beim Auffinden von Krebsstammzellen in Knochenmarkpunktionen und dem Nachweis von Stammzellfähigkeit. Der Phänotyp von Prostatakrebs-Stammzellen war mit $CD44^+/\alpha_2\beta_1^{\text{hoch}}/CD133^+$ charakterisiert worden [24]. Allerdings ließ sich bei Prostatakrebs-Patienten in elf zusammengehörenden Biopsien des Primärtumors und des Knochenmarks keine Kolonisierung durch Tumorzellen mit dieser etablierten Signatur immunhistologisch nachweisen [25]. Andererseits war der vermeintliche Krebsstammzellmarker CD44 auf Knochenmetastasen deutlich häufiger als in den Primärtumoren exprimiert. Die Hälfte der Knochenmetastasen exprimierte CD133. Zudem waren >70% der Knochenmarkproben positiv für $\alpha_2\beta_1$ -Integrin, c-met und α_6 -Integrin. Bei jedem dieser Antigene standen positiven Färbungen der Tumorzellen in Metastasen jeweils auch positive Zellfärbungen im hinzupassenden Primärtumor gegenüber. Eine Ausnahme bildete CD44, das nur in zwei Gewebeprobe-Paaren nachgewiesen wurde [25].

Von einer beträchtlichen Anzahl der auf und in Tumorzellen exprimierten Moleküle wird angenommen, dass es sich um Marker für Prostatakrebs-Stammzellen handelt. Zu den vermeintlichen Markern, die mit Selbsterhaltungskapazität und Tumorprogression in Verbindung stehen, gehören CD133, CD44, $\alpha_2\beta_1$ -Integrin, α_6 -Integrin, CXCR4, Zytokeratin 5, ein niedriger PSA-Spiegel, das Trophoblast-Zelloberflächenantigen 2 (Trop 2) und Aldehyddehydrogenase 1 (ALDH1) [6]. Es wird debattiert, ob einer dieser Marker oder Marker-Kombinationen ausreichen, um Prostatakrebs-Stammzellen zu identifizieren. An Prostatakrebs-Zelllinien mit der Signatur $ALDH^{\text{hoch}}/CD44^+/\alpha_2\beta_1^+$ wurden in Maus-Xenograft-Modellen die Progression zur Kastrationsresistenz und potenzielle Selbsterhaltungskapazität anhand der Fähigkeit zur Kolonie- und Spheroidbildung nachgewiesen [26].

In Meta-Analysen lässt sich zwar eine potenzielle Rolle der CSC bei der Metastasierung von Prostatakrebs in Knochen wie auch Stammzellfähigkeit als Vermittler zellulärer Plastizität ermitteln, doch es ist eine große Herausforderung, die zelluläre Plastizität im klinischen Kontext zu erkennen [27].

jfs ◀

- [1] Rucci N, Teti A, 2018. Osteomimicry: how the seed grows in the soil. *Calcif Tissue Int* 102:131-140.
- [2] Graham N, Qian BZ, 2018. Mesenchymal stromal cells: emerging roles in bone metastasis. *Int J Mol Sci* 19 pii: E1121.
- [3] Lo U-G, Lee C-F, Lee M-S, Hsieh J-T, 2017. The role and mechanism of epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer progression. *Int J Mol Sci* 18:2079.
- [4] Montanari M, Rossetti S, Cavaliere C, et al. 2017. Epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer: an overview. *Oncotarget* 8:35376-35389.
- [5] Jolly MK, Ware KE, Gilja S, et al. 2017. EMT and MET: necessary or permissive for metastasis? *Mol Oncol* 11:755-769.
- [6] Harris KS, Kerr BA, 2017. Prostate cancer stem cell markers drive progression, therapeutic resistance, and bone metastasis. *Stem Cells Int* 2017:8629234.
- [7] Roato I, Ferracini R, 2018. Cancer stem cells, bone and tumor microenvironment: key players in bone metastases. *Cancers (Basel)* 10. pii: E56.
- [8] Jinnah AH, Zacks BC, Gwam CU, A. Kerr BA, 2018. Emerging and established models of bone metastasis. *Cancers (Basel)* 10.pii: E176.
- [9] Taichman RS, Cooper C, Keller ET, et al. 2002. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer Res* 62:1832-1837.
- [10] Sun Y-X, Wang J, Shelburne CE, et al. 2003. Expression of CXCR4 and CXCL12 (SDF-1) in human prostate cancers (PCa) in vivo. *J Cell Biochem* 89:462-473.
- [11] Chinni SR, Sivalogan S, Dong Z, et al. 2006. CXCL12/CXCR4 signaling activates Akt-1 and MMP-9 expression in prostate cancer cells: the role of bone microenvironment-associated CXCL12. *Prostate* 66:32-48.
- [12] Conley-LaComb MK, Saliganan A, Kandagatla P, et al. 2013. PTEN loss mediated Akt activation promotes prostate tumor growth and metastasis via CXCL12/CXCR4 signaling. *Mol Cancer* 12:85.
- [13] Xie L, Zeng X, Hu J, Chen Q, 2015. Characterization of nestin, a selective marker for bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int* 2015:762098.
- [14] Ye H, Cheng J, Tang Y, et al. 2012. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells produced TGFbeta contributes to progression and metastasis of prostate cancer. *Cancer Invest* 30:513-518.
- [15] Armstrong AJ, Marengo MS, Oltean S, et al. 2011. Circulating tumor cells from patients with advanced prostate and breast cancer display both epithelial and mesenchymal markers. *Mol Cancer Res* 9:997-1007.
- [16] Savagner P, 2015. Epithelial-mesenchymal transitions: from cell plasticity to concept elasticity. *Curr Top Dev Biol* 112:273-300.
- [17] Angulo JC, Andres G, Ashour N, et al. 2016. Development of castration resistant prostate cancer can be predicted by a DNA hypermethylation profile. *J Urol* 195:619-626.
- [18] Wang M, Ren D., Guo W, et al. 2016. N-cadherin promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-like traits via erbB signaling in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 48:595-606.
- [19] Zheng X, Carstens JL, Kim J, et al. 2015. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature* 527:525-530.
- [20] Fischer KR, Durrans A, Lee S, et al. 2015. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 527:472-476.
- [21] Cheung KJ, Ewald AJ, 2016. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters. *Science* 352:167.169.
- [22] Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. 2006. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 66:2815-2825.
- [23] Somarelli JA, Schaeffer D, Marengo MS, et al. 2016. Distinct routes to metastasis: plasticity-dependent and plasticity-independent pathways. *Oncogene* 35:4302-4311.
- [24] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. 2005. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 65: 10946-10951.
- [25] Eaton CL, Colombel M, van der Pluijm G, et al. 2010. Evaluation of the frequency of putative prostate cancer stem cells in primary and metastatic prostate cancer. *Prostate* 70:875-882.
- [26] Chen X, Li Q, Liu X, et al. 2016. Defining a population of stem-like human prostate cancer cells that can generate and propagate castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 22:4505-4516.
- [27] Jadaan DY, Jadaan MM, McCabe JP, 2015. Cellular plasticity in prostate cancer bone metastasis. *Prostate Cancer* 2015:651580.

Tumor Dormancy bei Prostatakrebs

Einhalt im Entwicklungsgang der Metastasenbildung im Knochenmark

Dormancy wird verschiedentlich als ein konservativer Anpassungsmechanismus betrachtet, der es Zellen ermöglicht, dem Stress einer widrigen Mikroumgebung zu widerstehen. Das trifft in besonderem Maße auf Tumor Dormancy (der Ausdruck Tumorruhe ist ungebrauchlich) zu, womit zugleich der Zeitraum einer latenten, symptomlosen Krebserkrankung umfasst wird. Beispielhaft hierfür ist das Auftreten von Knochenmetastasen bei Prostatakrebs-Patienten erst Jahre, bisweilen Jahrzehnte nach der Diagnosestellung und Erstbehandlung. Das resultiert aus der Kolonisierung des Knochenmarks mit disseminierten Tumorzellen (DTC) bei Prostatakrebs-Patienten bereits früh im Krankheitsprozess. Wie sich Prostatakrebszellen unter maßgeblicher Beteiligung mesenchymaler Stromazellen in Dormancy einrichten, und wie es nach dieser subklinischen Phase zur Reaktivierung und Metastasenbildung kommt, ist nach wie vor Gegenstand intensiver Forschungstätigkeit.

Tumor Dormancy kann im eigentlichen Sinne als eine Phase des Wachstumsstillstands in der Entwicklung maligner Tumore aufgefasst werden. Nach der Immunediting-Hypothese ist das eine Phase der Ausgewogenheit zwischen dem Wachstum von Tumorzellen und der fortdauernden Eliminierung maligner Zellen durch das Immunsystem. Hierdurch entzieht sich ein bereits in Gang gekommener Prozess der Krebsentwicklung weitgehend einer frühzeitigen Entdeckung.

Andererseits wird der Begriff Tumor Dormancy aber vorwiegend im Sinne einer zur Metastasenbildung führenden Dormancy verwendet. Das weist auf eine länger andauernde Periode klinischer Krankheitsfreiheit zwischen der Erstbehandlung des Primärtumors und der Manifestation eines Rezidivs – zumeist als metastasierte Krankheit – hin, wie sie gemeinhin beim Prostatakarzinom auftritt. Daraus ist zu schließen, dass sich Zellen aus dem Primärtumor zu einem frühen Zeitpunkt gelöst haben, um an entfernter Stelle – überwiegend dem Knochenmark – in einem Wachstumsstillstand zu überdauern, bis sie letztlich in Form metastasenbildender „Keimzellen“ reaktiviert werden. Neben der Tumor Cell Dormancy wurde auch Dormancy einer Tumormasse beschrieben. Bei der Tumor Mass Dormancy wird von einem Gleichgewichtszustand zwischen Proliferation und Apoptose in subklinischen Mikrometastasen ausgegangen.

Tumor Cell Dormancy auslösende Mechanismen

Tumor Cell Dormancy beschreibt einen Zustand, in dem einzelne Tumorzellen zum Teil über viele Jahre hinweg in der G0/G1-Phase des Zellzyklus verharren. Der Zellzyklus-Arrest lässt sich an der Supprimierung des Proliferationsmarkers Ki-67 erkennen (Abb.) [1].

An der Entwicklung von Zellzyklus-Arrest und Dormancy sind verschiedene extrinsische und intrinsische Signalwege beteiligt. Die DTC im Knochenmark erreichen antiproliferative Faktoren aus ihrer Mikroumgebung. Anhand eines Knochenmetastasen-Modells wurde dem von Knochenmark-Stromazellen sezerniertem Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP 7) diesbezüglich eine Dormancy vermittelnde Rolle beim Prostatakrebs beigemessen. BMP7 induziert die Expression des Metastasen-Suppressor-Gens N-myc und führt zur Aktivierung der Mitogen-aktiviertes Protein (MAPK) p38, p21 und zum Zellzyklus-Arrest [2]. Ein weiteres Beispiel ist die Aktivierung von Rezeptoren des Growth Arrest-Specific 6 (GAS6)-Proteins auf Prostatakrebszellen im Knochenmark, der eine entscheidende Rolle als molekularer Schalter bei der Etablierung von Tumor Cell Dormancy beigemessen wird [3].

Innerhalb der DTC ist der in Tumorzellen meist konstitutiv aktive, die Proliferation ankurbelnde Phos-

phoinositid-3-Kinase (PI3K)-Akt-Signalweg supprimiert. Ferner sind insbesondere MAPK-Signalwege involviert. Hierfür spricht, dass die Aktivierung der MAPK p38 für den Wachstumsarrest in der Metastasierungskaskade von Prostatakrebs verantwortlich ist. Der Dormancy-Zustand wird durch das Aktivitätsverhältnis der Signalwege extrazelluläre Signalregulierte Kinase (ERK)-1/2 und p38 MAPK reguliert. Der Phänotyp disseminierter Prostata-Tumorzellen in Dormancy ist durch die Abnahme des ERK/p38-Verhältnisses geprägt (Abb.) [1]. Durch p38-MAPK vermittelte Stresssignale können dazu beitragen, die Überlebensfähigkeit der Tumorzellen während ausgedehnter Phasen der Dormancy zu erhöhen.

Tumor Mass Dormancy

Das Auftreten von Mikrometastasen ist wohl auf mitotische Aktivität einzelner DTC zurückzuführen. Die Proliferationsrate dabei entstehender kleiner Tumorzellmassen kann infolge mangelnder Blutversorgung oder immunologischer Überwachung auf dem Niveau der Apoptoserate gehalten, und das Auswachsen zu klinisch manifesten Metastasen somit verhindert werden. Den Mikrometastasen im Zustand funktioneller Dormancy wird keine Überlebensfähigkeit über Jahre oder Jahrzehnte zugetraut. Allerdings sind bislang keine extrinsischen oder intrinsischen Signale bekannt, die Tumor Mass Dormancy beim Prostatakrebs aufrechterhalten oder beenden.

Um weiter anzuwachsen, müssen Mikrometastasen die Bildung von Blutgefäßen durch die Sekretion angiogener Faktoren wie den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) anregen. Zu den Inhibitoren, die bei der Tumor Mass Dormancy die Blutgefäßversorgung unterdrücken, gehört Thrombospondin-1 (TSP-1). Ferner ist das Hitzeschockprotein (HSP27) beteiligt und kann die Angiogenese direkt oder über angiogene Faktoren regulieren.

Die Eliminierung von Tumorzellen durch das Immunsystem ist ein wesentlicher Faktor bei der Begrenzung der Tumor Mass Dormancy auf das Maß von Mikrometastasen. Daran beteiligt sind insbesondere zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK) (Abb.).

Heterogenität und klinische Relevanz einzelner DTC im Knochenmark

Zur Frage, inwieweit die Entdeckung von DTC im Knochenmark von Prostatakrebs-Patienten zum Zeitpunkt der radikalen Pro-

statektomie mit klinischen Parametern oder dem onkologischen Ergebnis korreliert, gibt es kontroverse Ansichten. Das hängt zum einen mit dem Fehlen verlässlicher, standardisierter Nachweismethoden und zum anderen mit Zweifeln am prognostischen Wert der Entdeckung von DTC zusammen. Bei 248 Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko war das klinische Ergebnis durch den Nachweis von DTC zum Zeitpunkt der Operation nicht beeinflusst [4].

Von mehreren Arbeitsgruppen wurden zur Aufklärung molekularbiologischer Hintergründe der Verbindung zwischen DTC und Tumor Dormancy Genexpressionsprofile einzelner DTC aus dem Knochenmark von Prostatakrebs-Patienten in unterschiedlichen Stadien des Krankheitsverlaufs erstellt [5]. In diesem Zusammenhang sind Forscher bestrebt, mit Dormancy und der Reaktivierung assoziierte Signalwege aufzuklären, die zukünftig als therapeutische Ziele bei Patienten mit Residualkrankheit Relevanz erlangen könnten. Die Komplexität dieser Aufgabe zeigt sich dabei in der hohen intra- und interindividuellen Heterogenität der DTC.

Anhand von Einzelzell-Genom- und Einzelzell-Genexpressionsanalysen stießen Gužvić et al. unabhängig vom Status der Metastasierung auf eine unerwartet hohe Plastizität genomisch aberranter DTC. Wider Erwarten gelang es ihnen nicht, unter den analysierten EpCAM⁺-Zellen aus dem Knochenmark von Patienten mit nicht-metastasiertem (M0) Prostatakrebs und krebsfreien Kontrollprobanden DTC nur anhand einer 17-Gen-mRNA-Signatur auf der Basis ausgewählter histogenetischer Marker verlässlich zu identifizieren. Aktuell wird von den Untersuchern der Nachweis genomischer Aberrationen als

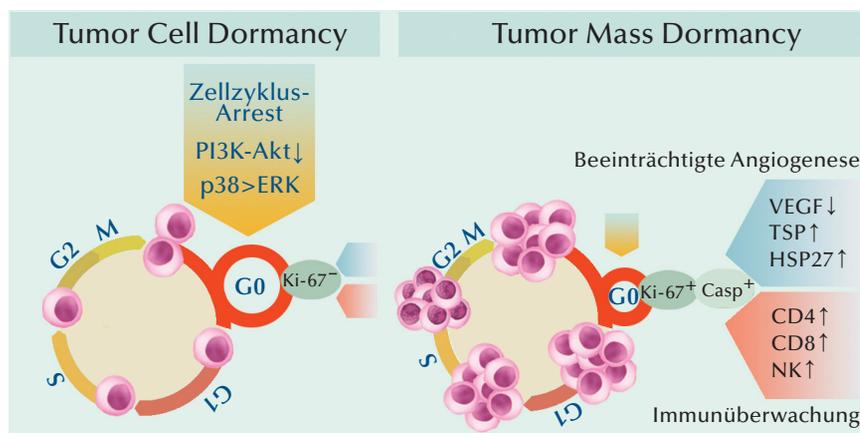


Abb.: Mechanismen der zur Metastasierung führenden Tumor Cell Dormancy und Tumor Mass Dormancy. An der Induktion und Aufrechterhaltung von Dormancy sind zelluläre (gelb), angiogenetische (blau) und immunologische (rot) Mechanismen beteiligt, die zur Dormancy jeweils in unterschiedlichem Maße beitragen. Bei zellulärer Dormancy liegt ein Zellzyklus-Arrest vor. Bei Tumor Mass Dormancy sind Proliferations- und Apoptose-Rate ausgeglichen. Ki67⁻ weist auf eine arretierte Zelle, Ki67⁺ auf eine proliferierende Zelle und Casp⁺ auf eine Apoptose hin. Nach [1].

die verlässlichste Methode erachtet, um die Identität von Krebszellen festzulegen [6].

