

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Nierenzellkarzinom

Prognostischer Wert der PD-L1-Expression beim lokalisiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom

Neues Klassifikations-system für Lokalrezidive nach Nephrektomie

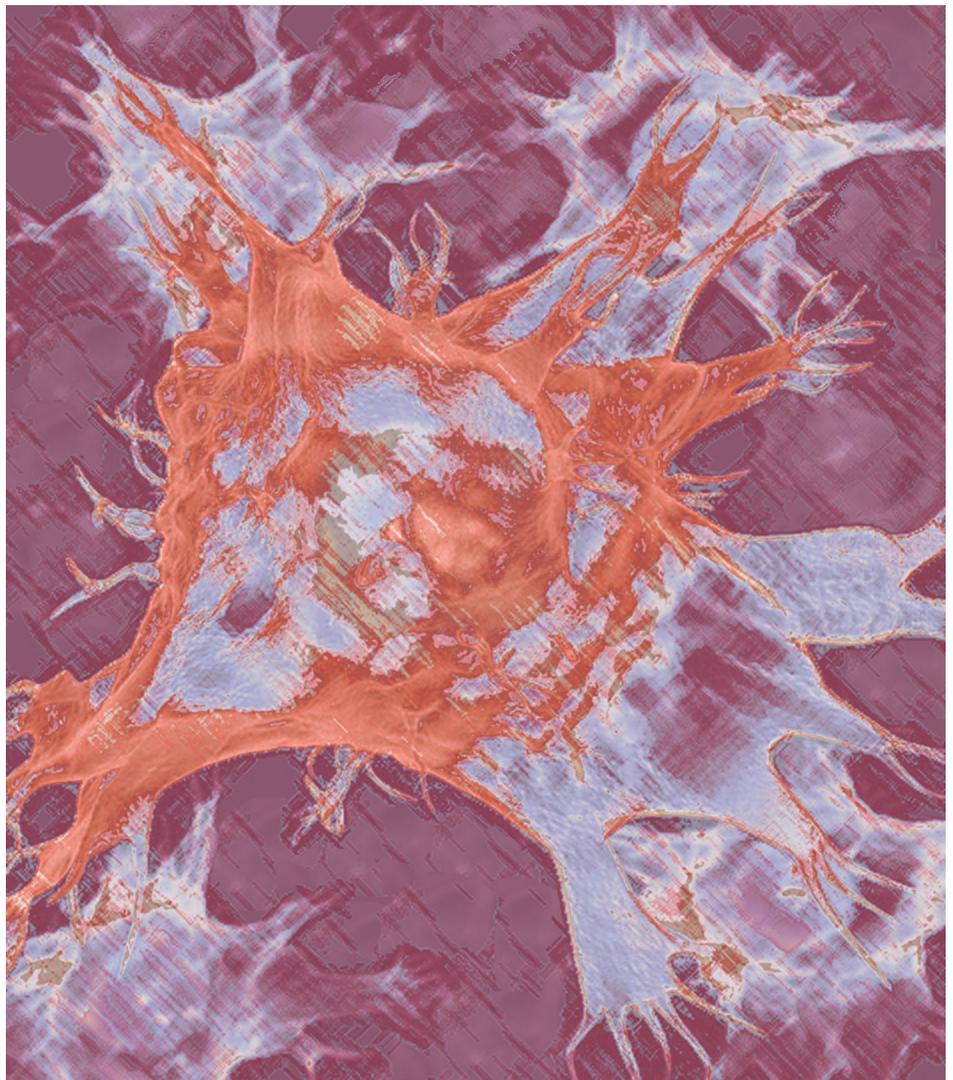
Urologie

Therapie der Zystitis

Wissenschaftliche Evi-denz für Isothiocyanate aus Kapuzinerkresse und Meerrettich

Medizinrecht

BGH: Rechtliche Konse- quenzen einer unzurei- chenden Dokumentation in der Patientenakte



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

188-201 Nierenzellkarzinom

Firstline-Therapie beim fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom
Nivolumab plus Ipilimumab vs. Sunitinib:
Verlängertes Follow-up von Effektivität und Sicherheit

Intermediärrisiko-/Hochrisiko-Nierenzellkarzinom

Neues anatomisch basiertes Klassifikationssystem für
Lokalrezidive nach Nephrektomie

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Ansprechen des Primärtumors auf systemische Therapien ohne
zytoreduktive Nephrektomie

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Interleukin-23 von tumorassoziierten Makrophagen verbindet
die Abhängigkeit des Tumors von Glutamin mit Immunevasion

Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sunitinib bei Patienten
mit unbehandeltem metastasiertem Nierenzellkarzinom

Urologische Krebsarten

Serumlecithine mit sehr langkettigen Fettsäuren als Prädiktoren
für Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren

Prognostischer Wert der PD-L1-Expression bei operativ
behandeltem lokalisiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom

Sarkomatoides Nierenzellkarzinom (sRCC)

Prädiktive Rolle von präoperativem und postoperativem
Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis

Prostatakarzinom

Metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-PCa
Validierungsstudie zur Hormontherapie-Resistenz
des AR-V7+ HR-mCRPC

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Behandlungsergebnisse, Toxizität und prädiktive Faktoren der
Radioligandentherapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T

Urologische Tumoren

Behandlung entsprechend individueller Patientenprofile rückt
näher



Sie lesen
Qualität

Damit das auch so bleibt,

befragen wir Sie in

Kooperation mit ifak

in den nächsten Wochen.

Ihr Urteil ist uns wichtig.

Bitte nehmen Sie teil!



MEDIZINRECHT

- 202-203** Rechtliche Konsequenzen einer unzureichenden Dokumentation in der Patientenakte

UROLOGIE / ANDROLOGIE

- 204-215** Roboterassistierte Harnblasendivertikelresektion

Häufigkeit katheterassoziierter Harntraktinfektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten

Inwieweit kann die Besserung von LUTS nach roboterassistierter Prostatektomie die verschlechterte Kontinenz abschwächen?

Chronisches Beckenschmerzsyndrom

Therapie der überaktiven Blase
Polypharmazie und Multimorbidität beachten

Therapie der Zystitis
Aktuelle Studien untermauern wissenschaftliche Evidenz von Isothiocyanaten aus Kapuzinerkresse und Meerrettich

Bänder und Netze zur Behandlung der weiblichen Harninkontinenz oder des urogenitalen Deszensus bald auch in Deutschland verboten?

Interstitielle Zystitis (IC/BPS)
Früherkennung und multimodale Therapie sind gefragt

Männliche Fruchtbarkeits-Störungen
Schnelltest für „hilfsbedürftige“ Spermien in Erprobung

Keine Empfehlung für Screening auf Hodenkrebs

Pharmaforum / Impressum

- 216-217** Farco-Pharma
Neuer Produktauftritt für Instillagel®

concile
Schnelltest auf HPV-induzierte Karzinome

Stebabiotech
Prostatakarzinom: Neues Verfahren mit Laserlicht

Metastasiertes Urothelkarzinom
Atezolizumab sicher und wirksam auch im Praxisalltag

Fresenius Kabi
Einmalkatheter für den Intermittierenden Selbstkatheterismus

IMPRESSUM

• Die überlegene Effektivität von Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber Sunitinib hielt bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IDCM-Risikoscore wie auch in der Intention-to-Treat-Population über das verlängerte Follow-up an.

• Über alle Risikokategorien hinweg werden langfristige Benefits von Nivolumab plus Ipilimumab bei Patienten mit zuvor nicht behandeltem fortgeschrittenem RCC deutlich.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (aRCC)

Erstlinienbehandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab vs. Sunitinib: Verlängertes Follow-up von Effektivität und Sicherheit

In der Phase-III-Vergleichsstudie CheckMate 214 erwies sich Nivolumab plus Ipilimumab (Nivo+Ipi) gegenüber Sunitinib (Sun) in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit aRCC und intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risikoscore bei einem beherrschbaren Sicherheitsprofil als überlegen wirksam. Im aktuellen Bericht soll in diesem Kontext über Effektivität und Sicherheit sowie den langfristigen klinischen Benefit von Nivo+Ipi versus Sun nach verlängertem Follow-up berichtet werden.

Für die Phase-III-Studie CheckMate 214 wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit zuvor unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC mit klarzelliger Komponente rekrutiert. Sie wurden gemäß günstigem, intermediärem und ungünstigem IDCM-Risikoscore kategorisiert und (1:1) auf Nivo+Ipi oder Sun randomisiert. Die ko-primären Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und objektives Ansprechen (OR) bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem (i-o-u) IDCM-Risikoscore

sowie sekundär OS, PFS und OR in der Intention-to-Treat (ITT)-Population. PFS und OR wurden jeweils vom Komitee für unabhängige radiologische Begutachtung und im aktuellen Bericht durch die Untersucher beurteilt.

Gesamtüberleben

Von den 425 Patienten mit i-o-u Risiko in der Nivo+Ipi-Gruppe starben 182 (43%) gegenüber 227 (54%) von 422 Patienten in der Sun-Gruppe. Das mediane OS war noch nicht erreicht vs. 26,6 Monate mit Sun. In der ITT-Population starben 214 (39%) von 550 Patienten in der Nivo+Ipi-Gruppe vs. 254 (47%) von 546 in der Sun-Gruppe. Das mediane OS war mit Nivo+Ipi noch nicht erreicht vs. 37,9 Monate mit Sun (HR 0,71; $p=0,0003$).

Progressionsfreies Überleben

Bei 275 (65%) der 425 Patienten mit i-o-u Risiko in der Nivo+Ipi-Gruppe vs. 304 (72%) von 422 Patienten in der Sun-Gruppe kam es zum Progress. In der ITT-Population waren es 65% bzw. 71%. Als medianes PFS wurden 8,2 Monate mit Nivo+Ipi vs. 8,3 Monate mit Sun (HR 0,77; $p=0,0014$) erreicht (Abb. 1). Das mediane PFS betrug 9,7 Monate mit Nivo+Ipi vs. 9,7 Monate mit Sun (HR 0,85; $p=0,027$). Die Rate des 30-monatigen PFS betrug 28% mit Nivo+Ipi vs. 18% mit Sun.