Zur Ermittlung einer mit Dormancy assoziierten molekularen Signatur wurden Transkriptom-Analysen einzelner, von Prostatakrebs-Patienten isolierter DTC durchgeführt [7]. Dabei wurden DTC von Patienten 7 bis 18 Jahre nach radikaler Prostatektomie ohne Anzeichen der Krankheit mit DTC von Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit (biochemisches Rezidiv oder bekannte Knochenmetastasen) verglichen. Hierfür wurden Genexpressionsprofile von 85 einzelnen EpCAM⁺/CD45⁻-Zellen aus beiden Patientenkollektiven angefertigt. Dabei ließ sich eine Gen-signatur ableiten, anhand der sich DTC von Prostatakrebs-Patienten von anderen EpCAM⁺/CD45⁻-Zellen im Knochenmark abgrenzen, die keine typischen Epithelzellmarker aufweisen. Erstaunlicherweise wurden bei einzelnen Patienten mit fortgeschrittener Krankheit zwei Gruppen von DTC identifiziert. Die DTC in einer Gruppe zeigen ein ähnliches Genexpressionsmuster wie diejenigen, die bei Patienten ohne Anzeichen der Krankheit isoliert worden waren. Obwohl die Mikroumgebung der DTC eine permissive Rolle für die Entwicklung von Knochenmetastasen innehat, geht ein Großteil der ins Knochenmark gelangten Tumorzellen zunächst in den Zustand der Dormancy über [7].

Mechanismen metastatischer Reaktivierungsmechanismen

Die gänzliche Ausrottung von Prostatakrebs mit dem heutigen therapeutischen Armamentarium scheitert vielfach an DTC. Diese haben sich im Knochenmark aus dem Krankheitsgeschehen oft nur vorübergehend verabschiedet. Daher wäre es wünschenswert, den durch Krebs Dormancy ohnehin meist länger anhaltenden krankheitsfreien Zeitraum durch geeignete Behandlungsmaßnahmen möglichst grenzenlos ausdehnen zu können. Dazu müsste zunächst der dem Wechsel von Dormancy auf Proliferation zugrundeliegende Schaltmechanismus aufgeklärt werden.

Experimentell lässt sich die Reaktivierung der Tumorzellen aus der Dormancy durch Unterbinden der molekularen Wechselwirkungen mit der Stammzellnische herbeiführen. Andererseits sind endogene Mechanismen, die zur spontanen Beendigung von Dormancy führen, noch unzureichend erforscht. Hierbei spielen genetische Veränderungen wohl eher eine untergeordnete Rolle, da sie bei nicht proliferierenden Zellen eher unwahrscheinlich sind.

Anhand von drei Patienten-abgeleiteten Xenograft-Modellen wurden zelluläre Adhäsion und die Herunterregulierung des transformierender Wachstumsfaktor- β 2 (TGF β 2) als ein potenzieller Mecha-

nismus ermittelt, durch den Prostatakrebszellen aus der Dormancy entlassen werden. Hierin wird ein Ansatzpunkt gesehen, um mit gegen TGF- β 2 gerichtete Therapien metastasierten letalen Prostatakrebs zu vermeiden [8].

Mitteilungen jüngerer Datums zeigen zudem, dass 'Dormancy Escape' bei Prostatakrebs durch die Mer-Protoonkogen-Tyrosinkinase (MERTK) anhand eines MAPK-abhängigen Mechanismus stimuliert wird, an dem auch p27, pluripotenzassoziierte Transkriptionsfaktoren und Histonmethylierung beteiligt sind [9].

Zur Vermeidung klinisch manifester Metastasen durch Unterdrückung der Reaktivierung von DTC gibt es verschiedene Ansätze: Anhand eines Modells für Knochenmetastasen bei Prostatakrebs ließ sich deutlich machen, dass eine durch Androgen-deprivation erzeugte Umgebung der DTC mit hohem Knochenumsatz zu vermehrtem Auswachsen von DTC führt. Dieses Auswachsen ließ sich durch Zoledronsäure unterdrücken, deren Einsatz in dieser Indikation bereits zum Zeitpunkt der Androgen-deprivationstherapie angezeigt ist [10].

Um Krebswachstum zu inhibieren wurde auch die Aktivierung eines seneszenzartigen Programms über den Ras-Signalweg ins Auge gefasst [11]. Daraus erwächst die Hoffnung, dass sich Cell Dormancy möglicherweise in einen Zustand der Seneszenz überführen lässt, um so den Auswuchs von DTC irreversibel zu verhindern [5].

jfs ◀

[1] Gomis RR, Gawrzak S, 2017. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol* 11:62-78.

[2] Kobayashi A, Okuda H, Xing F, et al. 2011. Bone morphogenetic protein 7 in dormancy and metastasis of prostate cancer stem-like cells in bone. *J Exp Med* 208:2641-2655.

[3] Shiozawa Y, Pedersen EA, Patel LR, et al. 2010. GAS6/AXL axis regulates prostate cancer invasion, proliferation, and survival in the bonemarrow niche. *Neoplasia* 12:116-127.

[4] Todenhöfer T, Hennenlotter J, Faber F, et al. 2015. Significance of apoptotic and non-apoptotic disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with clinically localized prostate cancer. *Prostate* 75:637-645.

[5] Morrissey C, Vessella RL, Lange PH, Lam H-M, 2016. The biology and clinical implications of prostate cancer dormancy and metastasis. *J Mol Med* 94:259-265.

[6] Gužvić M, Braun B, Ganzer R, et al. 2014. Combined genome and transcriptome analysis of single disseminated cancer cells from bone marrow of prostate cancer patients reveals unexpected transcriptomes. *Cancer Res* 74:7383-7394.

[7] Chéry L, Lam H-M, Coleman I, et al. 2014. Characterization of single disseminated prostate cancer cells reveals tumor cell heterogeneity and identifies dormancy associated pathways. *Oncotarget* 5:9939-9951.

[8] Ruppender N, Larson S, Lakely B, et al. 2015. Cellular adhesion promotes prostate cancer cells escape from dormancy *PLoS ONE* 10:e0130565.

[9] Cackowski FC, Eber MR, James Rhee J, et al. 2017. Mer tyrosine kinase regulates disseminated prostate cancer cellular dormancy. *J Cell Biochem* 118:891-902.

[10] Ottewill PD, Wang N, Meek J, et al. 2014. Castration-induced bone loss triggers growth of disseminated prostate cancer cells in bone. *Endocr Relat Cancer* 21:769-781.

[11] Bihani T, Chicas A, Lo CP, Lin AW, 2007. Dissecting the senescence-like program in tumor cells activated by Ras signaling. *J Biol Chem* 282:2666-2675.

Wirtschaftliche ureterorenoskopische Steinbehandlung

Einmal-Geräte liegen im Trend

Die Ureterorenoskopie (URS) ist der Standard zur Diagnostik und Therapie von Ureter- und Nierenbeckenkrankungen. Ein Schwerpunkt ist die Steinbehandlung: 60-97 Prozent der proximalen und 90-98 Prozent der distalen Harnleitersteine können durch die URS risikoarm erfolgreich behandelt werden. In vielen Kliniken kommen noch wiederverwendbare Ureterorenoskope zum Einsatz. Jedoch zeichnet sich der Trend zu Einmal-Geräten ab. PD Dr. med. Frank Strittmatter (Oberarzt und Leiter des Schwerpunktbereichs Harnsteinleiden an der urologischen Klinik der Universität München) erläutert, warum sich diese Alternative rechnet.

Dr. Strittmatter, nimmt die Prävalenz von Harnsteinen zu?

Ja, wie in Deutschland sind Harnsteine in vielen Staaten eine Volkskrankheit mit steigender Prävalenz. Zu den klassischen Faktoren, die die Steinbildung begünstigen – familiäre Disposition, Grunderkrankungen, Medikamente – addieren sich spezifische Ursachen. In den USA, wo die Erkrankungsrate bei bis zu 15 Prozent liegt, und auch in Deutschland mit einer rund fünfprozentigen Prävalenz ist die Harnsteinentwicklung eindeutig mit dem metabolischen Syndrom assoziiert.

Wie oft führen Sie eine URS durch?

Von 100 Steinpatienten brauchen bei uns ca. 90 eine Schiene, und davon benötigen 80 eine URS zur Steinextraktion. Insgesamt führen wir per anno 700-800 Ureterorenoskopien zur Steinextraktion durch.

Warum bevorzugen Sie Einmal-Ureterorenoskope?

Aus meiner Sicht haben single-use-Ureterorenoskope viele Vorteile. Moderne Geräte wie das U-Scope von PUSEN, mit dem wir arbeiten, sind hinsichtlich ihrer Qualität mit den wiederverwendbaren Geräten nahezu vergleichbar. Bei komplexen Steinoperationen, die an das Gerätelimit gehen, befürchte ich nicht, das Gerät zu beschädigen, weil es nach dem Eingriff ohnehin entsorgt wird.



Adapterbox für das U-Scope von PUSEN für eine perfekte Systemintegration



Gibt es weitere Aspekte?

Das Risiko der Keimverschleppung. Es gibt Untersuchungen zur Kontamination an wiederaufbereiteten Geräten. Das Einmal-Ureterorenoskop ist immer steril griffbereit. Oder das Thema Ausbildung junger Assistenzärzte. Ich tue mich schwer, Lernenden ein teures Mehrweg-URS-Gerät in die Hand zu geben. Zumal die Qualität unserer Einmalgeräte sehr gut ist.

Wie beurteilen Sie das Kosten-Nutzen-Verhältnis?

Unter Betrachtung aller Kosten und bei der Anzahl unserer URS-Eingriffe eher zugunsten des Einmal-Ureterorenoskops. Mehrweg-Geräte sind kostspielig in der Anschaffung, nach ca. 20-25 Einsätzen fallen Wartungs- und Reparaturkosten an, und die Reparaturintervalle verkürzen sich. Rechnet man die Wiederaufbereitung hinzu, überschreiten die Aufwendungen oft die Kosten für den Einkauf von Einmal-Geräten. Das Journal of Endourology hat im Oktober 2017 die Micro-cost-Analyse „Defining the Costs of Reusable Flexible Ureteroscope Reprocessing Using Time-Driven Activity-Based Costing“ veröffentlicht. Auch diese zeigt, dass Einmal-Ureterorenoskope vergleichbare Kosten verursachen wie ein wiederverwendbares Gerät. Jede Klinik muss das für sich selbst kalkulieren.

Was überzeugt Sie am flexiblen U-Scope?

Ich habe das Gerät im OP mit anderen verglichen. Qualität und Bildauflösung sind top. Das U-Scope liegt leicht in der Hand, ist gut bedienbar und musste noch nie während einer OP ausgetauscht werden. Auch im Assistenzbereich hat es sich positiv bewährt. Durch die Adapterbox ist die Kompatibilität hervorragend. Wir schließen das U-Scope an unseren Turm oder z. B. an das Röntgengerät an. Ich halte das Gerät für technisch einwandfrei, zuverlässig und wirtschaftlich. Derzeit führen wir eine Studie zur Geräte-Evaluation durch.

Einmal-Ureterorenoskop – ein Trend?

Ganz sicher. Die Vorteile sind so überragend und überzeugend, dass sich dieser noch junge Produktbereich schnell etablieren wird. Ich prognostiziere: In fünf, spätestens zehn Jahren wird das Einmal-Ureterorenoskop klinischer Standard sein.



Mit freundlicher Unterstützung von
PD Dr. med. Frank Strittmatter
Urologische Klinik und Poliklinik,
Klinikum der Universität München,
Campus Großhadern
Tel: +49 (0) 89 4400 - 7 6723

Spinalanästhesie beeinflusst Rezidivrate nach Resektion von nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs

Nach Resektion von nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs war die Rezidivrate bei Patienten, die eine Spinalanästhesie erhalten hatten, geringer als bei Patienten mit genereller Anästhesie.

Perioperative Behandlungsoptionen – darunter die Wahl des Anästhesieverfahrens – haben in der letzten Zeit zunehmend größere Beachtung erfahren. Regionale Anästhesie steht mit verminderter perioperativer Immunsuppression und dem Erhalt der antikanzerösen Eigenschaft von Immunzellen im Zusammenhang. Metaanalytische Daten weisen darauf hin, dass sich das Gesamtüberleben bei Lokalanästhesie/-analgesie nach onkologischen Operationen verlängert. Andererseits wurde kein eindeutiger Effekt auf Krebsrezidive bestätigt. Diesbezüglich wurden mögliche Einflussnahmen der Anästhesieart (Spinal- oder Generalanästhesie) auf die Rezidivierung von Blasenkrebs nach transurethraler Resektion der Blasentumoren (TURBT) retrospektiv analysiert.

Die elektronischen Krankenakten von Patienten, die sich in den Jahren 2011 bis 2013 an einem Universitätszentrum in Kingston, Ontario, Kanada, aufgrund von nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) einer transurethralen Resektion des Blasentumors (TURBT) unterzogen hatten, wurden begutachtet. Im Dezember 2016 wurden die Nachfolge-Informationen aller Patienten erfasst. Primäre Zielparame- ter waren die Zeitdauer bis zum ersten Krebsrezidiv und die Häufigkeit von Krebsrezidiven.

In der Zeit zwischen Januar 2011 und Dezember 2013 hatten sich 231 auswertbare Patienten einer TURBT unterzogen. Von der Kohorte hatten 135 Patienten eine Spinalan-

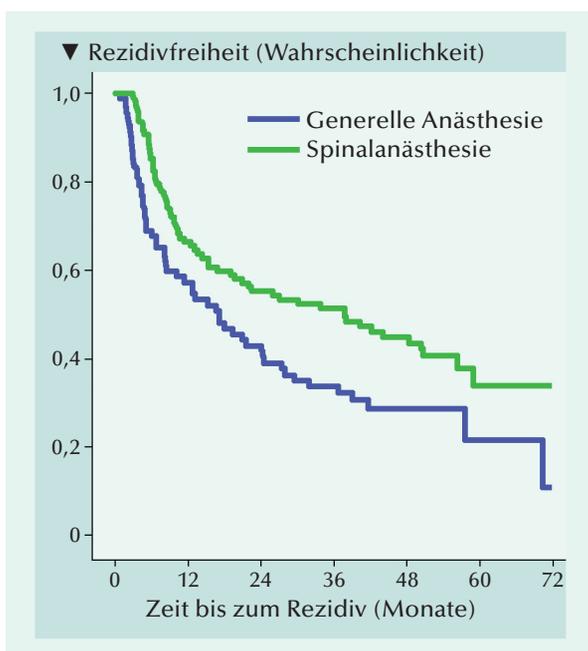
ästhesie und 96 eine Generalanästhesie erhalten.

Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Spinal- und Generalanästhesie bestanden bezüglich des Alters ($71,7 \pm 10,6$ vs. $65,4 \pm 10,9$ Jahre), und einer höheren Anzahl Komorbiditäten nach ASA (American Society of Anesthesiologists) bei ersteren.

In der Gesamtkohorte betrug die Rezidivrate 63,2%. Krebspezifische Variable, die bekanntermaßen mit Rezidiven im Zusammenhang stehen, wie insbesondere das Auftreten von Carcinoma in situ, waren weitgehend gleichmäßig verteilt. Tumorstadium und Tumorgrad waren in beiden Anästhesie-Armen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Rezidivhäufigkeit war bei Patienten, die sich der TURBT unter Spinalanästhesie unterzogen hatten, signifikant geringer als bei Patienten mit Generalanästhesie (57,8% vs. 70,8%, $p=0,043$). Der Einfluss der Anästhesieart auf die Zeit der Rezidivfreiheit ist in der **Abb.** dargestellt: Bei Patienten mit Spinalanästhesie wurde eine signifikant längere mediane Zeit bis zum Rezidiv als bei Patienten mit Generalanästhesie ermittelt (42,1 vs. 17,2 Monate; $p=0,014$). Es wurden auch andere Ergebnisse des NMIBC univariat analysiert. Dabei war die Anästhesieart nicht mit Krebsprogression oder Gesamtmortalität assoziiert. Andererseits standen Tumorgrad ($p=0,009$) Tumorstadium ($p=0,02$) und Risikokategorie ($p=0,007$) im Zusammenhang mit Tumorprogression. Die ASA-Klassifizierung und das Alter waren signifikant mit Gesamtmortalität korreliert ($p=0,007$ bzw. $p=0,042$).

In multivariaten Analysen hatten Patienten, bei denen die TURBT unter Gesamtanästhesie erfolgt war, unter Berücksichtigung zentraler a-priori-Variabler wie der NMIBC-Risikostatifizierung und adjuvanter Therapien eine doppelt so hohe Rezidivhäufigkeit (Odds Ratio 2,06, 95% KI 1,14–3,74; $p=0,017$) und eine kürzere Zeit bis zum Rezidiv (Hazard Ratio 1,57, 95% KI 1,13–2,19, $p=0,008$) wie diejenigen, bei denen Spinalanästhesie angewandt worden war. **Red. ◀**



Koumpan Y, Jaeger M, Mizubuti GB, et al. 2018. Spinal anesthesia is associated with lower recurrence rates after resection of nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 199:940-946.

Lokalisierter Nierentumor Aktive Überwachung mit und ohne verzögerte Intervention

Um der unterschiedlichen klinischen Signifikanz von lokalisierten Nierentumoren und der damit zusammenhängenden potenziellen Überbehandlung Rechnung zu tragen, bietet sich Active Surveillance (AS) als eine initiale Behandlungsoption an. Allerdings beruhen bislang publizierte ermutigende Ergebnisse mit AS-Kohorten erst auf relativ kurzen Nachbeobachtungsperioden. Aktuell wurden die umfassenden Erfahrungen eines Einzelzentrums mit aktiver Überwachung bei Patienten mit lokalisiertem Nierentumor über median mehr als fünf Jahre berichtet.

Aus der prospektiv geführten Nierenkrebs-Datenbank der Temple University, Lewis Katz School of Medicine, Philadelphia, PA, USA, wurden Patienten mit Nierentumor identifiziert, die in den Jahren 2000 bis 2016 mit AS betreut worden waren.

Die lineare Wachstumsrate (LWR) wurde anhand einfacher linearer Regression bestimmt. Eine initiale LWR (iLWR) wurde aus der Steigung zwischen der initial maximalen Tumorausdehnung bei der Vorstellung und bei der ersten Bildgebung im Überwachungsverfahren berechnet.

Für die Analyse standen 457 Patienten (544 Läsionen) mit soliden oder Bosniak III/IV zystischen lokalisierten Nierentumoren und adäquat vorhandenen Daten zur Verfügung. Das mediane Alter bei der Aufnahme war 70 (60–78) Jahre, und die me-

diane Nachbeobachtungsdauer überlebender Patienten betrug 67 (41–94) Monate. Diejenigen Patienten, die nicht zu einem späteren Zeitpunkt zur Intervention überwechselten, verweilten median 41 (19–71) Monate im Überwachungsstatus.

Die mediane LWR für alle Läsionen betrug 1,9 (0,2–4,2) mm/Jahr und die mediane iLWR 1,9 (0–7) mm/Jahr. **Abbildung**

1 zeigt die Verteilung des LWR- und Interventionsstatus im Gesamtkollektiv. Die kumulative Inzidenzrate späterer Interventionen nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren aktiver Überwachung betrug 9%, 22%, 29%, 35% bzw. 42%.

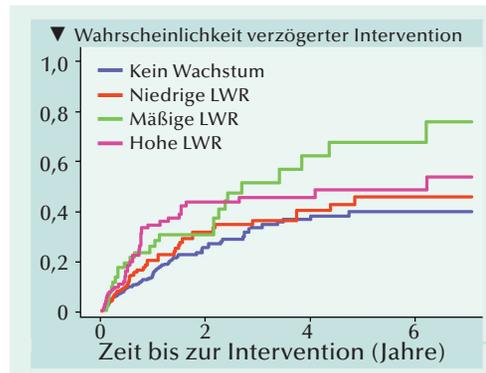


Abb. 2: Zeitliche Abhängigkeit kumulativer Inzidenz von verzögerten (späteren) Interventionen. Eine ansteigende lineare Wachstumsrate (LWR) war mit höheren Interventionsraten assoziiert ($p=0,018$).

Aktive Überwachung mit und ohne späterer Intervention ist bei sorgsam geführten Patienten eine sicherere Vorgehensweise. Die Entscheidung zur Intervention fällt überwiegend in die ersten zwei bis drei Jahren der aktiven Überwachung.

In der Analysekohorte waren insgesamt 73 Patienten verstorben. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate belief sich auf 89%. Patienten, die später zur Intervention wechselten, hatten kein signifikant höheres Risiko als Patienten, die bei AS verblieben.

Neunundneunzig Patienten mit einem mehr als fünfjährigen Follow-up (median 99 [77–115] Monate) hatten nicht zur Intervention gewechselt. Für solide ($n=82$) und zystische Tumoren ($n=17$) betrug die maximale Größe initial 21 mm bzw. 19 mm. Die mediane LWR betrug insgesamt 1,1 (0,4–2,5) mm/Jahr bzw. 1 (0,4–1,5) mm/Jahr. Zwölf Patienten starben. Einer davon hatte mehr als acht Jahre nach Aufnahme in das AS-Programm ein metastasiertes Nierenzellkarzinom entwickelt. *Red. ◀*

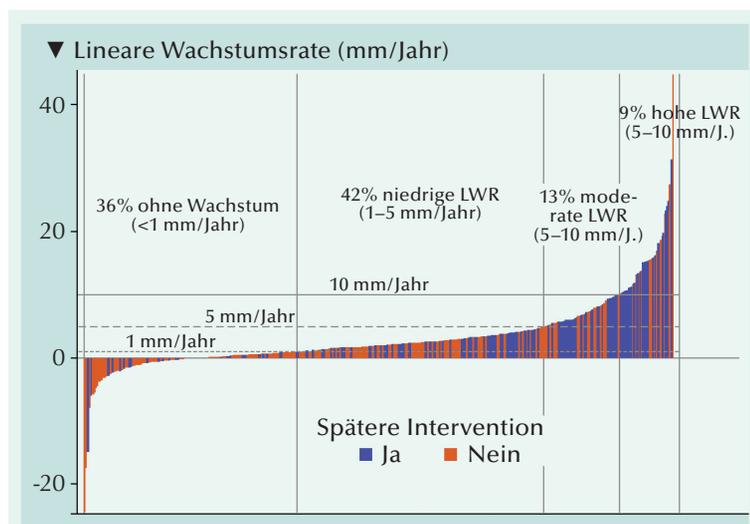


Abb. 1: Wasserfall-Diagramm der linearen Wachstumsrate (LWR)-Verteilung nach Interventionsstatus. Bei Vorliegen multipler Läsionen wurde bei Patienten ohne Intervention die größte Läsion und bei Patienten mit späterer Intervention die zuerst operierte Läsion gewählt.

McIntosh AG, Ristau BT, Ruth K, et al. 2018. Active surveillance for localized renal masses: tumor growth, delayed intervention rates, and >5-yr clinical outcomes. *Eur Urol* <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.011> (Epub ahead of press).

Informationspflichten des Arztes nach Behandlungsende

Ein aktuelles Urteil des BGH behandelt zentral die Frage, in welcher Weise sich ein (Allgemein-)Mediziner verhalten muss, der einen Patienten zur fachärztlichen Behandlung überwiesen hat und später ein Schreiben bekommt, worin die Befunde und die ggf. anzurathende (Weiter-)Behandlung des Patienten mitgeteilt werden. Es geht konkret darum, ob der (Haus-)Arzt seinen Patienten über diesen Arztbrief in Kenntnis setzen muss, obwohl seine Behandlung längst abgeschlossen ist, und ob er für den Fall, dass er es nicht tut, grob fahrlässig handelt und dem Patienten Schadensersatz schuldet (BGH, Urteil vom 26. Juni 2018 – VI ZR 285/17). Damit behandelt die BGH-Entscheidung eine Thematik, die sich gleichermaßen für Haus- und Fachärzte stellen kann und daher im Folgenden für die ärztliche Praxis aufbereitet werden soll.

Sachverhalt

Der Kläger nimmt die Beklagte, seine langjährige Hausärztin, wegen einer behaupteten Pflichtverletzung auf Schadensersatz in Anspruch. Nachdem der Kl. mit Schmerzen im Bein die Bekl. aufgesucht hat, wurde er zur fachärztlichen (Weiter-)Behandlung an einen Chirurgen überwiesen, der wiederum eine Behandlung im Krankenhaus veranlasst hat, bei der eine Geschwulst aus der Kniekehle entfernt und anschließend histologisch untersucht wurde, ohne dass dies einen genauen Befund erbracht hätte. Darüber wurde zunächst bloß der Chirurg, nicht aber die Bekl. informiert. Erst am Ende der Krankenhausbehandlung bekam die Bekl. von der Klinik in Arztbriefen entsprechende Informationen, darunter die Empfehlung, dass der Patient in einem onkologischen Spezialzentrum vorstellig werden sollte. Die Bekl. hat aber weder die – bloß an sie adressierten – Schreiben selbst noch die darin enthaltenen Informationen an den Kl. weitergegeben.

Als der Kl. geraume Zeit später bei der Bekl. wegen einer Handverletzung vor-

stellig wurde, kam das Gespräch auf die Bösartigkeit der aus der Kniekehle entfernten Geschwulst. Der Kl. wurde daraufhin in einem Universitätsklinikum (weiter-)behandelt, das feststellte, dass sich in der Kniekehle ein Rezidiv gebildet hatte, das weitere stationäre Aufenthalte und Operationen erforderlich machte. Der Kl. meint, die Bekl. habe es behandlungsfehlerhaft unterlassen, dass er Kenntnis von den in den Arztbriefen enthaltenen Informationen bekommen hat, insbesondere von der darin gemachten Empfehlung, einen Onkologen aufzusuchen. Mit seiner insbesondere auf Schmerzensgeld gerichteten Klage ist er allerdings in den Vorinstanzen gescheitert.

BGH-Urteil

Der BGH gibt dem Kl. dagegen Recht. Denn schließlich hat die Bekl. „ihre ärztlichen Pflichten gegenüber dem Kläger verletzt, weil sie ihn über die Diagnose eines malignen Nervenscheidentumors und die Behandlungsempfehlungen des Klinikums nicht informiert hat. Sie hätte sicherstellen müssen, dass der Kläger von dem allein an sie gerichteten zweiten Arztbrief und der darin enthaltenen bedrohlichen Diagnose sowie von den vom Klinikum angeratenen ärztlichen Maßnahmen unverzüglich Kenntnis erlangte.

Der Patient hat einen Anspruch auf Unterrichtung über die im Rahmen einer ärztlichen Behandlung erhobenen Befunde und Prognosen [...]. Das gilt in besonderem Maße, wenn ihn erst die zutreffende Information in die Lage versetzt, eine medizinisch gebotene Behandlung durchführen zu lassen (therapeutische Aufklärung/Sicherungsaufklärung). Es ist ein (schwerer) ärztlicher Behandlungsfehler, wenn der Patient über einen bedrohlichen Befund, der Anlass zu umgehenden und umfassenden ärztlichen Maßnahmen gibt, nicht informiert und ihm die erforderliche ärztliche Beratung versagt wird [...]. Erhält der behandelnde Arzt einen Arztbericht, in dem für die

Weiterberatung und Weiterbehandlung des Patienten neue bedeutsame Untersuchungsergebnisse enthalten sind, die eine alsbaldige Vorstellung des Patienten bei dem Arzt unumgänglich machen, so hat er den Patienten (sogar dann) unter kurzer Mitteilung des neuen Sachverhaltes einzubestellen, wenn er ihm aus anderen Gründen die Wahrnehmung eines Arzttermins angeraten hatte.“

Bis dahin kann dem BGH sicher beipflichtet werden. Es bestand aber die Besonderheit, dass der Kl. von der Bekl. zur Weiterbehandlung an einen Facharzt überwiesen wurde, ohne dass sich dadurch aber etwas ändern würde: „Zwar geht durch eine Überweisung an ein Krankenhaus grundsätzlich die Verantwortung für die Behandlung auf die Ärzte des Krankenhauses über. Das gilt aber nicht uneingeschränkt. So hat etwa der weiterbehandelnde Hausarzt von ihm erkannte oder ihm ohne weiteres erkennbare gewichtige Bedenken gegen Diagnose und Therapie anderer Ärzte mit seinem Patienten zu erörtern [...]. Auch darf kein Arzt, der es besser weiß, sehenden Auges eine Gefährdung seines Patienten hinnehmen, wenn ein anderer Arzt seiner Ansicht nach etwas falsch gemacht hat oder er jedenfalls den dringenden Verdacht haben muss, es könne ein Fehler vorgekommen sein. Das gebietet der Schutz des dem Arzt anvertrauten Patienten.“

Informationspflichten nach Behandlungsende

Schlussendlich gilt es noch zu bedenken, dass ein (neuerlicher) Behandlungsvertrag zwischen den Parteien erst wieder im Hinblick auf die Handverletzung geschlossen worden ist und der Behandlungsvertrag wegen der Knieverletzung bzw. -beschwerden nicht mehr bestand, als die Bekl. die Arztbriefe bekommen hat, über deren Inhalt sie den Kl. nicht unterrichtet hat. Dies sieht der BGH freilich als belanglos an: „Zwar kann ein Behandlungsvertrag durch eine an ei-

nen anderen Arzt oder ein Krankenhaus veranlasste Überweisung enden [...]. Ob dies im Hinblick auf die langjährige Behandlung des Klägers durch die Beklagte als seine Hausärztin auch hier der Fall war, kann indes offenbleiben. Denn der Arzt hat sicherzustellen, dass der Patient von Arztbriefen mit bedrohlichen Befunden – und gegebenenfalls von der angeratenen Behandlung – Kenntnis erhält, auch wenn diese nach einem etwaigen Ende des Behandlungsvertrags bei ihm eingehen. Ihn trifft eine aus dem Behandlungsvertrag nachwirkende Schutz- und Fürsorgepflicht [...]. Der Arzt, der als einziger eine solche Information bekommt, muss den Informationsfluss aufrechterhalten, wenn sich aus der Information selbst nicht eindeutig ergibt, dass der Patient oder der diesen weiterbehandelnde Arzt sie ebenfalls erhalten hat.“

Annahme grober Fahrlässigkeit

Darüber hinaus war streitig, ob die Bekl. ursächlich dafür geworden ist, dass das Rezidiv zu spät erkannt worden ist. Dabei wäre es für den Kl. günstig, wenn sie sich grob fahrlässig verhalten hätte. Gemäß § 630h Abs. 5 Satz 2 BGB wird nämlich die Beweislast umgekehrt und trifft den Arzt, „wenn es der Behandelnde un-

terlassen hat, einen medizinisch gebotenen Befund rechtzeitig zu erheben oder zu sichern, soweit der Befund mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ein Ergebnis erbracht hätte, das Anlass zu weiteren Maßnahmen gegeben hätte, und wenn das Unterlassen solcher Maßnahmen grob fehlerhaft gewesen wäre“. Damit hätte die Bekl. dartun und beweisen müssen, dass der Kl. selbst bei fristgerechter Information nicht besser stehen würde. Von daher kam es entscheidend darauf an, ob sie grob fahrlässig gehandelt hat, als sie die Informationen über den Befund des Kl. nicht an diesen weitergeleitet hat, wodurch es nicht zu seiner möglichen Weiterbehandlung beim onkologischen Spezialisten gekommen ist.

Dazu heißt es vom BGH: „Ein Behandlungsfehler ist [...] als grob zu bewerten, wenn der Arzt eindeutig gegen bewährte ärztliche Behandlungsregeln oder gesicherte medizinische Erkenntnisse verstoßen und einen Fehler begangen hat, der aus objektiver Sicht nicht mehr verständlich erscheint, weil er einem Arzt schlechterdings nicht unterlaufen darf.“ Im Ergebnis hat der BGH dies angenommen, weil Hausärzte in der Regel längeren Kontakt zu Patienten pflegen: „Gerade ein in der Langzeitbetreuung und damit auch interdisziplinären Koordination tätiger Hausarzt muss damit rech-

nen, dass seine Patienten ihn im Rahmen einer Krankenhausbehandlung als Ansprechpartner angeben. Es muss sich ihm aufdrängen, dass er [...] als für die Weiterbehandlung verantwortlicher Arzt angesehen wird und in dieser Funktion die dazu erforderlichen Informationen erhält“, selbst wenn es zu Unrecht erfolgt, weil nicht er, sondern ein Facharzt die Krankenhausbehandlung veranlasst hat.