Objektives Ansprechen

Bei den Patienten mit i-o-u Risiko, war der Anteil Patienten, der ein vom Untersucher festgestelltes, bestätigtes OR erreichte, in der Nivo+Ipi-Gruppe höher als in der Sun-Gruppe (42% vs. 29%; $p=0,0001$). Gleiches

galt für die ITT-Population (41% vs. 34%; $p=0,015$). Dieser OR-Anteil mit Nivo+Ipi war über alle Risikogruppen hinweg konstant. Der Anteil Patienten in der ITT-Population mit $\geq 50\%$ Höchstreduktion der Tumorlast betrug mit Nivo+Ipi 34% gegenüber 21% mit Sun.

Drei der 58 kompletten Responder auf Nivo+Ipi in der ITT-Population hatten die Vollremission bereits beim ersten Scan erreicht. Seit dem letzten Datenabschluss 2017 gab es in der Nivo+Ipi-Gruppe sechs weitere Komplettansprechen.

Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens in der ITT-Population war mit Nivo+Ipi länger als mit Sun (Abb. 2). Ein höherer Prozentsatz aller Responder auf Nivo+Ipi als der auf Sun erreichte ein zumindest 18 Monate anhaltendes Ansprechen, das beim Datenabschluss fortdauerte.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen der Grade 3–4 waren in der Nivo+Ipi-Gruppe erhöhte Lipase (10%), erhöhte Amylase (6%) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (5%). In der Sun-Gruppe waren es Hypertonie (17%), Fatigue (10%) und palmar-plantare Erythrodysästhesie (9%). Als behandlungsbezogen eingestuft wurden acht Todesfälle in der Nivo+Ipi-Gruppe und vier in der Sun-Gruppe. *jfs* ◀

Motzer RJ, Rini BI, David FMcDermott DF, et al. 2019. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(10): 1370-1385.

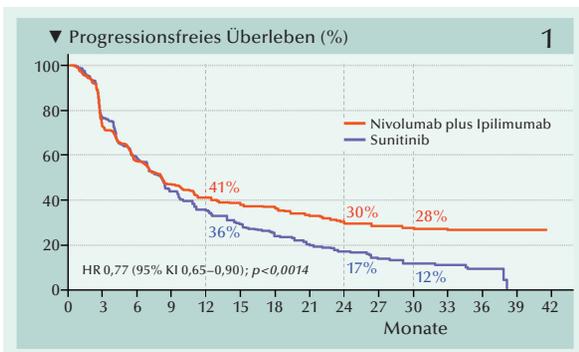


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risikoscore.

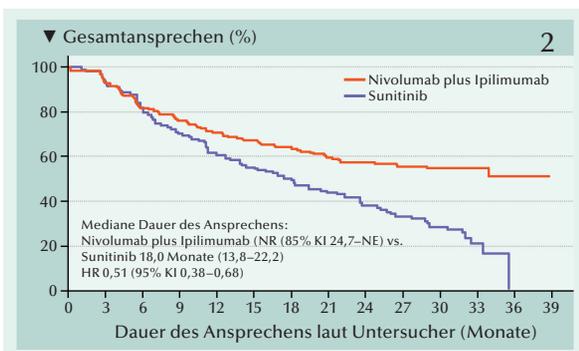


Abb. 2: Dauer des Ansprechens in der Nivolumab-plus-Ipilimumab- und Sunitinib-Gruppe. HR = Hazard Ratio; NE = nicht auswertbar, NR = nicht erreicht.

Intermediär-/Hochrisiko-Nierenzellkarzinom

Neues anatomisch basiertes Klassifikationssystem für Lokalrezidive nach Nephrektomie

Bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Nierenzellkarzinom (NZK) wurde bei operativer Behandlung in 1,8–6,4% der Fälle von Lokalrezidiven berichtet. Es ist mit einer schlechten Prognose und einer 18–46%igen 5-Jahresrate an krebspezifischem Überleben assoziiert. Die ECOG-ACRIN-Krebsforschungsgruppe beschreibt ein neues Klassifikationssystem für lokale Rezidive nach der operativen Behandlung von Nierenzellkarzinomen und ermisst dessen prognostische Effektivität anhand von Daten der prospektiven, randomisierten, kontrollierten (ECOG-ACRIN E2805)-Studie ASSURE.

In der kontrollierten, Phase-III-Studie ASSURE waren Patienten mit komplett reseziertem nicht metastasiertem Intermediär- oder Hochrisiko-NZK im Verhältnis 1:1:1 in Behandlungsarme mit Sunitinib, Sorafenib oder Placebo randomisiert worden. Alle Patienten hatten negative Schnittländer. Als primäres Ergebnis diente das rezidivfreie Überleben in jeder Behandlungsgruppe.

Anhand der gepoolten Daten aller drei Behandlungsarme, wurden sämtliche Patienten mit ausschließlich lokalem (definiert als intraabdominal) Rezidiv identifiziert.

Die Patienten mit lokalem Rezidiv wurden in vier Gruppen eingeteilt: Typ I: Solitäres lokales Rezidiv im Nierenrest oder dem ipsilateralen Nierenlager. Typ II: Solitäres lokales Rezidiv im ipsilateralen Gefäßsystem (z.B. V. renalis oder Rest der V. cava inferior), der ipsilateralen Nebenniere oder ipsilateralen Lymphknoten. Obwohl ein systemischer metasta-

sierender Mechanismus möglich erscheint, könnten solche Rezidive auch durch lokale Ausbreitung mikroskopischer Überbleibsel entstehen. Typ III: Solitäres lokales Rezidiv im entfernteren intra-abdominalen Weichteilgewebe. Einige intraabdominale Rezidive könnten eher durch lokale denn systemische Ausbreitung herühren. Ohne eine definitive Methode zur Unterscheidung von lokalen gegenüber systemischen Rezidiven, wurden sie als ein Subtyp analysiert. Typ IV: Jedwede Kombination der Typen I-III oder multiple Rezidive.

Bei 1.943 Patienten, die sich aufgrund eines NZK der Nephrektomie unterzogen hatten, war während eines medianen Follow-up von 7,9 Jahren in 300 (15,4%) Fällen ein lokales Rezidiv ohne Metastasierung aufgetreten. Von den Patienten, bei denen sich ein lokales Rezidiv entwickelt hatte, waren 22,0% vom Typ I, 32,3% vom Typ II, 29,0% vom Typ III und 16,7% vom Typ IV.

Multivariable Analysen zur Identifizierung signifikanter klinisch-pathologischer Prädiktoren für jeden lokalen Rezidivtyp ergaben für Typ 1: Tumorgröße und pN+ (beide $p < 0,0025$), Typ II: Sarkomatoide Histologie, Gefäßinvasion, Tumornekrose und pN+ (jeweils $p < 0,005$), Typ III: Tumorgröße, sarkomatoide Histologie und Gefäßinvasion (jeweils $p < 0,025$) und Typ IV: Tumorgröße, sarkomatoide Histologie, Tumornekrose und pN+ (jeweils $p < 0,0035$). Kein lokaler Rezidivtyp war signifikant mit Alter, Geschlecht, Fuhrman-Grad, papillärer Pathologie, Operationstyp (arterielle vs. radikale Nephrektomie) und Operationstechnik (MIS vs. offene Operation) assoziiert.

Die mediane 5-Jahres-Rate an krebspezifischem Überleben (CSS) war für Patienten mit Typ-IV-Lokalrezidiv mit 40,2% am geringsten. Für Patienten mit einem Lokalrezidiv der Typen I, II oder III waren es 66,0%, 65,1% bzw. 72,0% ($p < 0,0001$). Entsprechend waren es für Gesamtüberleben (OS) 35,0% bei Patienten mit Typ-IV-Lokalrezidiv und die Typen I, II oder III 60,2%, 62,2% bzw. 66,0%. Es gab keine signifikanten Unterschiede der 5-Jahres-Rate an CSS und OS zwischen den Typen I-III. Von den Patienten mit einem Typ-IV-Rezidiv waren nur 26,0% für 2 Jahre lokalrezidivfrei. Bei Patienten mit einem Lokalrezidiv der Typen I, II und III waren es hingegen 39,4%, 39,2% bzw. 51,7% ($p < 0,0001$; Abb.). Red. ◀

Lee Z, Jegede OA, Haas NB, et al. 2019. Local recurrence following resection of intermediate-high risk non-metastatic renal Cell carcinoma: an anatomic classification and analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) adjuvant trial J Urol doi: 10.1097/JU.0000000000000588. [Epub ahead of print].

• Um nach der Resektion eines nicht metastasierten Intermediär- oder Hochrisiko-Nierenzellkarzinoms jedwedes intraabdominale Rezidiv anhand der Lokalisation und Tumorlast kategorisieren zu können, wurde eine standardisierte Definition für lokale Rezidive vorgeschlagen.

• Da die Biologie des lokalen Rezidivs gegenüber Fernmetastasen nicht genau definiert ist, wird eine weitgefaste aber inkrementelle anatomische Methode verwendet.

• Lokalrezidive nach vollständiger Resektion des NZK sind eher eine Funktion der Biologie als der Operationstechnik (MIS vs. offene Operation) oder dem Operationstyp (partiell vs. radikal).

• Verglichen mit einem solitären Lokalrezidiv in einer anatomischen Lokalisation, sind solche an multiplen Orten und/oder Mischtypen mit einem verschlechterten 5-Jahres-CSS und -OS sowie einer verkürzten Frist bis zur Entwicklung eines Lokalrezidivs assoziiert.

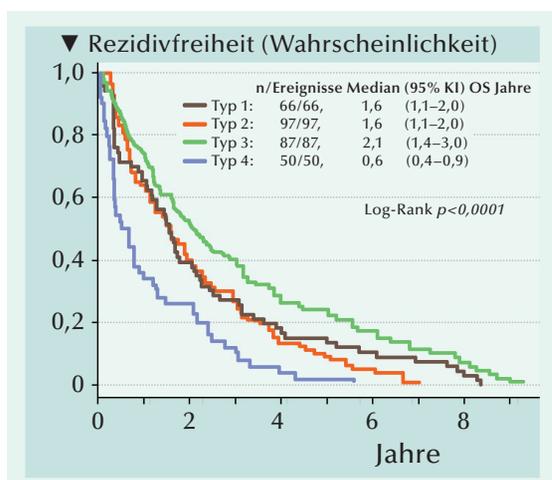


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzung der Zeit bis zum lokalen Rezidiv gesondert nach lokalem Rezidivtyp.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Ansprechen des Primärtumors auf systemische Therapien ohne zytoreduktive Nephrektomie

• Die antiangiogene Therapie führte bei bis zu 28% der mRCC-Patienten zu einer signifikanten Verkleinerung des Primärtumors.

• Obwohl bis zum besten objektiven Ansprechen im Durchschnitt 7,5 Monate vergehen, kommt eine eindeutige Progression des Primärtumors eher selten vor.

• Da die Behandlungslandschaft des metastasierten RCC ständig hinsichtlich effektiverer „Upfront-Therapien“, weiterentwickelt wird, kommt es wahrscheinlich auch bei der Palliation des Primärtumors mit systemischen Therapien zu Fortschritten.

Die Bedeutung der zytoreduktiven Nephrektomie (CRN) bei metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) vor Beginn einer systemischen Therapie wurde in prospektiven Studien unlängst infrage gestellt. In einer gepoolten Analyse von 12 klinischen Phase-II/III-Studien wurde die Wirksamkeit der systemischen Therapien auf das Ansprechen des Primärtumors bei mRCC-Patienten untersucht.

Die gepoolte Studienkohorte umfasste mRCC-Patienten, die sich zwischen 2003 und 2013 einer systemischen Therapie unterzogen hatten. Patienten mit ihrem Primärtumor in situ (Ptis) hatten eine Zielläsion in der Niere ohne bereits nephrektomiert worden zu sein.

Die objektive Ansprechrate (ORR) des Primärtumors war RECIST-definiert. Sie wurde gesondert in der Gesamtpopulation und in Untergruppen nach der Vorbehandlung und den International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-Risikogruppen ermittelt.

Insgesamt 4.736 Patienten wurden identifiziert – 565 Fälle mit Ptis, davon 461 (82%) behandlungsnaiv und 222 (39%) mit einem ungünstigen IMDC-Risikoscore. In der Ptis-Kohorte hatten 29% der Patienten eine Bevacizumab-basierte Behandlung, 25% eine Temsirolimus-basierte Behandlung, 14% Sunitinib, 12% Interferon-alpha, 11% Axitinib und 10% Sorafenib erhalten. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up hatten 68% der Patienten die Therapie infolge Todes, klinischer Progression

oder nicht auf den Primärtumor begrenzten radiologischen Progress beendet.

Die ORRs des Primärtumors betrugen bei Patienten mit Erstlinientherapie 19% (jeder Art), 28% bei Anti-VEGF-Therapie (Erstlinie) und 23% bei Anti-VEGF-Therapie (jedwede Therapielinie). Bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem IMDC-Risikoscore erreichten die ORRs 20% bzw. 8,5%. Als mittlere Veränderungen der Tumorgroße nach 6, 12, 18 und 24 Wochen wurden -7% (SD 13%), -8% (SD 15%), -12% (SD 20%) bzw. -17% (SD 23%) ermittelt.

Das mediane Follow-up in der Ptis-Kohorte und der anderen Kohorte betrug 10 bzw. 13 Monate. In der Ptis-Kohorte betrug das mediane Follow-up für Patienten mit objektivem Ansprechen 20 Monate und für die Non-Responder 8 Monate. Für die zum Zeitpunkt der Analyse lebenden Patienten betrug das mediane Follow-up für diejenigen mit Ptis 17,3 Monate und für die anderen 16,5 Monate. Das mediane OS der Ptis-Patienten betrug 12 Monate versus 21 Monate in der ande-

ren Kohorte, entsprechend einem adjustierten HR von 1,2; $p=0,008$) in multivariabler Analyse (Abb. 1). Gleiches galt für Patienten mit intermediärem IMDC-Risikoscore. In diesen Kohorten eine vergleichbare Überlebenswahrscheinlichkeit (adjustiertes HR 1,2, $p=0,16$; Abb. 2).

Eine Überlebensanalyse derjenigen Patienten, die bereits 6 Monate überlebt hatten, lassen eine Verbindung zwischen dem Ansprechen des Primärtumors und Überleben erkennen. Patienten mit objektivem Ansprechen hatten gegenüber jenen, die nicht objektiv ansprechen, ein medianes OS von 34 versus 14 Monate (adjustiertes HR 0,43; $p < 0,001$; Abb. 3). Ähnliches ergab sich für Patienten mit intermediärem IMDC-Risikoscore (adjustiertes HR 0,25; $p < 0,001$). Keine statistische Signifikanz ergab sich bei Patienten mit ungünstigem IMDC-Risikoscore.

Red. ◀

Bossé D, Lin X, Simantov R, et al. 2019. Response of primary renal cell carcinoma to systemic therapy. Eur Urol doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.035. [Epub ahead of print].

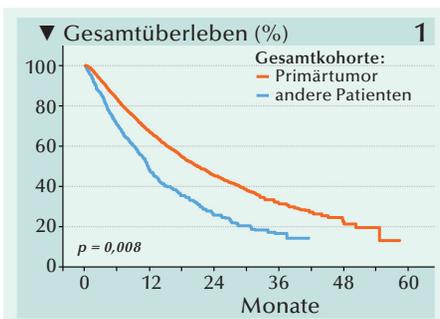


Abb. 1.: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens in der Gesamtkohorte für Patienten mit ihrem Primärtumor in situ gegenüber den anderen Patienten.

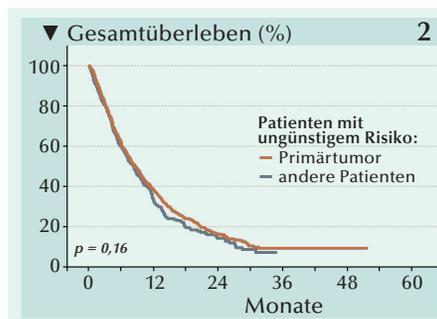


Abb. 2.: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens der Subgruppe Patienten mit ungünstigem IMDC-Risikoscore gesondert nach Patienten mit ihrem Primärtumor in situ vs. anderen Patienten.

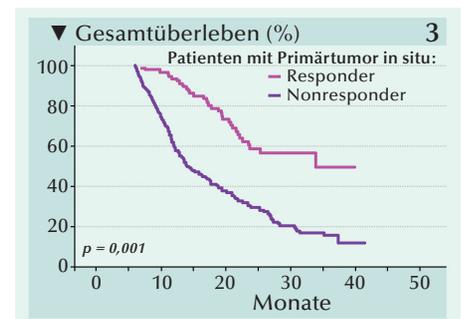


Abb. 3.: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens der Patienten mit ihrem Primärtumor in situ und bereits sechsjährigem Überleben gesondert nach Respondern vs. Nonrespondern.

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Interleukin-23 von tumorassoziierten Makrophagen verbindet die Abhängigkeit des Tumors von Glutamin mit Immunevasion

• **Interleukin-23 hat in Glutamin-abhängigen klarzelligem Nierenzellkarzinomen immunmodulatorische Funktionen.**

• **IL-23 supprimiert die Zytotoxizität der CD8 T-Zellen indem es die immunsuppressive Funktion der Tregs erhöht.**

• **Die IL-23 Blockade empfiehlt sich in Glutamin-abhängigen kzNZK entweder alleine oder in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren als therapeutische Strategie.**

Die Abhängigkeit von Glutamin ist ein Merkmal der klarzelligem Nierenzellkarzinome (kzNZK). Allerdings ist unsicher, inwieweit sich der Glutamin-Metabolismus auf die lokale Immunüberwachung auswirkt. Dies zu klären könnte neue immuntherapeutische Chancen eröffnen. Das Ziel einer aktuellen chinesischen Studie war es, in Glutamin-abhängigen kzNZK nach einem potenziellen therapeutischen Ziel zu suchen. Hierzu wurden Tumore von kzNZK-Patienten einer Shanghai-Kohorte und kzNZK-Daten aus einer The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Kohorte analysiert.

Tumore von kzNZK-Patienten einer Kohorte in Shanghai und The Cancer Genome Atlas (TCGA)-kzNZK-Daten wurden analysiert. Mit frischen humanen kzNZK-Tumoren und murinen Tumorzellen wurden In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen durchgeführt.

Glutamin-Konkurrenz zwischen Tumor und Makrophagen führt zur Immunsuppression

Indem Tumorzellen mit tumorassoziierten Makrophagen (TAMs) um Glutamin konkurrieren, induzieren sie in TAMs die Produktion des im-

munsuppressiven IL-23. Die Studienergebnisse mit Glutamin-Konkurrenz, Induktion der IL-23-Produktion, Immunsuppression durch Verminderung der T-Zell-Zytotoxizität und eine therapeutische Perspektive sind graphisch dargestellt (Abb.).

Durch Blockade von IL-23 lässt sich das Leben tumortragender Mäuse verlängern, die T-Zell-Zytotoxizität in Kulturen humaner kzNZK-Tumoren unterstützen und der therapeutische Effekt der Anti-PD-1-Antikörper erhöhen. Die positiven Korrelationen zwischen dem Glutamin-Metabolismus, den IL-23-Spiegeln und der Treg-Antwort wurden sowohl bei der TCGA-Kohorte als auch den Tumo-

ren der Shanghaier kzNZK-Patienten bestätigt.