Fazit

Im Ergebnis kann dem Urteil uneingeschränkt zugestimmt werden. Es sichert Patientenrechte, ohne ärztliche Pflichten zu überspannen, weil sie – im Zeitalter von Mails und Scans – ziemlich problemlos zu erfüllen sind. Damit spricht schon eine ökonomische Analyse des Rechts dafür, dass ein (Haus-)Arzt seine Patienten über (fehlgeleitete) Arztbriefe bzw. deren Inhalt in Kenntnis zu setzen hat. Schließlich ist der Schaden, der dadurch verhindert werden kann, unverhältnismäßig größer als die damit verbundenen Kosten. Bereits von daher sollten sich Haus- und gleichermaßen Fachärzte an das BGH-Urteil halten. ◀

Verfasser: Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, München, E-Mail: matthias.krueger@jura.uni-muenchen.de

Neuer High-Power-Laser von DORNIER MEDTECH

Mit dem Dornier Medilas H140 präsentiert Dornier MedTech auf dem DGU-Kongress den weltweit leistungsstärksten Holmium-Laser für die Endourologie. Der High-Power-Laser liefert mit seiner maximal erreichbaren Leistung von 140 Watt und Pulsenergien bis zu 6 Joule optimale Behandlungseffizienz in sämtlichen Behandlungssituationen. Mit Pulsfrequenzen von bis zu 100 Hertz ist der Medilas H140 der perfekte Laser für ultraschnelles Stone-Dusting und effizientes Schneiden. Er verfügt optional über ein integriertes Morcellationsmodul und ermöglicht so bei der Behandlung der BPH die zügige Abwicklung des gesamten Eingriffs – HoLEP und Adenommorcellation – mit einem einzigen Gerät.

Die Vielseitigkeit des Medilas® H 140 in der Urologie erlaubt Schneiden, Abtragen, Koagulieren und Verdampfen von Weichgewebe sowie die effiziente Zerstörung eines jeden Harnsteins. Durch den hohen Leistungsbereich des Gerätes können dabei sämtliche Behandlungsstrategien, von hochenergetischer Fragmentierung bis zum Hochfrequenz-Dusting, optimal angewandt werden.

Besuchen Sie uns auf dem DGU Kongress in Halle 2, Stand E17



ASCO 2018

Fortschritte für den Patienten in vielen Bereichen der Uro-Onkologie

Beim weltgrößten Kongress für Onkologie, der Jahrestagung der American Society for Clinical Oncology (ASCO), wurden auch in diesem Jahr die Ergebnisse wichtiger Studien vorgestellt. Fortschritte in der Behandlung zeigen sich in allen Bereichen der Uro-Onkologie, seien es die Immuntherapien bei Nierenzell- und Urothelkarzinom oder das bessere Verständnis der Tumorbiologie beim Einsatz von Hormontherapien in der Therapie des Prostatakarzinoms. Im Folgenden wird eine Auswahl der Studien vorgestellt, die von der ASCO als besonders relevant angesehen und daher in den Oral-Sessions präsentiert wurden.

Nierenzellkarzinom Gute Lebensqualität unter Anti-PD-L1- plus Anti-VEGFR-Therapie

In der IMmotion151-Studie wurde Atezolizumab plus Bevacizumab bei therapie-naiven Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom gegen Sunitinib verglichen und die Überlegenheit der Kombinationstherapie bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt. Beim ASCO wurden nun Ergebnisse der Patientenbefragung zur Lebensqualität präsentiert, die Atezolizumab plus Bevacizumab als überlegenes Regime bestätigen (ASCO 2018, Abstr. #4511).

In der Phase-III-Studie waren 915 therapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen und randomisiert mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab (1.200 mg, q3w) plus Bevacizumab (15 mg/kg, q3w) oder alleinigem Sunitinib (50 mg, d1-28, q6w) behandelt. Das mediane PFS der PD-L1-positiven Population war mit 11,2 Monaten unter kombinierter Anti-PD-L1-/Anti-VEGFR-Therapie dem Standard Sunitinib mit 7,7 Monaten signifikant überlegen (HR=0,74; $p=0,02$). Auch in der ITT-Population war das mediane PFS im experimentellen Arm mit 11,2 versus 8,4 Monaten signifikant verlängert (HR=0,83; 95% KI 0,70-0,97).

Die Studienteilnehmer wurden an Tag 1 und 22 in jedem 6-Wochen-Zyklus, am Ende der Therapie und während der Nachbeobachtungszeit gebeten, einen Fragebogen zur Lebensqualität auszufüllen. Dem kamen mehr als 80% der Patienten bei Studieneinschluss und mehr als 70% bis Woche 54 nach. Die Lebensqualität und die Symptomlast waren zu Beginn der Studie in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei Patienten unter Atezolizumab/Bevacizumab wurde im Vergleich zu Sunitinib eine geringere Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch tumorassoziierte Symptome berichtet. Auch der Zeitpunkt bis zur sub-

jektiven Verschlechterung des Allgemeinzustandes war unter der Kombination länger als unter Sunitinib (Abb.). Die Frage nach der Belastung durch Nebenwirkungen wurde im experimentellen Arm häufiger mit „gar nicht“ beantwortet als im Kontrollarm. „Etwas“ und „schon ein wenig“ wurden häufiger unter Sunitinib angegeben. Die Lebensqualität verschlechterte sich unter Atezolizumab/Bevacizumab weniger als unter Sunitinib.

Harnblasenkarzinom Adaptive Immunität und Resistenzmechanismen unter Pembrolizumab

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab hat sich in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms als wirksam erwiesen und wurde für die Therapie nach Platin-haltiger Chemotherapie zugelassen. Die Phase-II-Studie PURE-01 untersuchte nun die präoperative Pembrolizumab-Behandlung bei Patienten mit Muskel-invasivem Harnblasenkarzinom. Beim ASCO wurden klinische und Biomarker-Ergebnisse präsentiert (ASCO 2018, Abstr. #4507).

In einer ersten Studienphase erhielten 43 Patienten 200 mg Pembrolizumab in drei 3-wöchigen Zyklen gefolgt von einer radikalen Zystektomie. Die Patienten waren im Median 66 Jahre alt und wiesen die Tumorstadien T2N0 (37,2%), T3N0 (58,1%) sowie T2-3N1 (4,7%) auf. Alle Patienten waren Cisplatin-geeignet. Die Zeit zwischen letzter Pembrolizumab-Gabe und Zystektomie betrug median 22 Tage. Laut CPS-Score betrug die PD-L1-Expression bei 44,2% der Patienten 0-10%, bei 7,0% der Patienten 11-20%, bei 13,9% der Patienten 21-30% und bei 34,9% der Patienten >30%. Die Tumor-Mutationslast (TMB) war bei 60,5% der Patienten ≥ 10 Mut/Mb und bei 9,3% ≥ 20 Mut/Mb. Alle Tumoren waren Mikrosatelliten-stabil.

Ein pathologisch komplettes Ansprechen wurde bei 39,5% der Patienten und ein pathologisches Downstaging zu einem pT<2-Tumor bei 51,2% der Patienten beobachtet. Die Biomarker-Untersuchungen

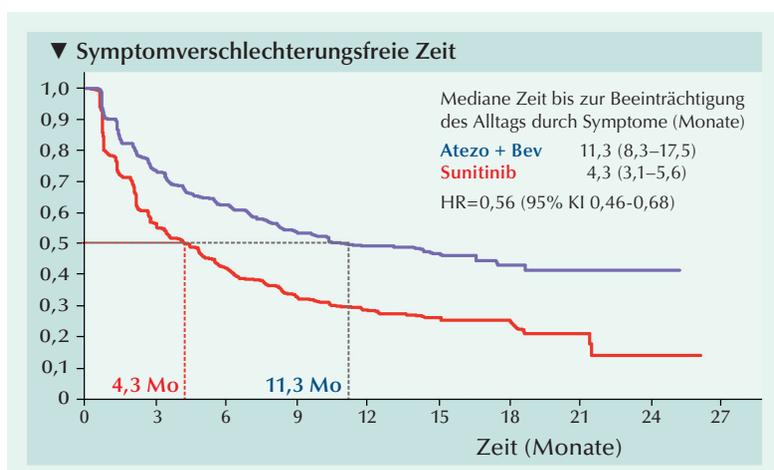


Abb.: Verschlechterungsfreie Zeit unter Therapie mit Atezolizumab (Atezo) plus Bevacizumab (Bev) versus Sunitinib (ASCO 2018, Abstr. #4511).

ASCO Annual Meeting 2018

zeigten, dass bei Patienten mit komplettem Ansprechen eine höhere PD-L1-Expression (median 30%) im Vergleich zu nicht-pT0-Tumoren (median 10%) vorlag. Die TMB betrug bei Tumoren mit komplettem Ansprechen median 13,16 Mut/Mb und bei nicht-pT0-Tumoren 11,41 Mut/Mb. Die Untersuchung von Tumorgewebe vor und nach Pembrolizumab-Therapie zeigte einen Anstieg der PD-L1-Expression von median 10% auf 30% ($p=0,18$) und einen Abfall der TMB von 10,1 Mut/Mb auf 4,4 Mut/Mb ($p=0,0036$).

Urothelkarzinom nab-Paclitaxel und Paclitaxel in der Zweitlinie vergleichbar

Immuntherapien zeigen in der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom vielversprechende Wirksamkeit. Da nicht alle Patienten auf diese neue Strategie ansprechen, besteht weiterhin die Notwendigkeit für andere Therapieoptionen. In der randomisierten Phase-II-Studie CCTG BL12 wurde die Therapie mit nab-Paclitaxel gegen Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom nach Progress während oder nach einem Platin-haltigen Regime untersucht (ASCO 2018, Abstr. #4507).

Es wurde angenommen, dass Albumin-gebundenes Paclitaxel (nab-Paclitaxel) im Vergleich mit herkömmlichem Paclitaxel eine bessere Wirksamkeit bei geringerer Toxizität aufweist. Die CCTG BL12-Studie schloss 199 Patienten ein, die randomisiert 260 mg/m² (q3w) nab-Paclitaxel versus 175 mg/m² (q3w) Paclitaxel bis zum Tumorprogress oder nicht tolerierbarer Toxizität erhielten. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt nicht. Es wurde kein Unterschied bezüglich des PFS zwischen den Studienarmen festgestellt (HR=0,92; $p=0,31$). Im Median lebten die Patienten 3,35 vs. 3,02 Monate ohne Progress. Ein ähnliches Ergebnis wurde für das Gesamtüberleben (OS) berichtet: Das mediane OS betrug unter der Therapie mit nab-Paclitaxel 7,46 Monate versus 8,77 Monate im Paclitaxel-Arm (HR=0,95; $p=0,40$). Es sprachen 22% vs. 25% der Patienten auf die Studienmedikationen an, Komplette Remissionen erreichten 3% vs. 2% der Patienten.

Bezüglich der Nebenwirkungen wurden unter nab-Paclitaxel häufiger periphere Neuropathien (74% vs. 66%; Grad 3: 7% vs. 3%) und Diarrhoe (35% vs. 28%) beobachtet. Unter Paclitaxel trat Fatigue häufiger auf (83% vs. 73%). Insgesamt waren Grad ≥ 3 -Toxizitäten im nab-Paclitaxel-Arm versus Paclitaxel signifikant häufiger (66% vs. 46%, $p=0,009$).

Prostatakarzinom AR-V7-Mutation im Kontext der gegen den AR gerichteten Therapien

Sowohl mit Enzalutamid als auch mit Abirateron kann das PFS und das OS von mCRPC-Patienten verlängert werden. Bei 10-20% der Chemotherapie-naiven Patienten liegt allerdings eine primäre Resistenz gegenüber der Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Inhibition vor, und innerhalb von 1-2 Jahren entwickelt sich eine sekundäre Resistenz. Die multizentrische PROPHECY-Studie schloss 120 Chemotherapie-naive mCRPC-Patienten ein, die mit Enzalutamid oder Abirateronacetat bis zum Progress behandelt wurden. Anschließend erhielten Patienten eine Taxan-Chemotherapie bis zum nächsten Progress. Als primärer Endpunkt wurde die Assoziation zwischen Baseline-AR-V7 in zirkulierenden Tumorzellen (CTC) mit der radiologischen oder klinischen PFS (rPFS) untersucht (ASCO 2018, Abstr. #5004).

Es wurde keine signifikante Differenz bezüglich des PFS oder des OS zwischen den beiden AR-gerichteten Therapien gesehen. In einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,6 Monaten waren 102 rPFS-Ereignisse eingetreten und 53 Patienten verstorben. Im Median betragen das rPFS 5,8 Monate und das OS 20,3 Monate. Für die Messung der Spleißvariante AR-V7 wurden der Johns Hopkins AR-V7 CTC RNA-Test und der Epic nuclear AR-V7 CTC-Proteintest verwendet. Beide Systeme waren prädiktiv für die schlechtere Prognose bei Auftreten von AR-V7, unabhängig von der Therapielinie oder bekannten prognostischen Faktoren.

Auch wenn eine geringe Chance für einen Therapieerfolg mit Abirateronacetat oder Enzalutamid bei Patienten mit CTC AR-V7-positiven Tumoren beobachtet wur-

de, so garantiert die fehlende Detektion der Spleißvariante nicht das Ansprechen oder den Nutzen der AR-gerichteten Therapie. Die CTC AR-V7 sollte im Kontext der phänotypischen und genomischen Heterogenität in Assoziation mit aggressiver Erkrankung interpretiert werden. Therapien für Männer mit AR-V7-positivem mCRPC benötigen wahrscheinlich einen breiten Ansatz.

Prostatakarzinom Verbesserter Therapieerfolg der ADT mit Abirateronacetat

Die intermittierende Androgendeprivationstherapie (ADT) ist eine etablierte Therapieoption bei Hormontherapie-naiven Prostatakarzinom-Patienten mit biochemischem Rückfall ohne Metastasen. Dem Nutzen einer verbesserten Lebensqualität stand indes kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der kontinuierlichen Gabe zur Seite. Daher wurde nun untersucht, ob Abirateronacetat zusätzlich zur intermittierenden ADT den Therapieerfolg verbessern kann, ohne dass sich die Erholung der Testosteronspiegel verzögert (ASCO 2018, Abstr. #5002).

Prostatakarzinom-Patienten mit PSA-Rückfall erhielten acht Monate Abirateronacetat/Prednison plus LHRHa oder alleiniges LHRHa. Der primäre Endpunkt war das PSA-progressionsfreie Überleben. Von 200 randomisierten Patienten wurden 197 behandelt. Im Median waren die Patienten 65 Jahre alt und in einem sehr guten Allgemeinzustand. Der mediane PSA-Wert betrug 1 ng/ml (0,3-33,3 ng/ml), das Testosteron 346 ng/dl (160-946 ng/dl). Die Patienten lebten unter 8-monatiger Abirateron/LHRHa-Therapie median 28,3 Monate ohne PSA-Progress versus 21,1 Monate im LHRHa-Arm (HR=0,62; $p=0,007$). Die mediane Zeit bis zur Testosteronerholung betrug 13,1 versus 12,9 Monate. Subgruppenanalysen zeigten keinen Unterschied bezüglich der Vorbehandlung, dem PSA-Wert, dem Gleason Score, der Pathologie und der Art der Therapie. Es traten keine Grad 4-Nebenwirkungen auf, noch wurden neue Sicherheitsrisiken signalisiert. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Neuigkeiten zur Steintherapie!



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

Die Urolithiasis (Nephro-, Uretero- und/oder Zystolithiasis) gehört zu den häufigsten urologischen Erkrankungen. So sind etwa 5% der Deutschen Steinträger (Einer von 20 Personen). Global ist ein Anstieg von Nierensteinen zu beobachten, so dass aktuell bei etwa 10% der Bevölkerung im Lebensverlauf ein Nierenstein nachgewiesen werden kann [1]. Wahrscheinlich ist daher auch jeder klinisch tätige Urologe in Deutschland nahezu täglich mit einem oder mehreren Steinpatienten konfrontiert.

Neuigkeiten zu Harnwegsinfektionen bei Urolithiasis

Eine Urolithiasis wird im Allgemeinen als eine nicht-lebensbedrohliche Erkrankung betrachtet. Häufig ist eine Steinerkrankung nur ein Zufallsbefund bei der sonographischen Untersuchung der Nieren. Wird der Stein symptomatisch, berichten Patienten häufig über einseitige (kolikartige) Flankenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und bei intramuraler Steinlokalisierung auch über einen imperativen Harndrang und eine gehäufte Miktionsfrequenz. Allerdings weist die Urolithiasis auch eine definierte Mortalität auf, die in einem aktuellen Review erstmals systematisch untersucht wurde [1].

In der Literatur wurden insgesamt 2.550 Todesfälle bei Patienten mit einer Urolithiasis dokumentiert; die Dunkelziffer dürfte aber erheblich größer sein. Eine mit der Steinerkrankung verbundene Urosepsis war die häufigste Todesursache, aber 21% der Todesfälle wurden im Rahmen der (operativen) Intervention dokumentiert. Risikofaktoren für den Tod bei Urolithiasis waren multiple Komorbiditäten, vorbestehende Rückenmarksverletzungen

(Querschnittslähmung), neurogene Blasenfunktionsstörung und eine hohe Steinlast. Aus dieser Mortalitäts- und Risikoanalyse wurden die Empfehlungen abgeleitet, bei Patienten mit Harnwegsinfektion präoperativ Antibiotika zu verschreiben, bei Patienten mit Risikofaktoren eine verlängerte präoperative Prophylaxe mit Antibiotika einzuleiten und die OP-Dauer möglichst kurz zu halten.