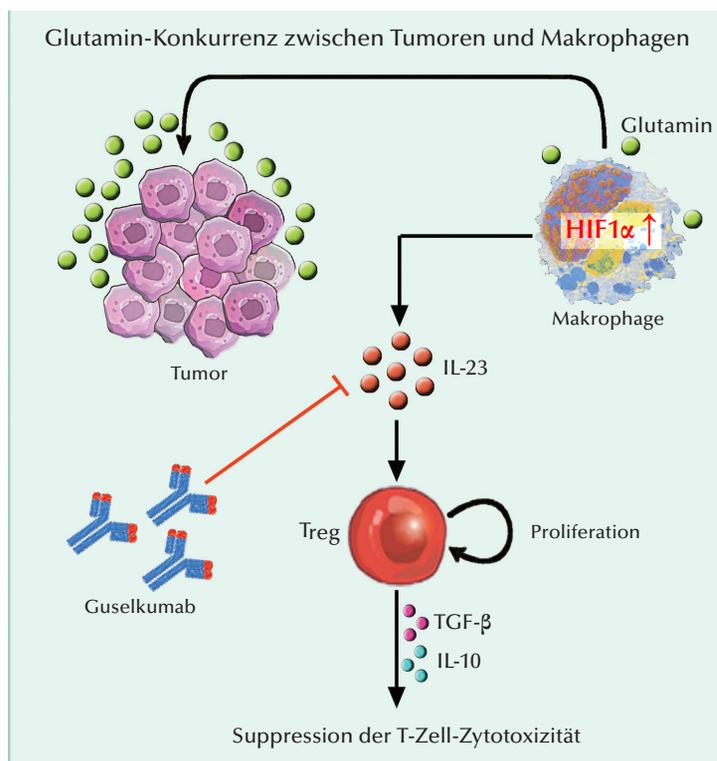
Assoziation von IL-23 mit Tumorzell-intrinsischem Glutamin-Metabolismus, der Treg-Antwort und der Krebsmortalität

In beiden Kohorten ließ sich für IL-23 eine bedeutsame Rolle bei der Entwicklung und Progression des kzNZK nachweisen: Immunhistochemische Analysen des IL-23 in den kzNZK der Shanghai-Kohorte ergab nach Adjustierungen für die meisten klinisch-pathologischen Risikofaktoren einen signifikanten Zusammenhang der IL-23-Expression mit unzulänglichem OS (Hazard Ratio [HR], 2,07; $p < 0,001$) und CSS (HR, 3,92; $p < 0,001$). In der TCGA-Kohorte war der IL-23-mRNA-Spiegel in multivariablen Analysen mit unbefriedigendem OS (HR, 2,04; $p < 0,001$) und CSS (HR, 2,95; $p < 0,001$) assoziiert.

In den kzNZK-Tumoren der Shanghai-Kohorte stand die IL-23-Konzentration im umgekehrten Verhältnis zur extrazellulären Glutamin-Konzentration aber im direkten Verhältnis zur Anzahl tumorinfiltrierender Tregs. In TCGA-Tumoren war die Expression von an der IL-23-Signalfunktion beteiligten Genen umfangreich mit der Expression von Genen korreliert, die entweder am Glutamin-Metabolismus oder der Treg-Antwort beteiligt sind. *Red. ◀*

Abb.: Von den Tumorzellen wird in hohem Maße Glutamin verbraucht. Hierdurch kommt es im Stroma zu lokalem Mangel an extrazellulärem Glutamin, der bei tumorinfiltrierenden Makrophagen die Sekretion von IL-23 über die Aktivierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors 1 α (HIF1 α) bewirkt. Durch IL-23 wird die Proliferation der regulatorischen T-Zellen (Tregs) aktiviert wie auch deren vermehrte Expression von IL-10 und des transformierenden Wachstumsfaktors beta (TGF- β) angeregt. In der Folge ist die T-Zell-Zytotoxizität supprimiert.

Mit Guselkumab (monoklonaler IL-23A-Antikörper) ließ sich die Proliferation von Tregs sowie deren IL-10- und TGF- β -Sekretion vermindern wie auch die T-Zell-Zytotoxizität erhöhen. (Nach der Behandlung mit Guselkumab wurden vermehrt tote Tumorzellen beobachtet).



Fu Q, Xub L, Wang Y, et al. 2019. Tumor-associated macrophage-derived interleukin-23 interlinks kidney cancer glutamine addiction with immune evasion. *Eur Urol* 75:752-763.

Anzeige

Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sunitinib bei Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem Nierenzellkarzinom

In einer Phase-2-Studie war mit Atezolizumab plus Bevacizumab (Azeto+Bev) bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC), deren Tumor den programmed death-ligand 1 (PD-L1) exprimiert, gegenüber Sunitinib (Sun) ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) erreicht worden. In der aktuell veröffentlichten Phase-3-Studie IMmotion151 geht es in der Erstlinienbehandlung des mRCC ebenfalls um den Vergleich Azeto+Bev versus Sun.

• Mit der Kombination aus Atezolizumab plus Bevacizumab wurden bei Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem Nierenzellkarzinom und günstigem Sicherheitsprofil gegenüber Sunitinib deutliche Vorteile hinsichtlich progressionsfreien Überlebens erzielt.

• Das längere Gesamtüberleben verfehlte bislang den Übergang zur Signifikanz, so dass es sich erst nach einem längerfristigen Follow-up entscheidet, ob sich auch ein Überlebensvorteil einstellt.

Für die multinationale randomisierte, kontrollierte Open-label-Studie der Phase 3 wurden zuvor unbehandelte mRCC-Patienten rekrutiert. Sie wurden 1:1 in die Behandlungsarme mit Atezo+Bev (n=454) oder mit Sun (n=461) randomisiert (Abb. 1).

Bei 243 von 362 Patienten mit PD-L1⁺-Tumor kam es zum Progress oder Tod. Das nach einem medianen Follow-up von 15 Monaten vom Untersucher festgestellte mediane PFS (koprimärer Endpunkt) er-

reichte in der Atezo+Bev-Gruppe 11,2 Monaten gegenüber 7,7 Monaten in der Sun-Gruppe (Hazard Ratio [HR], 0,74; $p=0,0217$). Die Anteile an progressionsfreien Patienten nach 12 Monaten betragen 49% bzw. 38% (Abb. 2).

Das mediane Gesamtüberleben (OS) in der Intention-to-Treat-Population (koprimärer Endpunkt) kam auf ein HR von 0,93 (0,76–1,14). Damit verfehlte das OS-Ergebnis bei der Interimsanalyse das Erreichen von Signifikanz.

Ein bestätigtes objektives Ansprechen erreichten in der Atezo+Bev-Gruppe 76 von 178 Patienten. Davon waren 16 Komplettansprechen. In der Sun-Gruppe waren es 64 von 184 Patienten – mit acht Komplettansprechen. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff hielt das Ansprechen bei 49 der 76 Patienten in der Atezo+Bev-Gruppe und bei 34 der 64 Patienten in der Sun-Gruppe weiterhin an.

Behandlungsbezogene Nebenwirkungen der Grade 3–4 traten

Abb. 1: Studiendesign von IMotion151

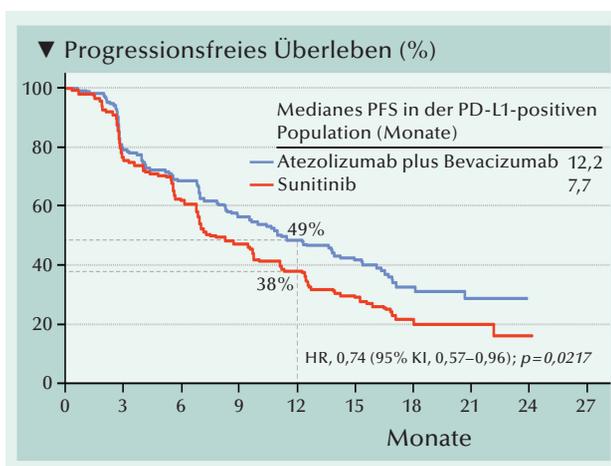
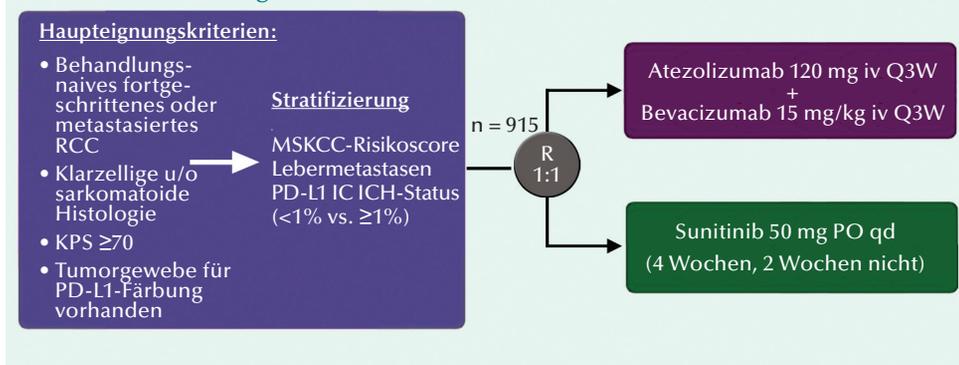


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben (vom Untersucher ermittelt) in der PD-L1-positiven Population.

bei 182 (40%) von 451 Patienten in der Atezo+Bev-Gruppe und bei 240 (54%) von 446 Patienten in der Sun-Gruppe auf. Vierundzwanzig (5%) Patienten in der Atezo+Bev-Gruppe und 37 (8%) in der Sun-Gruppe hatten behandlungsbedingte Nebenwirkungen jeden Grades, die zur Absetzung des Behandlungsregimes führten. Red. ◀

Brian I Rini, Thomas Powles, Michael B Atkins, et al. 2019. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet 393:2404-2415.

Urologische Krebsarten

Serumlecithine mit sehr langkettigen Fettsäuren als Prädiktoren für Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren

• Am ehesten ließ sich das Krankheitsergebnis anhand der Kombination aus Alter des Patienten und dessen vor der ersten Dosis Immuntherapie im Blut bestimmten medianen Konzentration von sechs Phosphatidylcholinen vorhersagen.

• Die Autoren können sich vorstellen, dass bei Patienten mit niedrigen Serum-VLCFA-Spiegeln eine Nahrungsergänzung mit VLCFA-enthaltenden Lipiden vor dem Beginn einer Immuntherapie helfen könnte, die tumorinfiltrierenden Lymphozyten metabolisch umzuprogrammieren.

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK) und des metastasierten Urothelkarzinoms (mUK) durch bahnbrechende Entwicklungen in der Tumorimmunologie stark erweitert. Gegenwärtig ist die Identifizierung prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) ein vorrangiges Forschungsgebiet. Dabei zeichnet es sich ab, dass wohl auch Metabolomprofilen eine Rolle bei der Prädiktion des Ansprechens auf ICIs zukommt. Aktuell sollte untersucht werden, ob bei Patienten mit mUK oder mNZK das Ansprechen einer Behandlung mit einem ICI anhand von Metaboliten prognostiziert werden kann.