In einem weiteren Artikel wurden die Risikofaktoren für eine Harnwegsinfektion bei Steinträgern untersucht [2]. Von den 806 analysierten Steinträgern hatten 22% eine nachweisbare Harnwegsinfektion in der Urinkultur. Gram-negative Bakterien waren am häufigsten nachweisbar, gefolgt von Gram-positiven Bakterien und Pilzen. Als unabhängige Risikofaktoren wurden weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter, Obstruktion des Harntraktes, Steinmorphologie und multiple Steine beim einzelnen Patienten identifiziert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere diese Risikogruppen konsequent und länger perioperativ antibiotisch entsprechend der Ergebnisse der Urinkultur behandelt werden sollten.

Demgegenüber empfehlen die AUA- und EAU-Leitlinien zur Steintherapie bei Patienten ohne nachweisbare Harnwegsinfektion nur eine prophylaktische perioperative Antibiotikatherapie für maximal 24 Stunden. Die Realität sieht jedoch anders aus als die Empfehlungen dieser beiden Fachgesellschaften, wie eine Umfrage bei Mitgliedern der Endourologischen Gesellschaft (Endourological Society) ergab [3]. Zwischen 21-39% der Befragten gaben an, auch bei negativer Urinkultur länger Antibiotika vor Ureterorenoskopie (URS) oder perkutaner Nephrolitholapaxie (PNL) zu geben. Insgesamt scheint es üblich zu sein,

insbesondere vor PNL bei Nierensteinen >2 cm (39%), vor URS bei Nierenbeckensteinen >1,2 cm (28%) und vor URS bei distalen Harnleitersteinen >0,7 cm (21%) länger als empfohlen prophylaktisch (ohne positive Urinkultur) Antibiotika zu verabreichen.

Neuigkeiten zur medikamentösen Steinexpulsionstherapie

Neue Entwicklungen bei der Steintherapie sind für alle Urologen, aber auch für alle anderen medizinischen Disziplinen wichtig, um die optimale Therapie einzuleiten oder durchzuführen. Die in der klinischen Routine einer Abteilung etablierten Therapien müssen ständig hinterfragt und aktualisiert werden. Die Artikelauswahl wurde vom Verfasser, der täglich Steinbehandlungen durchführt, nach subjektiven Kriterien und klinischer Relevanz vorgenommen.

Die medikamentöse Therapie zum beschleunigten und schmerzfreien oder schmerzarmen Abgang von symptomatischen Harnleitersteinen (Expulsionstherapie) wird immer noch kontrovers diskutiert, obwohl in den meisten Praxen oder Notfallaufnahmen Deutschlands diese initiale Steinbehandlung schon Standard zu sein scheint. Die größte Datenlage liegt bisher zum α -Blocker Tamsulosin vor. Eine neue Metaanalyse bestehend aus 60 randomisierten Einzelstudien und 9.517 Patienten (4.957 Patienten mit α -Blocker und 4.560 Patienten mit Placebo) ergab, dass die Steinexpulsionstherapie mit einem α -Blocker signifikant höher ist als mit Placebo (80% vs. 64%, $p < 0.0001$, RR 1,46) [4]. Die Analyse attestierte für alle untersuchten α -Blocker (Alfuzosin, Doxazosin, Silodosin, Tamsulosin und Terazosin) ein ähnliches, hochsigni-

fikantes Resultat. Es wurde berechnet, dass 1 Patient von 7 von der α -Blockertherapie hinsichtlich eines Steinabganges profitiert (absolute Risikoreduktion 15,97%). Ein statistischer Unterschied bestand jedoch nur für Steine mit einem Durchmesser ≥ 5 mm (78,5% vs. 62,6%; $p < 0,0001$) und für Steine im proximalen (62,7% vs. 47,9%; $p = 0,001$) oder distalen Harnleiter (80,8% vs. 65,1%; $p < 0,00001$). Hat der Stein jedoch einen Durchmesser von < 5 mm, müssen 45 Patienten mit einem α -Blocker behandelt werden, um einem Patienten den Steinabgang zu ermöglichen (absolute Risikoreduktion 2,23%). Liegt der Stein im mittleren Harnleiterdrittel, müssen sogar 488 Patienten mit einem α -Blocker behandelt werden, so dass ein Patient von der Therapie profitiert (absolute Risikoreduktion 0,21%). In der Meta-Analyse konnte auch dokumentiert werden, dass mit einem α -Blocker die Zeit bis zum Steinabgang signifikant kürzer war als mit Placebo (ca. 4 Tage). Placebo-behandelte Patienten hatten ein signifikant höheres Risiko, noch einmal im Krankenhaus behandelt zu werden (17,5% vs. 7,0%; $p < 0,00001$). Diese bislang umfangreichste Meta-Analyse scheint die Vorgehensweise deutscher Urologen zu bestätigen. Allerdings war die medikamentöse Therapie mit einem α -Blocker auch mit signifikant mehr Nebenwirkungen verbunden als Placebo-behandelte Patienten (6,8% vs. 3,5%, $p < 0,00001$, RR 1,83), so dass die Expulsionstherapie nur bei Patienten mit einer Steingröße ≥ 5 mm und Steinlage im proximalen oder distalen Harnleiter sinnvoll ist.

Bei der o.g. Meta-Analyse wurden die Effektivität und Nebenwirkungsraten einzelner α -Blocker vs. Placebo berechnet, aber beinhaltet nur sehr wenige Studien mit Patienten, bei denen zwei α -Blocker direkt miteinander verglichen wurden. Ein direkter Vergleich zweier α -Blocker wurde erst kürzlich jetzt

publiziert [5]. Diese neue randomisierte Studie mit direktem Vergleich von Silodosin (1 dd 8 mg) und Tamsulosin (1 dd 0,4 mg) ergab eine signifikant höhere Steinexpulsionsrate (82,4% vs. 61,5%; $p = 0,007$) und eine signifikant kürzere Zeit bis zur Steinexpulsion (9,4 vs. 12,7 Tage; $p = 0,001$) für Silodosin. Obwohl eine abnormale Ejakulation häufiger bei Silodosin-behandelten Patienten auftrat, bestand kein statistischer Unterschied zu Tamsulosin-behandelten Patienten. Somit scheint der $\alpha 1A$ -spezifische Adrenozeptorantagonist effektiver zu sein als andere α -Blocker (Tamsulosin). Eine ebenfalls im Jahr 2018 publizierte Meta-Analyse zum Vergleich von Silodosin vs. Tamsulosin, bestehend aus 8 Einzelstudien und 1.145 Patienten, die o.g. Patienten noch nicht eingeschlossen, konnte die Überlegenheit von Silodosin bei der Steinexpulsion bestätigen, insbesondere bei distalen Harnleitersteinen [6].

Eine Steinexpulsionstherapie mit dem $\beta 3$ -Adrenozeptorantagonist Mirabegron wurde bis dato noch nicht beschrieben. Die bisher fehlende Untersuchung wurde erst wenige Wochen vor der Publikation dieser Ausgabe des urologen.info publiziert [7]. 80 Patienten mit einem intramuralen Harnleiterstein wurde Diclofenac (1 dd 100 mg) mit/ohne Mirabegron (1 dd 50 mg) gegeben. Die Steinexpulsionsrate war in der Kombinationstherapie aus NSAID und Mirabegron signifikant höher als bei alleiniger NSAID-Therapie (73,5% vs. 47,1%; $p = 0,026$), insbesondere bei Harnleitersteinen ≤ 6 mm (87,5% vs. 52,5%; $p = 0,031$). Bei der Kombinationstherapie bestanden signifikant weniger Schmerzen beim spontanen Steinabgang. Allerdings war die Dauer bis zum Steinabgang in beiden Gruppen ähnlich. Die Ergebnisse dieser Pilotuntersuchung legen nahe, dass bei intramuralen Harnleitersteinen auch Mirabegron (als Alternative zum α -Blocker) gegeben werden kann.

Fazit für die Praxis

- Eine Urolithiasis ist nicht nur eine schmerzhafteste Erkrankung, sondern kann auch tödlich enden. Insbesondere bei vorhandener Harnwegsinfektion kann der Patient eine Urosepsis entwickeln und daran versterben.
- 21% der Todesfälle bei Urolithiasis entstehen iatrogen im Rahmen des operativen Eingriffs.
- Risikofaktoren für den Tod bei Urolithiasis sind multiple Komorbiditäten des Steinträgers, eine Querschnittslähmung, neurogene Blasenfunktionsstörung und hohe Steinlast.
- Patienten mit Harnwegsinfektion bei Urolithiasis sollten länger und testgerecht antibiotisch behandelt werden, während bei Patienten ohne Harnwegsinfektion eine perioperative Antibiotikaphylaxe für maximal 24 Stunden ausreichend ist.
- Die Steinexpulsionstherapie mit einem α -Blocker (\pm NSAID) ist signifikant effektiver als Placebo, aber nur bei Steinen mit einer Größe ≥ 5 mm und Lage im proximalen oder distalen Harnleiter.
- Patienten mit Steinen mit einem Durchmesser < 5 mm und solche mit mittleren Harnleitersteinen scheinen hingegen nicht von der α -Blockertherapie zu profitieren.
- Im direkten Vergleich von Silodosin mit Tamsulosin war Silodosin signifikant effektiver und schneller bei der Expulsionstherapie, insbesondere bei distalen Harnleitersteinen.
- Bei intramuralen Harnleitersteinen konnte erstmals demonstriert werden, dass es mit Mirabegron signifikant häufiger und schmerzärmer zu spontanen Steinabgängen kommt. ◀

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

Literatur beim Verfasser.

NASA erprobt Testosteron zur Vermeidung von Muskelschwäche bei Astronauten unter langwährender Schwerelosigkeit

Bei gesunden eugonadalen Männern wurden die präventiven Bewegungsübungen gegen Veränderungen der Körperzusammensetzung während langfristiger Bettruhe in Sechs-Grad-Kopftieflage durch die intermittierende Hinzunahme von Testosteron signifikant unterstützt. Neben praktischer Relevanz solcher Studien in der Raumfahrt, besteht klinische Bedeutung für die Entwicklung effektiver und sicherer Therapien gegen Muskelschwund während längerer Bettruhe, dem Altern und bei Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für Muskelmasse- und Muskelkraftverlust.

Während langer Weltraumflüge führt die Schwerelosigkeit zu etlichen physiologischen Beeinträchtigungen wie einem Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft. Auch wenn inzwischen über mehrere Jahrzehnte bemannter Weltraumflüge beständig Fortschritte bezüglich der Gegenmaßnahmen durch Trainingsprogramme gemacht wurden, sind diese nicht geeignet, um bei Weltraumflügen die funktionellen Einbußen der Skelettmuskulatur vollständig zu verhindern oder rückgängig zu machen. Gleiches gilt für länger andauernde Beschränkung auf Bettruhe in sechs-Grad-Kopftieflage. Dabei treten ähnliche Funktionsverluste auf wie bei lang andauernder Schwerelosigkeit bei Weltraumflügen. An gesunden Männern wurde daher in einer Bettliege-Studie in Sechs-Grad-Kopftieflage geprüft, inwieweit eine intermittierende Testosteron-Behandlung geeignet ist, in Kombination mit der von der NASA entwickelten Trainingsintervention Muskelmasse- und Kraftverlusten verbessert entgegenzuwirken.

Gesunde Probanden wurden von der Screening-Einrichtung für Testpersonen der National Aeronautics and Space Administration (NASA) am Johnson Space Center in Houston, TX, rekrutiert und medizinisch untersucht. Die Männer im Alter von 35 ± 8 Jahren wurden randomisiert auf drei Gruppen („CON, PEX und TEX“) mit jeweils 70-tägiger Bettruhe in Sechs-Grad-Kopftieflage verteilt: Die Männer in CON verhielten sich inaktiv, während in den beiden anderen Gruppen sechs Tage die Woche ein Trainingsprogramm absolviert wurde. In TEX erhielten die Männer zusätzlich eine Testosteronbehandlung und in PEX Placebo-Gaben.

Bei den erfassten Baselinecharakteristika bestanden zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Gleiches gilt für die Nahrungsaufnahme vor und nach der Bettruhe. Die mittlere Kalorienzufuhr war in TEX und PEX vergleichbar aber höher als in CON.

Die fettfreie Masse insgesamt sowie die anteilige fettfreie Masse in den Beinen und im Rumpf nahmen in der TEX-Gruppe signifikant zu, während sie in der CON-Gruppe signifikant abnahmen. In der PEX Gruppe blieben sie nahezu unverändert (Abb. A, C). Die Fettanteile der Beine und des Rumpfes nahmen in der CON- und PEX-Gruppe beständig zu, während in der TEX-

Gruppe eine signifikante Abnahme des Fettanteils registriert wurde (Abb. B, D). Die Fettmasse in den Armen veränderte sich in keiner der drei Gruppen.

Die isometrische Knieextensionskraft und die isometrische Knieflexionskraft wurden vor der Bettliege-Studie und nach deren Beendigung bestimmt. Vorher-Nachher-Vergleiche der Veränderungen bei den Kraftmessungen ergaben unterschiedliches Ansprechen der einzelnen Gruppen. Die Kraft in den Beinen nahm in der CON-Gruppe ab, während die Männer in PEX und TEX vor Beinmuskelfrostungen gefeit waren. Veränderungen der Beinmuskulatur korrelierten positiv mit den Veränderungen der fettfreien Masse in den Beinen.

Die Knochenmineraldichte im Becken nahm in der CON-Gruppe während den Schlusswochen der Bettruhe in sechs-Grad-Kopftieflage deutlich ab (-2,8% gegenüber Baseline). Im Vergleich damit betragen die Veränderungen in der PEX- und TEX-Gruppe -0,1% bzw. +0,8%. Die Abnahme der Knochenmineraldichte im Becken trat unvermittelt nach etwa sechs bis acht Wochen Bettruhe auf. *Red. ◀*

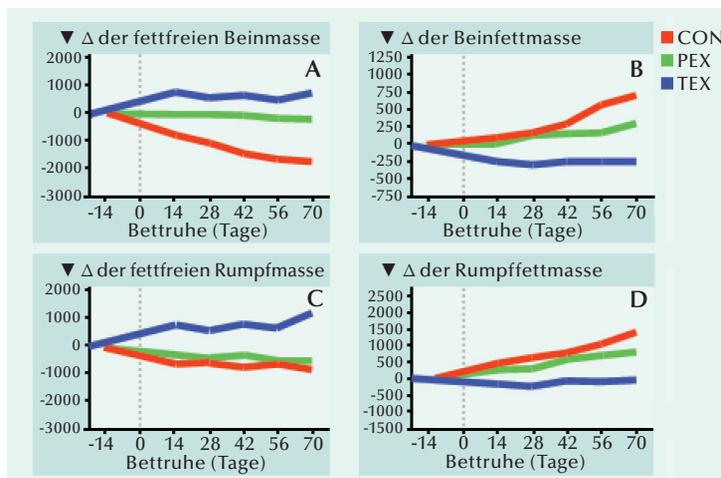


Abb.: Veränderungen (Δ) der Körperzusammensetzung.
 (A) fettfreie Beinmasse
 (B) Fettmasse in den Beinen,
 (C) fettfreie Rumpfmasse,
 (D) Fettmasse des Rumpfes.

Dillon EL, Sheffield-Moore M, Durham WJ, et al. 2018. Efficacy of testosterone plus NASA exercise countermeasures during head-down bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 2018 Mar 26. doi: 10.1249/MSS.0000000000001616. [Epub ahead of print].

Ausdauersport-induzierter chronischer Testosteronmangel bei Männern: „Exercise-Hypogonadal Male Condition“

Die Ausübung von Ausdauersportarten wie Marathon-Läufe, StraßenradSPORT oder Triathlon erfordert ein immenses Trainingsprogramm. Dabei kann das High-Volume-Ausdauertraining zu einem Übertrainingsyndrom führen, das Athleten der Fähigkeit beraubt, Spitzenleistungen zu vollbringen. Andererseits wirken sich die beständigen Anstrengungen auf hohem Niveau überwiegend positiv auf zahlreiche physiologische Funktionen aus. Allerdings reagiert das endokrine System äußerst empfindlich auf exzessive Belastung durch wettkampfspezifische Trainingsprogramme. Insbesondere hormonelle Komponenten, die mit der Regulierung und Kontrolle der Reproduktionsfunktionen zusammenhängen, sind betroffen. Diesbezüglich liegen die meisten Daten zu „athletischer Amenorrhoe“ vor. Aber neuere Erfahrungen machen deutlich, dass zwischen den Geschlechtern Parallelen hinsichtlich der Trainingseffekte in Bezug auf das Reproduktionssystem existieren.

Aufgrund einer fehlenden fachsprachlichen Bezeichnung für Ausdauertrainierte Männer mit niedrigen Testosteron-Spiegeln im Ruhezustand wurde 2005 von einer Forschergruppe der University of North Carolina der Terminus „Exercise-Hypogonadal Male Condition“ geprägt. Sportlich überdurchschnittlich aktive Männer, auf die diese Definition zutrifft, weisen eine Reihe übereinstimmender Merkmale und Verhaltensweisen auf (Tabelle).