Blutproben von Patienten mit mNZK oder mUK, die sich an der Universitätsklinik Heidelberg der Behandlung mit einem ICI unterzogen, wurden analysiert. In den Seren der Patienten vor der ersten, zweiten und dritten ICI-Dosis wurden insgesamt 134 Metaboliten quantifiziert.

Die Studienkohorte bestand aus 28 Patienten (medianes Alter 64 Jahre), von denen 25 ein NZK mit vorwiegend klarzelliger Histologie hatten. Bei zweien war es ein UK. In einem Fall lag die Diagnose eines UK und die eines klarzelligen NZK vor. Die Anzahl der Behandlungslinien war zwischen den Respondern und Non-Respondern ausgeglichen. Die Behandlung mit einem ICI war bei fünf Respondern die Viert- oder Fünftlinien-Behandlung.

Das beste Ansprechen war bei vier Patienten partiell und in acht Fällen stabile Krankheit. Fünfzehn

Non-Responder und waren in den Progress gekommen.

Die 134 analysierten Metabolite wurden in sieben Klassen eingeteilt (Hexosen, Aminosäuren, Sphingolipide, ungesättigte Phosphoglyceride (uPGLs), gesättigte PGLs (gPGLs), biogene Amine und Acylcarnitine).

Vor dem Vergleich der Metabolome zwischen Respondern und Non-Respondern, wurden in der Kohorte bekannte Prognosefaktoren berücksichtigt. Die höchste Anzahl Metabolite, die mit dem Therapieansprechen assoziiert war, wurde im Serum vor der ersten ICI-Dosis registriert. Davon waren neun von zehn Lipide mit sehr langkettigen Fettsäuren (VLCFA). Zur Festigung der Rolle von VLCFAs wurde der Anteil der potenziell VLCFA-enthaltenden Lipide mit der Länge der zwei Fettsäuren aller uPGLs verglichen. Für den Vergleich wurden uPGLs verwendet, da sie die

größte Gruppe der im Datensatz enthaltenen Lipide darstellten (65 Metabolite). Die neun prädiktiven, VLCFA-enthaltenden Lipide ließen zwei eindeutig anti-korrelierte Cluster erkennen. Der erste Cluster umfasste drei Sphingomyeline und der zweite Cluster sechs Phosphatidylcholine (Lecithine).

Um die prädiktive Leistungsfähigkeit der VLCFA-enthaltenden Lipide abzuschätzen, wurde in Ermangelung einer unabhängigen Validierungskohorte eine rigorose prädiktive Modellierung in der Patientenkohorte durchgeführt. Dabei erwies sich ein multivariates Regressionsmodell mit Alter und der medianen Konzentration von sechs Phosphatidylcholinen als überlegen. *Red.* ◀

Mock A, Zschäbitz S, Kirsten R, et al, 2019. Serum very long-chain fatty acid-containing lipids predict response to immune checkpoint inhibitors in urological cancers. *Cancer Immunol Immunother* doi: 10.1007/s00262-019-02428-3. [Epub ahead of print].

• Bei Patienten mit lokalisiertem NZK war ein PD-L1-positiver Tumor nach Nephrektomie mit signifikant ungünstigeren Ergebnissen assoziiert als ein PD-L1-negativer Tumor.

Prognostischer Wert der PD-L1-Expression bei operativ behandeltem lokalisiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom

Aktuell wird eine Perspektive der Immuncheckpoint-Inhibition auch als adjuvante Therapie beim Hochrisiko-Nierenzellkarzinom (NZK) nach Nephrektomie ausgelotet. Das könnte auf modifizierte Behandlungsstrategien des lokalisierten NZK hinauslaufen. Vorerst sollte die prognostische Rolle des programmed-death protein 1 (PD-1) und seines Liganden PD-L1 in einer multinationalen Patientenkohorte mit lokalisiertem NZK bewertet werden.

An Gewebe-Microarrays von Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Blöcken wurde mit einem kommerziellen monoklonalen Antikörper die PD-L1-Expression immunhistochemisch (IHC) analysiert. Eine PD-L1-Expression in $\geq 5\%$ der

Tumorzellen wurde als positiv gewertet. Im Einzelnen waren 0 als negativ (keine Immunreaktivität), 1 als schwach (5% bis <25% der Zellen), 2 als moderat (25 bis 60% der Zellen) und 3 als stark (>60% der Zellen positiv) eingestuft. Zusätz-

lich wurde die PD-1-Expression in Immunzellen ermittelt.

Die Studienkohorte bestand aus 738 Patienten. Das mediane Follow-up betrug 34 (15,0–62,9) Monate. Die mediane Tumorgöße wurde mit 5 cm (3,0–7,5 cm) ermittelt. Es

handelte sich mehrheitlich (68%) um pT1-Tumore. Etwa 52% der Patienten waren radikal und die übrigen partiell nephrektomiert worden. Es traten insgesamt 119 Rezidive auf (16,2%). Zum Zeitpunkt der Analyse waren etwa 83% der Patienten am Leben.

Bei der IHC-Färbung waren 8,3% der Tumore PD-L1- und 7,6% der Tumore PD-1-positiv. Im Einzelnen erhielten 4,9%, 2,0% und 1,4% der Tumore einen PD-L1-Score von 1, 2 bzw. 3. Den PD-1-Score 1 oder 2 erhielten 4,5% bzw. 3,1% der Tumore. In univariabler Analyse hatten

PD-L1-positive Tumore nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging-Leitfaden ein höheres pT-Stadium ($p < 0,001$) und standen sowohl mit Tumornekrose ($p = 0,012$) als auch lymphovaskulärer Invasion ($p = 0,037$) in Verbindung. PD-1-positive Tumore hatten ebenfalls ein höheres Stadium ($p < 0,001$) und waren durch Tumornekrose ($p = 0,019$), lymphovaskuläre Invasion ($p < 0,001$) wie auch einen höheren Fuhrman-Grad ($p < 0,001$) charakterisiert.

Nach Kaplan–Meier-Schätzungen ergaben sich für PD-L1-positive Pa-

tienten ein nicht signifikant kürzeres rezidivfreies Überleben (RFS) und ein nicht signifikant kürzeres Gesamtüberleben (OS) ($p = 0,111$ bzw. $p = 0,181$). Nach Adjustierung für Alter, ECOG Performance-Status, Tumorstadium, Grad und lymphovaskuläre Invasion oder Tumornekrose war PD-L1-Positivität ein signifikanter Prädiktor für ungünstigeres RFS (HR: 2,08) und OS (HR: 2,61). Red. ◀

Chipollini J, Henriques da Costa W, Werneck da Cunha I, et al. 2019. Prognostic value of PD-L1 expression for surgically treated localized renal cell carcinoma: implications for risk stratification and adjuvant therapies. Ther Adv Urol 11: 1756287219882600.

• Als prognostischer Marker kann PD-L1 Patienten nach operativer Behandlung im Hinblick auf strengere Überwachung stratifizieren.

• Zugleich wird ein Weg für die Checkpoint-Blockade im Rahmen adjuvanter Therapien aufgezeigt.

Sarkomatoides Nierenzellkarzinom Prädiktive Rolle von präoperativem und postoperativem Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis

Für Patienten mit Nierenzellkarzinom (NZK) sind präoperative entzündliche Parameter von prognostischer Relevanz. Ein entsprechender Zusammenhang bei Tumoren mit sarkomatoider Differenzierung (sNZK) ist allerdings nicht belegt. Bei Patienten mit lokoregionalem oder metastasiertem sNZK, die sich der Nephrektomie unterzogen hatten, sollte die Verbindung präoperativer und postoperativer entzündlicher Parameter mit den Krankheitsergebnissen retrospektiv analysiert werden.

Es wurden 230 Patienten mit sNZK ermittelt, die zwischen 1994 und 2018 nephrektomiert worden waren, und bei denen ≤ 1 Monat vor der Operation ein großes Blutbild angefertigt worden war. Das präoperative Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR), wurde als kontinuierliche Variable behandelt. Das postoperative NLR und die prozentuale Veränderung des NLR wurden berechnet.

Die mediane Dauer des Follow-up für Patienten mit lokoregionalem und metastasiertem sNZK betrug 35,5 bzw. 20,4 Monate. Während des jeweiligen Follow-up starben bei ersteren 50 (davon 46 an ihrer Krebskrankheit) und bei letzteren 78 Patienten (davon 77 an ihrer Krebskrankheit). Die geschätzte 5-Jahres-Rate des CSS (krebsspezifisches Überleben) für Patienten mit lokoregionalem und metastasiertem

sNZK waren 55,6% bzw. 14,8%. Für 5-Jahre-Gesamtüberleben waren es 53,8% bzw. 14,3%. Die 5-Jahres-Rate des RFS (rezidivfreies Überleben) für Patienten, die mit lokoregionalem sNZK diagnostiziert worden waren betrug 31,9%. Das präoperative NLR war bei Patienten mit lokoregionalem sNZK signifikant mit dem CSS (Abb. 1) und dem RFS (Abb. 2) assoziiert.

Das präoperative NLR war sowohl bei Patienten mit metastasiertem (HR: 1,23; $p < 0,001$) als auch mit lokoregionalem sNZK (HR: 1,09; $p = 0,049$) ein signifikanter Prädiktor für das CSS. Bei metastatischen Patienten, war das postoperative NLR in univariater Analyse signifikant mit dem CSS assoziiert – eine Veränderung des NLR hingegen nicht. Red. ◀

• Sowohl bei Patienten mit lokoregionalem als auch bei Patienten mit metastasiertem sarkomatoidem Nierenzellkarzinom war das präoperative Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis mit krebsspezifischem Überleben assoziiert.

• Das präoperative Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis sollte zukünftig bei der Festlegung prädiktiver Modelle beim sarkomatoidem Nierenzellkarzinom berücksichtigt werden.

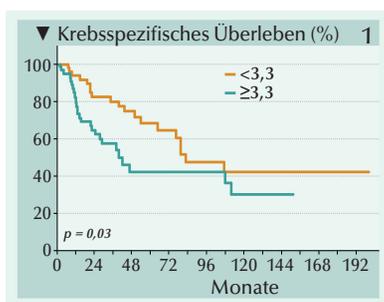


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des CSS bei Patienten mit lokoregionalem sNZK gesondert nach präoperativem NLR oberhalb und unterhalb des medianen Wertes.