Männer mit sportinduziertem Hypogonadismus sprechen vermindert auf exogene Stimuli der Leydig-Zellen an. Bei ihnen wur-

de im Vergleich zu nicht Ausdauertrainierten Männern bei gleicher Stimulus-Intensität eine um 15%-40% abgeschwächte exogene testikuläre Leydig-Zell-Stimulierung registriert. Bislang ließ sich aber nicht unterscheiden, ob das abgeschwächte Ansprechen durch verminderte glanduläre Rezeptor-Sensitivität bewirkt wird, oder ob eine Störung nachgeordneter steroidogener Prozesse im Rahmen der Testosteron-Synthese vorliegt.

Als wahrscheinlich gilt eine Fehlfunktion oder Störung auf der hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse. Dabei werden Parallelen zur

Energieverfügbarkeit bei der „Female Athlete Triad“ angestellt. Es könnte sich darin aber auch ein herabgesetzter Setpoint auf der gonadotropen Achse widerspiegeln, der als erforderliche Minimalmenge des Testosterons in der Zirkulation gilt, um angemessene physiologische Funktionen aufrechtzuerhalten. Zum Beispiel haben Athleten mit Ausdauersportarten im Vergleich mit den meisten Athleten anderer Sportarten eine geringere Muskelmasse.

Die Entwicklung der Exercise-Hypogonadal Male Condition vollzieht sich über ein ausgedehntes Zeitfenster von etlichen Jahren, wobei die Schwelle des Trainingspensums, ab der die Entwicklung zum sportinduzierten Hypogonadismus einsetzt, offensichtlich interindividuell variiert.

Erniedrigte Testosteronspiegel auch im Ruhezustand bei Athleten mit Exercise-Hypogonadal Male Condition sind mit schädigenden Einflüssen auf Testosteron-abhängige physiologische Prozesse verbunden. Bei Frakturen ohne adäquates Trauma besteht bei Ausdauersport treibenden Männern der Verdacht auf Osteoporose, dem durch eine Knochendichtemessung (DEXA) nachgegangen werden sollte.

Red. ◀

Tabelle: Übereinstimmende Merkmale der Männer mit „Exercise-Hypogonadal Male Condition“

(I) Auch in Ruhe betragen basale Testosteronspiegel typischerweise nur 50–75% normaler altersgleicher gesunder Männer mit eher sitzender Lebensweise.

(II) Niedrige Testosteronspiegel treten offenbar nicht nur vorübergehend bei akuter Belastung durch vergrößerte Trainingseinheiten auf.

(III) Vielfach liegt eine Anpassung der hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse vor. (Gonadotropine ↓)

(IV) Vielfach besteht bereits seit früher Jugend eine Einbettung in organisierten Sport mit regelmäßigen Trainingseinheiten, die in jahrelange nahezu tägliche physische Aktivitäten übergegangen sind.

(V) Häufigste Sportarten Betroffener sind Langstreckenlauf, Strassenradrennen, die Leichtathletiksportart Gehen und Triathlon.

Hackney AC, Aggon E. 2018. Chronic low testosterone levels in endurance trained men: the exercise-hypogonadal male condition. J Biochem Physiol 1:1.

Bei sportinduziert hypogonadalen Männern sind deutlich erniedrigte Testosteronspiegel auch in Ruhephasen typisch.

Unerwartete Befunde werfen neues Licht auf anormale Mechanismen im Zusammenhang mit Hypogonadismus

Entgegen der Hypothese zeigen die Daten eine reduzierte Expression von AR, ER α und Aromatase im Fettgewebe von hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes mellitus. Nach Substitution mit Testosteron erreichten die AR-, ER α - und Aromatase-Expression im Fettgewebe ein Niveau wie bei eugonadalen Männern. In der Skelettmuskulatur und den mononukleären Zellen im Blut war die Expression des AR bei Hypogonadismus erniedrigt und normalisierte sich bei Testosteron-Substitution.

Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und/oder Adipositas sind häufig Wegbereiter für die Entwicklung eines hypogonadotropen Hypogonadismus. Fettgewebe dient der Umwandlung von Testosteron mittels Aromatase in Estradiol, das verschiedentlich als eigentlicher Effektor von Testosteronfunktionen agiert. Darüber sollte über einen negativen Feedback-Mechanismus auf der hypophysär-hypothalamisch-testikulären Achse zu hypogonadotropen Hypogonadismus führen. Insofern spielen neben Androgenrezeptoren (AR) auch Estrogenrezeptoren (ER) und Aromatase eine wichtige Rolle für die Ausprägung eines Testosteronmangelsyndroms. Es wurde die Arbeitshypothese getestet, dass Androgenmangel durch erhöhte Expression des AR wie auch des ER und der Aromatase kompensiert wird, und dass diese Veränderungen durch Testosteron-Substitution rückgängig gemacht werden.

Je 32 hypogonadale und eugonadale Männer mit T2DM wurden rekrutiert. Erstere erhielten randomisiert 22 Wochen entweder Testosteron oder Placebo. Zur Quantifizierung der AR-, ER α - und Aromatase-mRNA im Fettgewebe, in den mononukleären Zellen (MNZ) des peripheren Blutes und in der Skelettmuskulatur diente die Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion. Die Bestimmung der entsprechenden Proteine erfolgte mittels Western Blotting.

Expression der AR-, ER α - und Aromatase-Gene im Fettgewebe: Im

Fettgewebe von hypogonadalen Männern war die basale mRNA-Expression von AR, ER α und Aromatase-Gen signifikant um 27%, 29% bzw. 33% geringer als bei eugonadalen Männern (Abb. A). Bei ersteren stieg die Expression aller drei Gene nach der Substitution mit Testosteron auf das Niveau eugonadaler Männer (Abb. B). Mit den Lysaten des Fettgewebes wurden keine auswertbaren Western-Blot-Signale zur Proteinanalyse erhalten.

Expression von AR, ER α - und Aromatase in MNZ: Bei hypogonadalen Männern waren die

mRNA-Expression des AR und der AR-Proteinspiegel in den MNZ um 25% ($p < 0,01$) bzw. 31% ($p = 0,086$) niedriger als bei eugonadalen Männern. Die ER-Expression war in beiden Gruppen vergleichbar, und eine Expression von Aromatase war nirgends erkennbar.

AR-Expression in der Skelettmuskulatur: Die basale mRNA-Expression des AR war im Skelettmuskel von hypogonadalen Männern um 34% niedriger als bei eugonadalen Männern ($p < 0,01$). Nach der Testosteron-Substitution war die AR-mRNA-Expression um 43% gegenüber Baseline auf eugonadales Niveau hochreguliert. Zugleich stieg die Expression des AR-Proteins um $20 \pm 9\%$.

Amplifikation statt Kompensation des Testosteronmangelsyndroms: Die Reduktion der AR-, ER α - und Aromatase-Expression bei hypogonadalen Männern wirkt sich weiter einschränkend auf das gesamte Wirkspektrum des Testosterons aus. Durch Testosteron-Substitution erfolgt die Behebung hypogonadal bedingter Defekte sowohl durch den Ausgleich der Steroidhormon-Defizite als auch durch erhöhte Reaktionsbereitschaft auf der Signaltransduktionsebene. **Red. ◀**

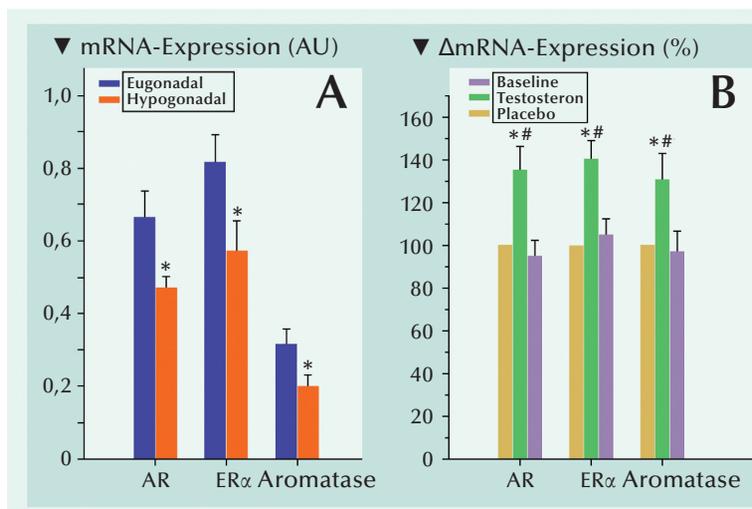


Abb.: (A) Basale mRNA-Expression des AR, ER α und Aromatase-Gens im Fettgewebe von hypogonadalen und eugonadalen Männern ($n=26$ vs. 27), AU = Arbitrary Units, * $p < 0,05$.

(B) Mittlere prozentuale Veränderung (Δ) der mRNA-Expression des AR, ER α und Aromatase-Gens im Fettgewebe von hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes vor und 23 Wochen nach der Behandlung mit Testosteron oder Placebo ($n=16$ vs. 10). Die Baseline-Werte wurden auf 100% normalisiert und die prozentualen Veränderungen ab der Baseline berechnet. Testosteron-Gruppe verglichen mit Baseline (* $p < 0,05$) und mit Placebo (# $p < 0,05$).

Ghanim H, Dhindsa S, Abuaysheh S, et al. 2018. Diminished androgen and estrogen receptors and aromatase levels in hypogonadal diabetic men: reversal with testosterone. Eur J Endocrinol 178:277-283.

Assistierte Reproduktion Langfristige Gesundheit von Kindern und Eltern im Visier

Das als „Superbabe“ gefeierte erste Retortenkind, Louise Brown, ist vor kurzem 40 Jahre alt geworden. Weltweit verdanken heute mehr als acht Millionen Kinder der assistierten Reproduktion (ART) ihr Leben. Die mittelfristige Gesundheit dieser Kinder bildete einen Schwerpunkt beim diesjährigen Kongress der ESHRE in Barcelona. Um ein potenziell erhöhtes Krebsrisiko bei den Vätern mit ausgeprägter Subfertilität zu beurteilen, reichen die Fallzahlen noch nicht aus.

Fertilitätsprobleme des Mannes könnten eine generell erhöhte Morbidität der Betroffenen anzeigen. Eine Kohortenstudie aus Mailand ergab bei einer Nachbeobachtung von rund neun Jahren bei Patienten mit Azoospermie ein signifikant (HR 1,88, 95 % KI 1,31 -2,69) erhöhtes Risiko für Komorbiditäten, berichtete Dr. Eugenio Ventimiglia.

Der Grundstein für eine eingeschränkte Fruchtbarkeit kann bereits in der Adoleszenz gelegt werden: Liegen zu diesem Zeitpunkt Zeichen eines metabolischen Syndroms – insbesondere eine Insulin-Resistenz – vor, resultiert schon im Alter von 20 Jahren eine beeinträchtigte Spermato-genese mit verminderten Testosteron- und Inhibin-B-Spiegeln. Für seine Studie wurde Dr. Roger Hart aus Perth mit einem der drei ESHRE-Preise ausgezeichnet.

„Hausgemachte“ Fertilitätsprobleme durch Rauchen, Alkohol und Adipositas sind vielfach beschrieben. In den Spermatozoen von Rauchern haben Kliniker aus Homburg/Saar jetzt eine veränderte Expression von Genen nachgewiesen, die mit Diabetes Typ 2 (DMT2) und verstärkter Blutgerinnung assoziiert sind.

Ältere Väter als Risiko

Ein höheres Alter der Männer mit Kinderwunsch geht oft mit einer höheren Rate von Strangbrüchen der DNS (DNS-Fragmentationsrate, DFI) in Spermatozo-

en einher. Dies hat sich in der FAME-Studie (Fertility and Aging in healthy Men) in Münster bestätigt, die 197 gesunde Männer zwischen 18 und 84 Jahren umfasst.

Wie Prof. Michael Zitzmann weiter berichtete, altern Keimzellen anders als somatische Zellen: Die relative Länge der Telomere in Leukozyten nimmt ab, in Spermien dagegen zu – was eine Selektion von Spermien mit (epi)genetischen Schäden begünstigt. Zudem wurden in Spermatozyten – nicht aber in Leukozyten – 180 altersbedingt differentiell methylierte DNS-Regionen identifiziert, die meisten davon assoziiert mit der Embryonalentwicklung.

Praktisch heißt dies: Auch gesunde ältere Väter können DNS-Schäden an Nachkommen vererben, so das Fazit des Andrologen.

ICSI umsichtig einsetzen

Für einen umsichtigen Umgang mit der Intrazytoplasmatischen Spermien-Injektion (ICSI) hat Prof. Heribert Kntenich aus Berlin plädiert. Weltweit – auch hierzulande – wird diese Maßnahme oft ohne medizinische Indikation eingesetzt. Die perinatalen Risiken sind zwar ähnlich erhöht wie bei der IVF (RR 1,4 - 3,3 gegenüber spontaner Konzeption). Kongenitale Malformationen sind jedoch häufiger – auch bei Einlingen.

Der Referent bezog sich dabei auf die CoN-ARTs-Studie 2018, die Professor Ulla-Britt Wennerholm aus Göteborg präsentierte: Ausgewertet wurden die schwedischen, norwegischen und dänischen Daten von 51.092 ICSI-, 82.316 IVF- und 6.345.005 spontan konzipierten (NC) Neugeborenen. Das adjustierte Malformations-Risiko für ICSI-Kinder war im Vergleich mit IVF-Kindern signifikant erhöht (aOR 1,05) – noch ausgeprägter war dies im Vergleich mit NC-Kindern (aOR 1,34, Einlinge 1,24). „Das heißt, es besteht ein Unterschied zwischen IVF- und ICSI-Kindern“, so Kntenich.

ART-Kinder sind in ihrer weiteren körperlichen und psychischen Entwicklung unauffällig, auch während der Schulzeit vergleichbar erfolgreich wie NC-Kinder.

Reproduktive Gesundheit bei ICSI-Knaben vermindert

Die reproduktive Gesundheit von ICSI-Jungen kann beeinträchtigt sein, wenn beim Vater eine schwere Subfertilität vorlag. Die belgische Untersuchung von 54 jungen Männern im Alter von 18 bis 22 Jahren ergab eine deutlich niedrigere Gesamtzahl, und Dichte von Spermien im Ejakulat, berichtete Prof. Florence Belva. Auch der Anteil motiler Spermatozoen war im Vergleich mit NC-Probanden geringer (Belva F et al., Hum Reprod 2016, doi:10.1093/humrep/dew245).

Inwieweit ein höheres paternales Alter bei ICSI-Kindern das Risiko für psychiatrische Erkrankungen, Autismus und mentale Retardierung beeinflusst, ist derzeit nicht zu beantworten. Krebs-Erkrankungen in Kindheit und Adoleszenz sind nicht erhöht, fasste Kntenich den bisherigen Wissensstand zusammen.

Laufen ICSI-Männer ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome?

Bei Männern mit Fertilitätsproblemen sind sowohl ein erhöhtes als auch ein reduziertes Risiko für Prostatakarzinome (PCa) beschrieben. Eine schwedenweite Registerstudie legt jetzt ein signifikant höheres Risiko (HR 1,47) für ICSI-, aber nicht IVF-Patienten nahe.

Auch nach Ausschluss von Vätern mit vorheriger Krebserkrankung blieb für ICSI-Patienten das Risiko signifikant erhöht (HR1,32), wie Dr. Jahia Al-Jebari von der Universität Lund berichtete. In seine Studie gingen 20.000 IVF- und 15.000 ICSI-Väter (1994 bis 2014) ein. Als Kontrollen dienten 1,15 Mio. Väter, die eine spontane Schwangerschaft induzierten. In der ICSI-Gruppe wurden 63 PCa-Fälle erhoben, in der IVF-Gruppe 77, entsprechend 0,42 bzw. 0,37 %. Bei den Kontrollen betrug der Wert 0,28 %.

Als mögliche Erklärung schloss der Referent die ICSI-Technik selbst als unwahr-

scheinlich aus, da sie sich nicht auf den Patienten auswirkt. Eine Sub- oder Infertilität dagegen ist mit einer erhöhten Morbidität (Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Karzinome) verbunden. Er schlug deshalb vor, ICSI-Männer regelmäßig auch urologisch kontrollieren zu lassen.

In der Diskussion regte sich Kritik an diesem Vorschlag. Die ICSI-Technik selbst wird erst seit etwa 25 Jahren angewandt, PCas wiederum sind in der Regel eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Die Studie sollte in zehn Jahren nochmals durchgeführt werden, so ein Vorschlag. Auch Prof. Anja Pinborg aus Kopenhagen stufte wegen der geringen Fallzahlen der Rat zu einem generellen PCa-Screening als verfrüht ein. Bei Nachuntersuchungen sollte zudem ein potenziell erhöhtes Risiko für andere Erkrankungen mit erfasst werden.

Weniger urogenitale Fehlbildungen nach Kryo-ICSI

Ein schwer zu interpretierendes Ergebnis: Das Risiko für urogenitale Fehlbildungen bei ICSI-Kindern ist nur dann erhöht, wenn die Embryonen im gleichen Zyklus auf die Frau übertragen werden – aber nicht, wenn zum Transfer zuvor eingefrorene und wieder aufgetaute Embryonen eingesetzt werden.