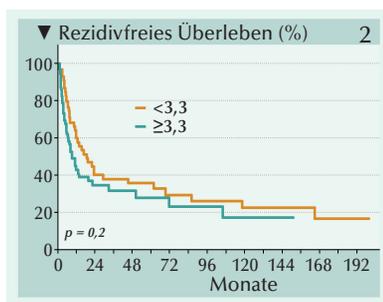


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven des RFS bei Patienten mit lokoregionalem sNZK gesondert nach präoperativem NLR oberhalb und unterhalb des medianen Wertes.

Mano R, Flynn J, Blum KA, et al. 2019. The predictive role of preoperative and postoperative neutrophil-lymphocyte ratio in sarcomatoid renal cell carcinoma. Urol Oncol DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.09.006.

Metastasierter kastrationsresistenter Hochrisiko-Prostatakrebs (HR-mCRPC) Validierungsstudie zur Hormontherapie-Resistenz des AR-V7⁺ HR-mCRPC

- Der Nachweis von AR-V7 in CTCs mittels zweier blutbasierter Assays war bei Abirateron- oder Enzalutamid-Behandlung unabhängig mit verkürzten PFS und OS assoziiert.

Bei Männern mit metastasiertem CRPC ist der Androgenrezeptor (AR)-Signalweg vielfach weiterhin aktiv und wird mit antihormonellen Substanzen wie Abirateron oder Enzalutamid supprimiert. Dieser Inhibition ist die Ligandenbindungsdomäne (LBD)-trunkierte, konstitutiv aktive AR-Splice-Variante 7 (AR-V7) nicht zugänglich. Deren Nachweis in zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) war mit Abirateron- und Enzalutamid-Resistenz in Verbindung gebracht worden. Demzufolge könnten AR-V7-Assays für die Therapieentscheidung von prädiagnostischem Nutzen sein. In der multizentrischen, prospektiven PROPHECY-Validierungsstudie wurden zwei Assays zum Nachweis von AR-V7 in CTCs zur Prädiktion des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) vergleichend getestet.

Primäres Ziel von PROPHECY war die Validierung des prognostischen Werts von AR-V7 in CTCs anhand des radiographischen oder klinischen PFS. Vergleichend getestet wurden der an der

Johns Hopkins Universität modifizierte AdnaTest CTC-AR-V7-mRNA-Assay (JHU-mRNA-Assay) und der Epic Sciences CTC-kernspezifische AR-V7-Proteinassay (Epic-Protein-Assay). Hierfür wurden Männer mit HR-mCRPC rekrutiert, die eine Abirateronacetat- oder Enzalutamid-Behandlung begannen. Sekundäre Endpunkte waren OS und PSA-Ansprechen.

Von 118 HR-mCRPC-Patienten wurden 55 mit Abirateron und 58 mit Enzalutamid behandelt. Fünf Männer erhielten beide Therapien gleichzeitig. Das mediane Follow-up der überlebenden Patienten betrug 19,6 Monate. Bis zum Daten-Cutoff wurden 102 PFS-Ereignisse und 53 Tode registriert.

AR-V7-Testergebnisse: Zu Baseline waren mit dem JHU-mRNA-Assay 28 Männer AR-V7-positiv, 88 Männer waren AR-V7-negativ und 2 waren nicht auswertbar. Mit dem Epic-Protein-Assay waren es 11 positive und 96 negative Ergebnisse bei 11 nicht auswertbaren Proben. Die Übereinstimmung zwischen beiden Assays betrug 82% (85 von 105). Die meisten nicht übereinstimmenden Ergebnisse (17 von 19) waren mit dem JHU-mRNA-Assay positiv und mit dem Epic-Protein-Assay negativ.

Prädiktionsergebnisse: Das PFS unterschied sich in den mit beiden Assays ermittelten AR-V7-positiven und AR-V7-negativen Subgruppen signifikant. Mit dem JHU-mRNA-Assay ermittelte AR-V7-positiv Männer hatten ein medianes PFS von

3,1 Monaten gegenüber 6,9 Monaten bei den AR-V7-negativen Männern (HR, 2,4; **Abb. 1**). Bei der Aufteilung mit dem Epic-Protein-Assay waren es entsprechend 3,1 versus 6,1 Monate.

Das mediane OS bei nach dem JHU-mRNA-Assay AR-V7-positiven Männern betrug 10,8 Monate und bei den AR-V7-negativen Patienten 27,2 Monate (**Abb. 2**). Für den Epic-Protein-Assay waren es entsprechend 8,4 bzw. 25,5 Monate.

In einer multivariablen Analyse des AR-V7-Status mit dem JHU-mRNA-Assay zu Baseline mit Adjustierungen für Baseline-CTC-Zahl und den prognostischen Halabi-Risikoscore waren AR-V7 in CTCs signifikant mit verschlechtertem PFS assoziiert. Gleiches galt für den Epic-Protein-Assay.

Keiner der mit dem Epic-Protein-Assay getesteten AR-V7⁺ Patienten hatte mit den beiden Anti-Hormontherapien ein bestätigtes PSA- oder Weichteilansprechen nach RECIST. Von den mit dem JHU-mRNA-Assay positiv getesteten Männern hatten 11% ein bestätigtes PSA-Ansprechen und 6% ein RECIST-Ansprechen. Vergleichsweise waren 26% bis 28% der Patienten mit bestätigtem PSA-Ansprechen und 21% bis 25% mit Weichteilansprechen mit beiden Assays AR-V7⁻. Bei AR-V7⁻ Patienten korrelierten ein PSA-Abfall mit verbessertem PFS und OS. *Red. ◀*

Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, et al. 2019. Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: The PROPHECY study. *J Clin Oncol* 37:1120-1129.

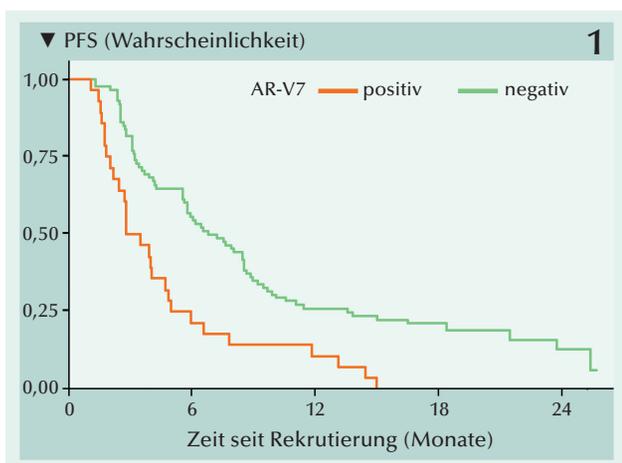


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des PFS nach dem an der JHU entwickelten mRNA-Assay zur Detektion von AR-V7 in CTCs.

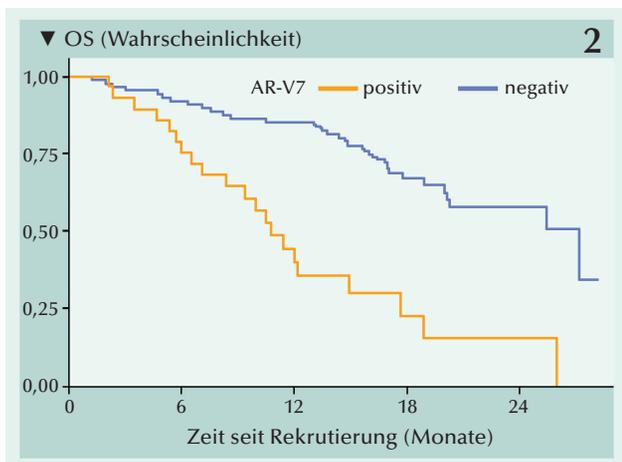


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven des OS nach dem an der JHU entwickelten mRNA-Assay zur Detektion von AR-V7 in CTCs.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Behandlungsergebnisse, Toxizität und prädiktive Faktoren der Radioligandentherapie mit ^{177}Lu -PSMA-I&T

Eine Bestrahlung mit radioaktivem Lutetium 177 kann bei sonst austherapierten Patienten mit einem Karzinompatienten einen weiteren Aufschub bedeuten. Die gegen Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA) gerichtete Radioligandentherapie wird zunehmend bei Patienten mit mCRPC eingesetzt. Anhand der Studie wollte die Untersuchungsgruppe am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München über ihre klinische Erfahrung mit der Radioligandentherapie unter Verwendung von ^{177}Lu -markiertem PSMA-I&T Bericht erstatten.

Unter einem „Compassionate Use“-Protokoll wurden insgesamt 100 Patienten mit einer Gesamtzahl von 319 Zyklen mit ^{177}Lu -markiertem PSMA-I&T behandelt. Zu den Eignungskriterien gehörten die vorherige Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid, bisherige Taxan-basierte Chemotherapie oder Nichteignung für Chemotherapie und positive Aufnahme des PSMA-Liganden bei der Positronen-Emissions-Tomographie. Das ^{177}Lu -PSMA-I&T wurde 6- bis 8-wöchentlich bis zu sechs Zyklen mit einer Aktivität von 7,4 GBq verabreicht. Die mediane Anzahl vorausgegangener mCRPC-Regime betrug drei (Bereich 1–6).

Einen maximalen PSA-Abfall von 30%, 50% und 90% erreichten 47, 38 bzw. 11 Patienten. Bis zum Zeitpunkt der Analyse waren 90 Patienten im klinischen Progress und 60 waren gestorben. Von den Patienten, die am Leben waren, betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 9,5 Monate (Interquartilbereich 7,0–16,3). Das mediane klinische progressions-

freie Überleben (cPFS) betrug 4,1 Monate und das mediane Gesamtüberleben (OS) 12,9 Monate.

Bei 19 Patienten, die die Radioligandentherapie ohne Progress beendet hatten, wurde eine anhaltende Tumorkontrolle mit einer medianen Dauer von 6,0 Monaten bis zur klinischen Progression erreicht. Das PSA-Ansprechen unter der Radioligandentherapie war klar mit dem Überleben assoziiert. In einer Landmark-Analyse nach 12 Behandlungswochen, hing das Behandlungsergebnis von diesem Zeitpunkt an vom PSA-Ansprechen während der 12 Wochen Radioligandentherapie ab. Dabei war ein maximaler PSA-Abfall von 50% mit längerem cPFS (median 8,1 Monate; **Abb. 1**) und längerem OS (median 16,7 Monate) assoziiert.

Viszerale Metastasen waren die einzige Variable, die mit schlechtem PSA-Ansprechen assoziiert war. Nur neun von 35 Patienten mit aber 29 von 65 Patienten ohne viszerale Metastasen erreichten einen maximalen PSA-Abfall von 50%.

Viszerale Metastasen, jüngerer Alter und ansteigende LDH waren in univariabler Analyse signifikant mit verkürztem cPFS assoziiert. Sie wurden in multivariabler Analyse als unabhängige Prädiktoren eines verkürzten cPFS bestätigt. Das mediane cPFS betrug bei Patienten mit viszeralen Metastasen 3,1 Monate versus 5,9 Monate bei denen ohne viszerale Metastasen (**Abb. 2**).

Die Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-I&T wurde allgemein gut vertragen. Behandlungsbedingte nicht-hämatologische Nebenwirkungen der Grade 3–4 traten nicht auf. Häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkungen der Grade 1–2 waren vorübergehende Mundtrockenheit (24), Fatigue (20), Appetitlosigkeit (10) und Diarrhoe (7). Bei den hämatologischen Nebenwirkungen der Grade 3–4 waren es Anämie (9), Neutropenie (6) und Thrombozytopenie (4). *Red. ◀*

• Die Radioligandentherapie mit ^{177}Lu -PSMA-I&T erreichte in einer Subgruppe ansonsten austherapiierter mCRPC-Patienten beachtliche Antitumor-Aktivität bei milder Toxizität.

• Ein $\geq 50\%$ -iger PSA-Abfall innerhalb von 12 Wochen unter der Radioligandentherapie war mit längerem klinischem PFS und längerem OS verbunden.

• Anhand einer Subgruppenanalyse wurde ersichtlich, dass viszerale Metastasierung zu Baseline und ansteigende LDH mit einem ungünstigen Behandlungsergebnis assoziiert sind.

Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, et al. 2019. Treatment outcome, toxicity, and predictive factors for radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 75:920-926.

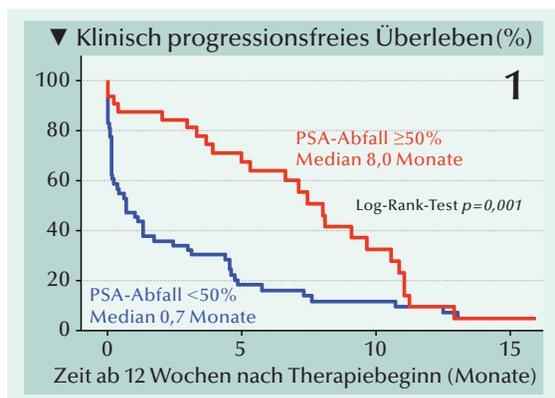


Abb. 1: Ein maximaler PSA-Abfall von 50% war mit verlängertem klinisch progressionsfreiem Überleben assoziiert.

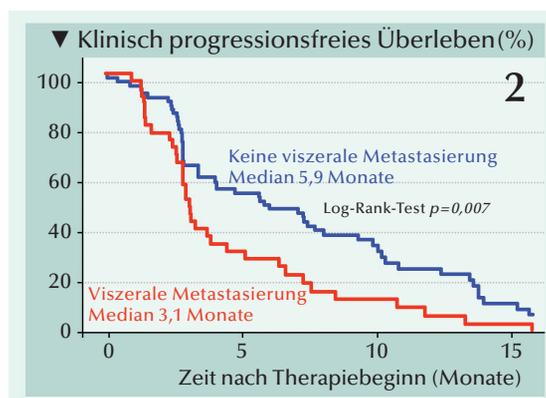


Abb. 2: Das Vorliegen viszeraler Metastasen war mit verkürztem klinisch progressionsfreiem Überleben assoziiert.

Urologische Tumoren Behandlung entsprechend individueller Patientenprofile rückt näher

Die personalisierte Medizin ist bereits seit längerem ein vorrangiges Ziel der onkologischen Forschung. Dieses Ziel rückt mit wachsender Kenntnis der molekular-biologischen Eigenarten von Tumoren näher. Dabei verändert sich die Therapielandschaft sowohl durch Immuntherapien, die bei verschiedenen Entitäten wirksam sind, als auch durch Entität-spezifische Substanzen. Auf dem ESMO Congress 2019 wurden im Bereich der urologischen Tumoren u.a. wichtige klinische Studiendaten für diverse Patientengruppen mit Urothel- und Prostatakarzinom präsentiert.

Atezolizumab in erster Therapielinie beim Urothelkarzinom

Beim metastasierten Urothelkarzinom hat sich die Immuntherapie in der zweiten Therapielinie bereits etabliert. In der Studie IMvigor130 wurde Atezolizumab nun auch als Erstlinientherapie mit oder ohne Platin-basierte Chemotherapie auf Phase-III-Ebene untersucht. Ergebnisse wurden auf dem ESMO Congress 2019 präsentiert [1]. In die Studie wurden Pa-

tienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingeschlossen, die ursprünglich Cisplatin-ungeeignet sein sollten und nach einem erweiterten Studienprotokoll dann auch für Cisplatin geeignet sein konnten. Die Patienten erhielten in drei Studienarmen Atezolizumab plus Chemotherapie, Atezolizumab-Monotherapie oder Placebo plus Chemotherapie. Die ko-primären Endpunkte waren das vom Prüfarzt ermittelte progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zwischen Atezolizumab plus Chemotherapie versus Placebo plus Chemotherapie sowie das OS im Vergleich zwischen Atezolizumab-Monotherapie versus Placebo plus Chemotherapie.

Die Auswertung von Atezolizumab plus Chemotherapie versus Placebo plus Chemotherapie bezüglich des PFS zeigte einen signifikanten Vorteil für die zusätzliche Immuntherapie. Im Median lebten die Patienten 6,3 versus 8,2 Monate progressionsfrei, die Hazard-Ratio betrug 0,82; $p=0,007$. In einer Subgruppenanalyse bestätigte sich ein signifikanter Vorteil der zusätzlichen Atezolizumab-Gabe insbesondere für Patienten mit einem sehr guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0) und einer hohen PD-L1-Expression (IC2/3). Das Gesamtüberleben wurde durch Atezolizumab von 13,4 Monate auf 16,0 Monate verlängert ($HR=0,83$; $p=0,027$). Eine Interimsanalyse für den OS-Vergleich zwischen der Atezolizumab-Monotherapie gegenüber Placebo plus Chemotherapie konnte keinen Unterschied zwischen den beiden Regimen identifizieren ($HR=1,02$). Das Auftreten von Nebenwirkungen war im Atezolizumab-Monotherapie-Arm geringer als in den beiden Chemotherapie-haltigen Studienarmen. Diese waren in der Summe der Toxizitäten vergleichbar.

PARP-Inhibitor bei HR-Alterationen

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) ist eine molekularbiologisch heterogene Erkrankung. Beispielsweise finden sich bei etwa 30% der Patienten Alterationen der DNA-Reparatur-Gene. Homologe Rekombinations-Reparatur (HR)-Defekte via BRCA1, BRCA2 und ATM (Ataxia telangiectasia mutated) sind Alterationen, die eine Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren bewirken. In der Phase-III-Studie PROfound wurde der PARP-Inhibitor Olaparib 2:1-randomisiert bei Patienten mit Alterationen in BRCA1, BRCA2 oder ATM (Kohorte A) bzw. mit anderen Alterationen (Kohorte B) gegen eine AR-gerichtete Therapie nach Wahl des Behandlers geprüft [2]. Primärer Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) der Patienten in Kohorte A.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Das mediane rPFS betrug für Patienten der Kohorte A 7,39 Monate unter Olaparib versus 3,55 Monate im Kontrollarm ($HR=0,34$; $p<0,0001$) (Abb.). Nach 6 Monaten waren 59,8% versus 22,6% und nach 12 Monaten 28,1% versus 9,4% der Patienten ohne radiologisch nachgewiesenen Progress. Ein Ansprechen wurde bei 33,3% versus 2,3% der Patienten beobachtet. Die Zeit bis zur Schmerzprogression laut BPI-SF (Brief Pain Inventory - Short Form) betrug 9,92 Monate unter Therapie nach Wahl des Behandlers und war im Olaparib-Arm noch nicht erreicht ($HR=0,44$). Das Gesamtüberleben betrug median 18,50 Monate unter Olaparib versus 15,11 Monate im Kontrollarm. Das Sterberisiko wurde um 36% reduziert ($HR=0,64$; $p=0,0173$). Unter Berücksichtigung beider Patientenkohorten zeigte sich ein Therapievorteil

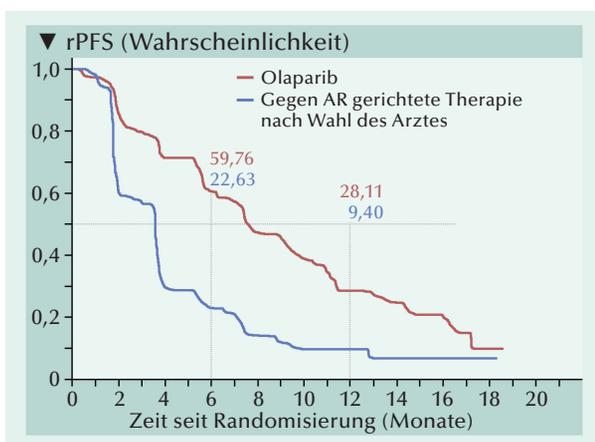


Abb.: rPFS bei Patienten mit Alterationen von BRCA1, BRCA2 oder ATM (Kohorte A) unter Olaparib versus AR-gerichtete Therapie [2].

für den PARP-Inhibitor sowohl für das rPFS (HR=0,49; $p<0,0001$) als auch für das OS (HR=0,67; $p=0,0063$). Nach Progress wechselten 80,6% (Kohorte A) bzw. 84,6% (Kohorte B) der Patienten vom Kontrollarm in den Olaparib-Arm über.