Basis für diese Aussage bildet eine Kohortenstudie, bei der die Daten des ART- und des Geburtenregisters von Australien und Neuseeland im Zeitraum von 1986 bis 2002 verknüpft wurden: Von 309.000 Kindern waren 6.163 (1,5 %) nach ART-Maßnahmen konzipiert worden.

In der ICSI-Kohorte (1.107 Frischtransfers, 291 Kryotransfers) waren urogenitale Fehlbildungen bei Kindern nach Frischtransfer erhöht (aOR 2,22, bei Ausschluss von Zyklen mit männlichem Faktor aOR 2,08). Nach Angaben von Dr. Michael Davies aus Melbourne war dies bei Kindern nach Kryotransfer nicht der Fall (aOR 1,04).

Als Einflussfaktoren nicht berücksichtigt werden konnten der Grad der männlichen Subfertilität und die Qualität der

Embryonen vor und nach Kryokonservierung. In der Diskussion nicht zur Sprache kam die Tatsache, dass die ICSI erst 1991 „erfunden“ wurde – und dass sich inzwischen die Techniken der Kryokonservierung verändert haben (Vitrifikation statt slow freezing).

Erhöhtes Diabetes Risiko der ART-Kinder?

ART-Kinder könnten nach mehreren Untersuchungen ein erhöhtes Diabetes-Risiko haben. Ob dem tatsächlich so ist, dazu hat Dr. John Hsu aus Boston dänische Registerdaten korreliert und analysiert. Berücksichtigt wurden Kinder, die in den ersten sechs Jahren nach Einführung der In-vitro-Fertilisation (IVF) in Dänemark geboren wurden (1994-1999).

Bis 2011 – einer Beobachtungszeit von maximal 19 Jahren – wurde bei 5,9 von 1.000 IVF-„Kindern“ (n=5.912) und 4,9 pro 1.000 spontan Konzipierten (Kontrollgruppe n= 400.131) ein Diabetes diagnostiziert. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag mit 8,7 versus 10,2 Jahren in der IVF-Gruppe deutlich früher.

Wie der Referent freimütig eingestand, ist die Fallzahl in beiden Gruppen noch sehr gering, was nicht zuletzt auf das jugendliche Alter zurückzuführen ist. Die Ergebnisse sind reine Assoziationen und spiegeln keine Kausalitäten wider. Eine Korrelation mit sehr vielen Kovariablen (geburtshilflichen Parametern, Gesundheit der Eltern, Schwangerschaftsverlauf und Indikationen für ART-Maßnahmen) wäre notwendig, um gefährdete Kinder zu erkennen und zu monitorieren.

Junge Eizellen reparieren Spermien-DNS-Schäden leichter

Bei älteren Frauen ist eine gute Samenqualität des Partners wohl erheblich wichtiger als bei jüngeren Patientinnen: Eizellen jüngerer Frauen können DNS-Schäden von Spermatozoen besser ausgleichen als Oozyten älterer Patientinnen. Denn offensichtlich altert auch das DNS-Repara-

tursystem, das die Integrität der paternalen Erbsubstanz kontrolliert und repariert. Das haben australische Wissenschaftler am Mausmodell gezeigt:

In unterschiedlich „alte“ Oozyten wurden Spermatozoen injiziert, die experimentell hervorgerufene DNS-Schäden unterschiedlicher Stärke aufwiesen. Bei älteren Eizellen und stark geschädigten Spermien dauerte es länger bis zur ersten Teilung und die Blastozystenrate war vermindert. Eizellen jüngerer Mäuse konnten dagegen auch stärkere Schäden in der paternalen DNS ausgleichen, berichtete Dr. Fabrizio Horta von der Monash Universität in Melbourne.

Wenn sich also Männer im „gewissen Alter“ eine deutlich jüngere Partnerin suchen, macht dies aus reproduktionsmedizinischer Sicht allemal Sinn.

Antioxidantien nicht hilfreich...

Die Einnahme von Antioxidantien über drei Monate ändert bei subfertilen Männern nichts an den Samenparametern, auch nicht am Fragmentationsindex (DFI). Zu diesem Ergebnis führte die placebokontrollierte MOXI-Studie mit 174 Paaren an der Universität von North Carolina. Professor Anne Steiner zog daraus den eindeutigen Schluss, von einer Supplementierung mit Antioxidantien (Vit. C, D3, Folsäure, Zink, Selen, L-Carnitin) abzuraten.

.... aber vielleicht Nüsse

Ein Mix aus Baumüssen verbessert bei gesunden Männern die Samenparameter. Täglich 60 g Nussmischung (Walnüsse, Haselnüsse und Mandeln) über 14 Wochen lang ließ bei den 56 Katalanen mit „Nussdiät“ Dichte und Motilität ansteigen und verbesserte zudem den DFI gegenüber den Kontrollen (n=50). Dr. Albert Salas-Huetos konnte keine Angaben machen zu einer potenziellen Wirkung bei subfertilen Männern. ◀

Bericht: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quellen: ESHRE-Jahreskongress vom 1. bis 4. Juli 2018 in Barcelona, und Symposium „Reprofacts“ am 13. Juli 2018 in Frankfurt.

Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner

Mahnbescheid gegen zahlungsunwillige Privatpatientin

Frage:

Eine Privatpatientin hatte 2016 sechs Behandlungstermine. Nach Abschluss der Behandlung stellte ich eine GOÄ-Liquidation aus. Nachdem die Patientin nicht zahlte, rief ich sie an, und sie klagte über eine momentane Einkommenschwäche. Ich bot ihr Ratenzahlungen an, die die Patientin annahm. Im November 2016 zahlte sie auch die erste Rate, jedoch keine weiteren Raten. Ich schickte ihr daraufhin drei schriftliche Mahnungen, woraufhin keine Zahlung erfolgte. Einen Antrag auf Erlass eines Mahnbescheides habe ich selbst gestellt, und er wurde auch antragsgemäß erlassen. Jetzt wurde die Patientin aktiv und schrieb mir, sie beziehe ALG II. Sie sei mit Ratenzahlungen von 50,-- monatlich einverstanden und werde auch die Kosten des Mahnbescheides übernehmen. Weiter schreibt sie: „Wenn Sie mit den von mir angebotenen Ratenzahlungen einverstanden sind, nehmen Sie bitte den Mahnbescheid bei dem Amtsgericht zurück; wir können dann anschließend die Zahlungsmodalitäten vereinbaren.“ Ich fühle mich von der

Patientin hinters Licht geführt und traue ihr nicht. Welche Vorgehensweise empfehlen Sie mir?

Antwort:

Ihre Patientin hat Widerspruch gegen den Mahnbescheid eingelegt. Da Sie die Überleitung in das streitige Verfahren (Prozess) vor dem Amtsgericht ausgeschlossen haben, bleibt die Sache beim Mahngericht liegen. Die Abgabe an das Amtsgericht kann jedoch jederzeit von Ihnen beantragt werden. Von dort wird dann die zweite Hälfte der Gerichtskosten angefordert. Wenn Sie diese gezahlt haben, werden Sie aufgefordert, den Anspruch innerhalb einer bestimmten Frist zu begründen und einen bestimmten Antrag zu stellen. Sie können die Sache auch weitergeben an einen Rechtsanwalt. Die Patientin muss auch die Rechtsanwaltskosten tragen. Wenn sie allerdings nicht zahlungsfähig ist (also ihr Einkommen unterhalb der Pfändungsfreigrenze liegt), bleiben Sie als Auftraggeberin Kostenschuldnerin für die Gerichts- und eigenen Anwaltskosten.

Ob die Angaben der Patientin über ihre finanziellen Verhältnisse zutreffend sein können, müssen Sie selbst beurteilen. Vielleicht versuchen Sie es mit einer Ratenzahlung, jedoch erscheint mir nach Ihrer Schilderung, die Zahlungswilligkeit der Patientin fraglich zu sein. Auf keinen Fall sollten Sie prozessual zu Ihren Lasten reagieren, indem Sie auf die Ankündigung der Patientin vertrauen. Ich empfehle die Vorlage einer Ratenzahlungsvereinbarung mit Zinsen. Die Ratenzahlungsvereinbarung sollte den Passus enthalten, dass dann, wenn eine Rate nicht gezahlt wird, die Gesamtforderung zur Zahlung wieder fällig wird. Legen Sie Ihrer Patientin dieses Dokument zur Unterschrift vor. Dann warten Sie ab, ob, wie versprochen, die erste Rate

erfolgt. Vielleicht ist Ihre Patientin ja doch geläutert, ansonsten wird bei Zahlungsverzug die ganze Forderung wieder fällig, und ich empfehle, einen Rechtsanwalt mit der Durchführung des streitigen Klageverfahrens vor dem Amtsgericht zu beauftragen. Das Urteil kann 30 Jahre vollstreckt werden. Die Patientin muss auch die Prozesskosten tragen. Zahlt sie nicht freiwillig, haben Sie die Möglichkeit einer Zwangsvollstreckung.

Archivierung meiner Patientendokumentationen auf USB-Stick und neues Datenschutzrecht

Frage:

Ich habe schon vor Jahren in meiner urologischen Praxis sämtliche Papierdokumentationen abgeschafft. Auch Liquidationen schreiben meine Fachangestellten im PC. Alles wird im PC und sicherheitshalber auf externen USB-Sticks gespeichert. Ich frage mich, ob nach der Datenschutz-Grundverordnung meine Vorgehensweise noch rechtmäßig ist. Oder muss ich statt der Speicherung zur Sicherheit auf externen USB-Sticks eine externe Festplatte für Backups des PC benutzen?

Antwort:

Dokumentationen müssen nach § 630f Abs. 3 BGB (www.gesetze-im-internet.de) zehn Jahre aufbewahrt werden. Rechnungen sind ebenfalls zehn Jahre aufzubewahren. Eine Datensicherung ist erforderlich, um diese Obliegenheit zu erfüllen. Hierfür reicht die interne separate Speicherung. Sie haben dann auch keine Probleme mit besonderen neuen datenschutzrechtlichen Anforderungen an Auftragsdienstleister.

Generell kann als Speichermedium ein USB-Stick verwendet wer-



den. Sie sollten jedoch beachten, dass USB-Sticks im Allgemeinen schneller einen Defekt haben als externe Festplatten, was in fast allen Fällen den vollständigen Verlust der darauf gespeicherten Daten zur Folge hat. Externe Festplatten dagegen arbeiten mit Magnetscheiben zum Speichern der Daten. Selbst wenn das Gehäuse der Festplatte z. B. durch einen Sturz zerstört wird, können die Daten im Allgemeinen „gerettet“ werden.

Wenn die Datenspeicherung ganz oder teilweise nach Jahren ausfällt, ist dies kein Problem des Datenschutzes, sondern des Haftungsrechts und evtl. des Steuerrechts. Sie könnten Nachteile haben, wenn Haftungsansprüche geltend gemacht werden oder eine Außenprüfung Ihres Betriebes durch das Finanzamt erfolgt. Ich empfehle Ihnen deshalb, das Sicherungssystem auf externe Festplatten umzustellen.

Aufzeichnungen von psychotherapeutischen Sitzungen aus 2013

Frage:

Ich arbeite auch psychotherapeutisch. 2013/2014 behandelte ich einen Privatpatienten. Jetzt schrieb er mich an und verlangte von mir die Aufzeichnungen aus den Therapiesitzungen. Ich habe dem Patienten geschrieben, dass ich gerne den Grund dafür wüsste und sein Anliegen telefonisch klären möchte. Muss ich die Forderung des Patienten erfüllen?

Antwort:

Mit Ihrem Patienten schließen Sie einen Behandlungsvertrag nach § 630a BGB (www.gesetze-im-internet.de). Die Mindestanforderung an eine Dokumentation formuliert § 630f Abs. 2 BGB. Das Einsichtsrecht ist nur eingeschränkt, wenn „erhebliche therapeutische Gründe oder sonstige erhebliche Rechte Dritter entgegenstehen“ (§ 630g Abs. 1 Satz 1 2. Halbsatz BGB). Der Patient kann

das Einsichtsrecht innerhalb der 10-Jahresfrist geltend machen. Begründen muss er dies nicht. Grundsätzlich geht man davon aus, dass jeder Patient ein berechtigtes Interesse an der Kenntnis der während seiner Behandlung gemachten Aufzeichnungen haben kann. Sie müssen dem Patienten Fotokopien vollständigen oder bereinigten (siehe oben) der Dokumentation aushändigen, wofür er die Kosten tragen muss. Möglich ist, die Aushändigung der Fotokopien von einer Vorauszahlung abhängig zu machen.

Kostenerstattung neuraltherapeutischer Injektionen durch eine PKV

Frage:

Ich bin geschult in der großen Neuraltherapie und mache in einigen Fällen auch Störfeldsuche/-therapie. Dabei kann es wohl zu Problemen in der Kostenerstattung kommen. Aktuell ist die Ablehnung der Kostenerstattung meiner Liquidation. Die PKV schreibt meinem Patienten: „Für Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden und Arzneimittel ist eine Leistung möglich, wenn sie von der Schulmedizin überwiegend anerkannt sind. Die erfolgte Behandlung bzw. Verordnung erfüllt diese Voraussetzung nicht, eine Erstattung ist daher nicht möglich.“ Kann mein Patient eine Kostenerstattung durchsetzen?

Antwort:

Der Kostenerstattungsfall Ihres Patienten hat für Sie grundsätzliche Bedeutung, weil Sie die große Neuraltherapie in Ihr Behandlungsspektrum integriert haben. Bei der Störfeldbehandlung kann es, wenn dies durch Nachfrage der PKV erkennbar wird oder sich aus der Rechnung ergibt, zu Kostenerstattungsproblemen kommen. Auswirkungen auf Ihren Honoraranspruch hat dies freilich nur dann, wenn Sie zivilrechtliche Regeln rund um den Behandlungsvertrag nicht beachten. Von Bedeutung ist § 630c

BGB (www.gesetze-im-internet.de), wonach Ärzte Informationspflichten haben. Sind Ihnen Umstände bekannt, dass eine Kostenerstattung nicht gesichert ist, z. B. weil Sie eine Außenseitermethode anwenden wie Störfeldtherapie, muss der Patient vor Beginn der Behandlung über die voraussichtlichen Kosten der Behandlung in Textform informiert werden (§ 630c Abs. 3 BGB).

Empfehlenswert ist eine schriftliche Bestätigung des Patienten auf dem Schriftstück, das Sie dann zu Ihrer Dokumentation nehmen. Der Patient bekommt ein Exemplar ausgehändigt. Das Schriftstück sollte die Aufklärung enthalten, dass eine Kostenerstattung nicht gesichert ist. Ein Verstoß gegen § 630c Abs. 3 BGB kann zu einem Schadensersatzanspruch des Patienten führen. Das heißt, hat der Patient Ihre Liquidation noch nicht beglichen, kann er diesen Schadensersatzanspruch (ausbleibende Kostenerstattung) entgegenstellen und aufrechnen (§ 387 BGB). Ist eine Zahlung bereits erfolgt, besteht ein Rückforderungsrecht nach § 812 Abs. 1 Satz 1 1. Alternative BGB.

Ihrem Patienten könnten Sie bei der Kostenerstattung mit einer ärztlichen Bescheinigung helfen, die Diagnose, Therapiebeschreibung und ersparte schulmedizinische Standardtherapie beinhaltet. Sollte Ihr Patient nicht weiterkommen, kann er sich durch einen Fachanwalt für Medizinrecht oder einen Fachanwalt für Versicherungsrecht beraten und vertreten lassen. ◀

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 (Salzgitter).



30. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Andrologie e.V.

29.11.-01.12.2018 | Gießen

Wissenschaftliche Leitung
PD Dr. med. Thorsten Diemer (Gießen)

Themen (Auswahl)

- Reproduktive Gesundheit des Mannes
- Hypogonadismus
- Fertilitätsstörungen
- Infektionen und Entzündungen
- Fertilitätsprotektion
- Molekulare Andrologie
- Erektile Dysfunktion und Penile Chirurgie

Tagungshomepage
www.dga-jahrestagung.de

Tagungsorganisation
Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH,
Sandra Gottschalg, Tel.: 03641 31 16-350
dga@conventus.de • www.conventus.de

Update Testosterontherapie: Wichtiges für die Praxis

Bei älteren Männern mit symptomatischem Hypogonadismus hat eine kontinuierliche Testosterontherapie vielfältige positive Effekte auf die Gesundheit und das Wohlbefinden. Dies zeigt eine aktuelle Zusammenfassung der Ergebnisse aus sieben „Testosteron-Trials“ mit insgesamt 788 hypogonadalen Männern ab 65 Jahren, die über ein Jahr mit Testosteron-Gel (1 %) oder Placebo behandelt wurden. Die Testosteronsubstitution führte zu Verbesserungen der sexuellen Aktivität, Libido, Erektion, Stimmung, depressiver Symptome, der Gehstrecke, Blutbildung sowie der Knochendichte. Darüber hinaus war die Testosterontherapie nicht mit einem vermehrten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse oder Prostatakarzinomen assoziiert [1].