Mit einer Dauer unter Studienmedikation von 7,4 Monaten für Olaparib und 3,9 Monaten für die gegen AR gerichtete Kontrolltherapie wurden bei 95,3% versus 87,7% der Patienten jedwede Nebenwirkung und für 50,8% versus 37,7% der Patienten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 beobachtet. Dosisreduktionen wurden bei 22,3% im Olaparib-Arm und 3,8% im Kontrollarm durchgeführt. Zum Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 16,4% versus 8,5% der Patienten.

Cabazitaxel ist effektiver als zweite AR-gerichtete Therapie

Für mCRPC-Patienten mit Progress innerhalb von 12 Monaten unter einer Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Therapie (vor oder nach Docetaxel), wurde für die Auswahl der optimalen Therapiesequenz Cabazitaxel (plus Prednison und G-CSF) gegen Abirateron (plus Prednison) oder Enzalutamid geprüft [3]. In die CARD-Studie wurden 250 Patienten eingeschlossen. Primärer Endpunkt war das rPFS. Im Median waren die Patienten 22,0 Wochen unter Therapie mit Cabazitaxel versus 12,5 Wochen unter Abirateron oder Enzalutamid. Bei 21,4% bzw. 37,9% der Patienten wurde wenigstens innerhalb eines Zyklus die Dosis reduziert, 19,8% versus 8,9% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Mit median 8,0 versus 3,7 Monaten war das rPFS im Cabazitaxel-Arm gegenüber der AR-gerichteten Therapie signifikant verlängert (HR=0,54; $p<0,0001$). Der PFS-Vorteil wurde für alle vorgeplanten Subgruppen gesehen, darunter die Zeit bis zum Progress unter der ersten AR-gerichteten Therapie (≤ 6 Monate, 6-12 Monate) und die Docetaxel-Gabe

vor oder nach der Hormontherapie. Das PFS, definiert als radiologischer oder symptomatischer Progress oder Tod, betrug im Median 4,4 versus 2,7 Monate mit einer Risikoreduktion unter Cabazitaxel von 48% gegenüber AR-gerichteter Therapie (HR=0,52; $p<0,0001$). Auch das OS war mit median 13,6 versus 11,0 Monaten unter Cabazitaxel signifikant länger als unter Abirateron oder Enzalutamid (HR=0,64; $p=0,0078$). Es sprachen 35,7% versus 13,5 der Patienten bezüglich des PSA-Werts auf die Studienmedikation an, 36,5% versus 11,5% zeigten ein objektives Ansprechen und 45,0% versus 19,3% ein Schmerzansprechen. Der Therapievorteil für Cabazitaxel wurde unabhängig von der Sequenz der beiden AR-gerichteten Therapien beobachtet.

Aktualisierte Studiendaten bestätigen wichtige Therapie-strategien

In der SPARTAN-Studie wird die AR-gerichtete Therapie mit Apalutamid zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie bei Patienten mit nicht-metastasiertem CRPC untersucht. Aktualisierte Ergebnisse wurden beim ESMO Congress 2019 präsentiert [4]. In der ersten Analyse der Studienergebnisse waren die signifikante Verlängerung des Metastasen-freien Überlebens (MFS) sowie Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit einer Reife von 24% Ereignissen vorgestellt worden. Beim ESMO Congress konnten nun aktualisierte OS-Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten und einer Reife der Ereignisse von 65% präsentiert werden. Mit einem Hazard Ratio von 0,75 und 4-Jahres-OS-Raten von 72,1% versus 64,7% konnte ein OS-Vorteil für Apalutamid gezeigt werden, obwohl auch 19% der Patienten des Placebo-Arms nach Progress Apalutamid erhielten. Ein Therapieabbruch aufgrund von einer progredienten Erkrankung erfolgte bei 34% der Patienten im Apalutamid- und bei 74% der Patienten im Placebo-Arm.

Aufgrund von Nebenwirkungen brachen 14% versus 8% der Patienten die Studienmedikation ab.

Auch aus der internationalen mehrarmigen klinischen STAMPEDE-Studie wurden aktualisierte Langzeitergebnisse präsentiert; in diesem Fall zum Einsatz von Docetaxel bei metastasierten hormonnaiven Prostatakarzinom-Patienten [5]. Insgesamt erhielten 1.086 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert die gängige Standardtherapie oder die Standardtherapie plus Docetaxel. Retrospektiv wurden die Daten der Patienten verblindet auf eine hohe versus niedrige Tumorlast entsprechend der CHAARTED-Kriterien ausgewertet. Mit einer Nachbeobachtungszeit von nunmehr 6,5 Jahren ergab sich ein medianes OS von 43,1 Monaten für die Standardtherapie und von 59,1 Monaten für die Docetaxel-haltige Therapie (HR=0,81; $p=0,009$). Es wurde kein Unterschied für den Therapie-vorteil mit Docetaxel abhängig von der Krankheitslast gesehen. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO), 27. Sept. – 1. Okt. 2019, Barcelona

Referenzen:

- [1] Grande E, et al.: IMvigor130: A phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2019, Abstr. #LBA14_PR
- [2] Hussain M, et al.: PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamid or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations. ESMO 2019, Abstr. #LBA12_PR
- [3] de Wit R, et al.: CARD: Randomized, open-label study of cabazitaxel vs abiraterone or enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer. ESMO 2019, Abstr. #LBA13
- [4] Smith MR, et al.: Apalutamide and overall survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Updated results from the phase III SPARTAN study. ESMO 2019, Abstr. #843O
- [5] James ND, et al.: Docetaxel for hormone-naive prostate cancer: Results from long-term follow-up of metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial and sub-group analysis by metastatic burden. ESMO 2019, Abstr. #844O

Rechtliche Konsequenzen einer unzureichenden Dokumentation in der Patientenakte

Ein aktuelles Urteil des Bundesgerichtshofs zur Frage, welche rechtlichen Konsequenzen eine unzureichende Dokumentation in der Patienten- bzw. Krankenakte nach sich zieht (BGH, Urt. vom 22.10.2019 – Az.: VI ZR 71/17), sollte Pflichtlektüre für Mediziner sein. Schließlich kann es sich im Gerichtsprozess rächen, wenn man bei diesbezüglichen Aufzeichnungen nachlässig ist. Im konkreten Fall ist es zwar für den auf Schadensersatz und Schmerzensgeld verklagten Arzt glimpflich ausgegangen, heißt aber nicht, dass man nicht gleichwohl von vornherein einen sich durch sämtliche Instanzen ziehenden Haftungsprozess vermeiden bzw. sein Risiko minimieren sollte. Schließlich ist er, selbst wenn er für die Behandlungsseite gut ausgeht, mit ruf- und existenzgefährdenden Risiken sowie Neben- und Wechselwirkungen verbunden.

Die Relevanz bzw. Brisanz der BGH-Entscheidung erschließt sich unmittelbar, wenn man deren Leitsatz liest: „Ein Verstoß gegen die Pflicht zur Erhebung und Sicherung medizinischer Befunde und zur ordnungsgemäßen Aufbewahrung der Befundträger lässt im Wege der Beweiserleichterung für den Patienten zwar auf ein reaktionspflichtiges positives Befundergebnis schließen. Dies ist jedoch nur dann der Fall, wenn ein solches Ergebnis hinreichend wahrscheinlich ist. Es geht zu weit, als Folge der Unterlassung medizinisch gebotener Befunderhebung oder Befundsicherung unabhängig von der hin-

reichenden Wahrscheinlichkeit des Befundergebnisses eine Vermutung dahingehend anzunehmen, dass zugunsten des Patienten der von diesem vorgetragene Sachverhalt für den Befund als bestätigt gilt.“

Sachverhalt

Wenngleich der zugrunde liegende Fall in der Chirurgie spielt, kann er sich ebenso für andere (Fach-)Ärzte stellen. Der Kläger wurde Opfer eines tätlichen Angriffs, bei dem er eine Verletzung am rechten Fuß erlitt. Er stellte sich daraufhin beim beklagten Facharzt für Chirurgie und Unfallchirurgie vor und berichtete von Schmerzen und einer Schwellung am rechten Fuß.

Nach Fertigung von Röntgenbildern veranlasste der Beklagte eine Computertomographie, durch die sich sein Verdacht einer dislozierten schalenförmigen Absprengung am Felsenbein des Sprunggelenks bestätigte. Um sie zu heilen, verpasste der Beklagte dem Kläger zunächst einen sog. OPED-Stiefel zur Ruhigstellung und Entlastung des Fußes. Bei einer Kontrolle kurze Zeit darauf nahm der Beklagte den Stiefel wegen Druckbeschwerden ab und legte stattdessen einen Gipsverband an, der vom Fuß bis auf die Höhe des Knöchels reichte und die Zehen frei ließ. Ob der Gipsverband aufgeschnitten („gespalten“) war, ist zwischen den Parteien streitig, ohne dass die Patienten- bzw. Krankenakte entsprechenden Aufschluss geben könnte.

In der Folge erfolgten mehrere Wiederstellungen des Klägers beim Beklagten. Beim ersten Termin vermerkte der Beklagte in der Patientenakte „Gips oB“. Bei einer späteren Kontrolle fertigte der Beklagte Röntgenbilder an und hielt den Befund „gute Stellung, beginnende Konsolidierung“ fest. Später entfernte der Beklagte den Gipsverband. Der Kläger leidet nunmehr unter CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom). Er hat geltend gemacht, der Wechsel auf einen zirkulären Gipsverband, der nicht aufgeschnitten gewesen sei, habe gegen die Regeln der ärztlichen Kunst verstoßen. Er rügt damit einen Behandlungsfehler und nimmt den Beklagten wegen fehlerhaf-

ter ärztlicher Behandlung auf Ersatz materiellen und immateriellen Schadens in Anspruch.

Prozessverlauf

Das zunächst mit der Sache befasste Landgericht hat die Klage abgewiesen. Das Oberlandesgericht als Berufungsgericht hat es anders gesehen und den Beklagten dem Grunde nach verpflichtet, dem