Eine Testosterontherapie ist bei älteren Patienten mit Verdacht auf Altershypogonadismus indiziert, wenn klinische Beschwerden sowie konstant niedrige Serum-Testosteronwerte vorliegen. Bei übergewichtigen oder adipösen Männern sollten jedoch zunächst Maßnahmen zur Gewichtsreduktion ergriffen werden. Hypogonadale Männer, die an typischen Komorbiditäten wie Diabetes Typ 2 oder einem metabolischem Syndrom leiden, sollten entsprechend ihrer Erkrankung behandelt werden. Bleibt eine Besserung dennoch aus, sollte eine Testosterontherapie begonnen werden, empfehlen Experten bei der Fortbildungsveranstaltung „Männergesundheit in der Praxis“ in München vor dem Hintergrund der aktualisierten Leitlinie „Männlicher Hypogonadismus“ der European Association of Urology (EAU) [2].

Werte im mittleren Normbereich anstreben

Dabei sind mindestens zwei Laborwertkontrollen durchzuführen, denn ein einzelner niedriger Serum-Testosteronwert ist nicht ausreichend für die Diagnose Hypogonadismus. So zeigen bis zu 30 Prozent der Männer mit Testosteron-Werten im grenzwertigen hypogonadalen Bereich bei

wiederholten Messungen normale Serumwerte [3]. Die Serum-Testosteronwerte unterliegen einem zirkadianen Rhythmus mit physiologisch deutlich niedrigeren Serumspiegeln am Nachmittag und frühen Abend [4]. Daher ist die Serumprobenentnahme in den Morgenstunden (bis 11 Uhr) idealerweise am nüchternen Patienten durchzuführen. Innerhalb einer Therapie empfiehlt Prof. Dr. Ulrich Wetterauer (Freiburg) bei älteren Männern Testosteron-Serumwerte im unteren bis mittleren Normbereich anzustreben und bei jüngeren Männern etwas höhere im mittleren Normbereich [5,6].

Individuelle Therapie unerlässlich

Um optimale Testosteronspiegel im mittleren Serumlevel zu erreichen, ist eine individualisierte Therapie unerlässlich: „Bei Bedarf sollte diese von Kontrollmessung zu Kontrollmessung angepasst werden können, denn jeder Patient reagiert anders auf eine bestimmte Menge Testosteron“, so die Erfahrung von Wetterauer. Dieses gelingt einfach und effektiv zum Beispiel durch die Gabe von transdermale Testosteron: Mittlere Serumlevel entsprechend des zirkadianen Rhythmus können individuell mit ein bis vier Dosierhüben Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g, jeweils einmal täglich vorzugsweise morgens auf Oberarme oder Schultern aufgetragen, erreicht werden [7]. ◀

Quelle: Fortbildungsveranstaltung „Männergesundheit in der Praxis“, 8./9. Juni 2018 in München Veranstalter: DR. KADE / BESINS Pharma GmbH, Berlin.

Literatur:

- [1] Snyder PJ, et al. 2018. *Endocr Rev* 39:369-386.
- [2] Dohle GR, et al. 2018. *J Reprod Med Endocrinol* 15:71-88.
- [3] Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. 2007. *Clin Endocrinol* 67:853-862.
- [4] Diver MJ, et al. 2003. *Clin Endocrinol* 58:710-717.
- [5] Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. 2005. *Aging Male* 8:56-58.
- [6] Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. 2006. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1995-2010.
- [7] Fachinformation Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel, Stand: Juli 2017.

Mit Chemotherapie bessere Langzeitprognose für mCRPC-Patienten

„Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) können unter Ausnutzung therapeutischer Möglichkeiten mit individuell aufeinander abgestimmten Therapielinien mehrere Jahre bei guter Lebensqualität überleben“, erläuterte Dr. med. Stefan Machtens (Bergisch Gladbach) anlässlich der 9. Fachpressekonferenz „Expertise Prostata“ in Berlin. Um diese Chance nutzen zu können, sollte in der Therapieplanung auch die Chemotherapie festen Platz haben.

Sowohl die Taxan-basierte Chemotherapie als auch die Androgenrezeptorgerichteten Substanzen (ARTA) sind effektive Therapieoptionen beim mCRPC. Liegt bei Patienten eine primäre endokrine Resistenz vor, empfiehlt sich als first-line eine Taxantherapie mit Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel. Auch Kreuzresistenzen zwischen den beiden ARTAs sollten berücksichtigt werden und nach Abirateron-Versagen keine Weiterbehandlung mit Enzalutamid und umgekehrt erfolgen.

Frühzeitig eingesetzt, werde die Chemotherapie in der Regel gut vertragen und die Lebensqualität der Patienten bleibt erhalten, betonte Machtens. Klassische Kriterien für den Einsatz einer Chemotherapie sind tumorbedingte Beschwerden und/oder viszerale Metastasen, eine kurze PSA-Verdopplungszeit (<55 Tage), ein hoher Gleason Score sowie ein hoher LDH- beziehungsweise ALP-Wert, sagte Machtens. Auch bei Patienten mit entdifferenziertem Karzinom bestehe eine Chemotherapie-Indikation.

Effektive Behandlung mit Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel

Die beste Prognose haben mCRPC-Patienten, die im Krankheitsverlauf zwei Chemotherapien (Docetaxel und Cabazitaxel) erhalten, gefolgt von einer ARTA-Therapie. Weiterbehandlung mit Cabazitaxel (Jevtana®) nach Docetaxel-Versagen ist eine sinnvolle Option, denn Cabazitaxel wurde speziell für diese Situation entwickelt und kann die Docetaxel-Resistenz überwinden. Auch

bei nur kurzem Ansprechen auf Docetaxel zeigt die Weiterbehandlung mit Cabazitaxel eine gute Wirksamkeit. In der CAPRIS-TANA-Studie erreichten etwa 70% der Patienten unter Cabazitaxel einen deutlichen Rückgang tumorbedingter Schmerzen und profitierten so von der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Vergleich zu Docetaxel verursacht Cabazitaxel weniger Fatigue, Alopezie, Schmerzen, Diarrhö und Übelkeit.

Fazit

Die Chemotherapie sollte frühzeitig erfolgen, bevor die Patienten durch andere Therapien geschwächt sind und keine Chemotherapie mehr erhalten können. Die beste Langzeitprognose hätten Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung zwei Chemotherapien hintereinander erhalten als wenn sie nach Docetaxel-Versagen gleich endokrine Therapie bekommen. ◀

Quelle: Fachpressekonferenz 9. Expertise Prostata, am 20. Juni 2018 in Berlin. Veranstalter: Sanofi Deutschland.

ASCO 2018: Wirksamkeit von Atezolizumab bei urogenitalen Tumoren

Im Rahmen einer Post-ASCO Pressekonferenz stellten Experten die für Roche Pharma relevanten Studiendaten vor und diskutierten deren Stellenwert für die klinische Praxis. Daten zur Krebsimmuntherapie bei urogenitalen Tumoren wurden von Frau Prof. Anja Lorch (Düsseldorf) präsentiert. Sie stellte die Langzeiteffektivitätsdaten aus der Phase-II-Zulassungsstudie IMvigor210 beim metastasierten Urothelkarzinom (mUC) vor. Nach einem Follow-up von 29 Monaten wurde für First-line-Cisplatin-ungeeignete Patienten in der Intention-to-Treat (ITT-)Population von Kohorte 1 ein medianes OS von 16,3 Monaten erzielt. Die mediane Ansprechdauer (DOR) war zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht. Bei 19 von 28 Patienten hielt das Ansprechen über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg an. Eine Komplettremission erreichten 8 % der Patienten.

Für Kohorte 2 in der Second-Line bei Platin-vorbehandelten Patienten konnte nach einem Follow-up von 33 Monaten ein medianes OS von 7,9 Monaten beobachtet werden. Die mediane DOR lag zum Zeitpunkt der Datenauswertung bei 24,8 Monaten. Eine Komplettremission erreichten 7 % der Patienten. „Die Ergebnisse untermauern noch einmal eindrucksvoll die gute Wirksamkeit von Atezolizumab (Tecentriq®) bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom“, lautete das Fazit von Lorch.

Beim metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination von Atezolizumab und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®) bereits belegt: Die ersten Resultate aus der Phase-III-Studie IMmotion151 zeigen, dass Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC1/2/3) ein signifikant um 26 % reduziertes Progressi-

onsrisiko haben, wenn sie first-line mit Atezolizumab und Bevacizumab behandelt worden waren. Das mediane PFS lag unter der Kombination aus beiden Substanzen bei 11,2 Monaten vs. 7,7 Monate unter Sunitinib. Die Dauer bis zum Auftreten erster Symptome, die für den Patienten als belastend empfunden werden und den Alltag beeinträchtigen, betrug unter der Kombination bei median 11,3 Monate vs. 4,3 Monate unter Sunitinib. „Die Therapiebeurteilung durch die Patienten könnte – im Falle einer Zulassung – ein wichtiges Argument für den Einsatz des Atezolizumab-Regimes sein“, so Lorch. „Bei verlängertem PFS gegenüber Sunitinib zeigt sich zudem eine Überlegenheit in der Lebensqualität der Patienten.“ ◀

Quelle: Pressekonferenz „Aktuelles vom Amerikanischen Krebskongress 2018“ am 12. Juni 2018 in Düsseldorf. Veranstalter: Roche Pharma AG.

mCRPC Sequenztherapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Abirateron oder Enzalutamid? Beide Substanzen sind Optionen für die Therapie des metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC). Welches sollte wann eingesetzt werden?

Ein fortgeschrittenes oder metastasierendes Prostatakarzinom kann initial nur begrenzte Zeit erfolgreich mit einer antihormonellen Therapie (ADT) behandelt werden. Nach ca. zwei Jahren entstehen unterschiedliche Resistenzmechanismen, von denen viele die Signalkaskade des Androgenrezeptors betreffen, z.B. eine Überexpression des Androgenrezeptors; zudem produzieren die Tumorzellen dann häufig selbst Androgene. Die Erkrankung schreitet trotz weiterer ADT fort, bemerkbar am Wiederanstieg des PSA-Wertes und/oder an Symptomen wie Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen. Seit einigen Jahren stehen für mCRPC-Patienten antihormonelle (Abirateron-acetat, Enzalutamid), seit längerem zytostatische (Docetaxel, Cabazitaxel) und andere Therapieoptionen (Radium-223) zur Verfügung, die in einem Stadium, in dem eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, wirken können. Als Zweitlinientherapie bei Männern mit mCRPC, deren Erkrankung nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, sind Abirateronacetat, Enzalutamid und Cabazitaxel zugelassene Optionen.

Wie die Phase-III-Studie PREVAIL (Beer TM. et al., 2017) zeigte, brachte Enzalutamid gegenüber Placebo einen Überlebensvorteil (OS) von vier Monaten bei Patienten, die vorher noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Unter Abirateronacetat (Zytiga®) lag er bei 4,4 Monaten.

Mit der Erfassung der Lebensqualität, die bei mCRPC-Patienten äußerst eingeschränkt sein kann, befasste sich eine Phase-II-Studie (Khalaf D. et al.,

2017): Unter Abirateron/P* (Prednison/Prednisolon) litten signifikant weniger Patienten unter Fatigue, bei weniger Patienten verschlechterte sich die Depression, auch seltener die Kognition als unter Enzalutamid.

Aufgrund dieser Ergebnisse und einer weiteren Phase-IV-Studie (Vullemain AT. et al., 2018) empfehlen Experten folgende Sequenztherapie: Start mit Abirateron/P* – laut Phase-II-Studie längere Zeit bis zur Progression –, erst bei Eintritt der Progression wechseln zu Enzalutamid. „Enzalutamid scheint nach Abirateron/P* eine valide Therapieoption zu sein, Abirateron/P* nach Enzalutamid eher nicht.“ ◀

Helga Vollmer, M. A., München

Quelle: Fachpressekonferenz anlässlich des ASCO Annual Meeting 2018 „Aktuelles zur Sequenztherapie des mCRPC mit Zytiga®“ am 28. Juni 2018 in München. Veranstalter: Janssen Deutschland.

Hoher Komfort, überzeugende Wirtschaftlichkeit Magnetische Harnleiterschienung macht Furore

Endourologische Indikationen haben fast immer einen gemeinsamen Grundbedarf: eine Harnleiterschienung. Weltweit kommt sie über 100 Millionen Mal im Jahr zum Einsatz. Gewisse Risiken spielen immer mit – insbesondere durch den zweiten Eingriff zur zystoskopischen Stententfernung. Das entfällt beim Einsatz der innovativsten Harnleiterschienung am Markt: Magnetic Black-Star® (UROTECH GmbH), eine DJ-Ureterschienung, die mit einem Retrieval-Device in kürzester Zeit ohne Zystoskopie entfernt wird.



Sicherheit, Komfort und Effizienz neu definiert

Magnetic Black-Star® besteht aus einer schwarzen DJ-Schiene mit kleinem fadenverankertem Magneten am distalen Ende und einem speziellen Tiemann-Katheter mit magnetischer Spitze als Retrieval Device. Zwischen den Magneten besteht ein hohes Kraftfeld. Beide finden sich problemlos und stellen eine stabile Verbindung her. Der Stent ist für eine Liegedauer von bis zu 30 Tagen indiziert und lässt sich in der Regel innerhalb von 30 Sekunden komplikationslos über die Harnröhre entnehmen. Klinische Untersuchungen dokumentieren die Sicherheit und Wirtschaftlichkeit von Magnetic Black-Star®. Die Zukunft der Harnleiterschienung ist komfortabel. ◀

Weitere Informationen unter www.urotech.com

STIKO empfiehlt HPV-Impfung für Jungen

Die Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Instituts (RKI) empfiehlt die Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) für alle Jungen im Alter von neun bis 14 Jahren. Zu einer Nachholimpfung wird bis zum Alter von 17 Jahren geraten. Mit der Veröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 34/2018 vom 23.08.2018 ist die STIKO-Empfehlung nun offiziell. Jetzt hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) drei Monate Zeit, die Aufnahme in die Schutzimpfungsrichtlinie zu prüfen, welche die Kostenübernahme von Impfungen durch die Gesetzliche Krankenversicherung regelt. Diese wird erwartet, da der GBA üblicherweise den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission folgt.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. sichern der STIKO ihre volle Kooperation und Unterstützung bei der anstehenden Implementierungsphase der HPV-Jungenimpfung zu. Mit medizinischen Fortbildungen zu HPV-bedingten Erkrankungen, Impfkursen und der Einrichtung von Jungensprechstunden in urologischen Praxen und Kliniken haben DGU und Berufsverband in der Vergangenheit bereits entsprechende Versorgungsstrukturen eingeführt. Schon im Herbst 2018 werden die Verbände mit einer Urologischen Themenwoche zur HPV-Impfung für Jungen in Zusammenarbeit mit der STIKO die breite Öffentlichkeit für das Thema sensibilisieren. ◀

Quelle: DGU

Testogel® 50 mg Beutel wieder verfügbar

Testogel® 50 mg (1x30 bzw. 3x30 Beutel) ist in Deutschland wieder verfügbar. Wie das Unternehmen DR. KADE / BESINS Pharma mitteilte, konnten die Probleme im Herstellungsprozess wegen eines Wechsels des Primärpackmittelzulieferers zwischenzeitlich behoben werden. Beide Packungsgrößen stehen zu unterschiedlichen Zeitpunkten wieder zur Verfügung: Testogel® 50 mg 3x30 Beutel ab 20. August und Testogel® 50 mg 1x30 Beutel frühestens ab Mitte September 2018.

Der Vertrieb von Testogel® 25 mg (1x30 und 3x30 Beutel) wird hingegen zum 01. September 2018 aus wirtschaftlichen Gründen eingestellt. Die Nachfrage nach diesem Präparat war bereits vor dem Lieferengpass durch die Einführung von Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g stark zurückgegangen. ◀

Weitere Informationen auch unter www.kade-besins.de

urologen.info

16. Jahrgang 2018

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Dr. med. Jörn H. Witt

Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler

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

S. Brandis (sb)

Malgorzata Klafke (mk)

Dr. (PhD) Nadja Klafke (nk)

Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer

PD Dr. med. Andreas Eisenhardt

PD Dr. med. Tobias Jäger

Dr. Renate Leinmüller (le)

Dr. Rolf Manz (rm)

Dr. med. Thomas Stadler

Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG

Amselstr. 18

45472 Mülheim a.d. Ruhr

Tel.: (0208) 3056-166

Fax: (0208) 3056-167

IT-Technik:

D. Machein

www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky

Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre

Prof. Dr. med. Christian Doehn

Prof. Dr. med. Armin Heufelder

Dr. med. Ulrike Hohenfellner

Prof. Dr. med. Theodor Klotz

Prof. Dr. iur. Matthias Krüger

PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt

Dr. med. Stefan Machtens

Prof. Dr. med. Matthias Oelke

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 Zugor

Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2018

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)

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

für Studenten Euro 45,-

Einzelheft: Euro 15,-

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

Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige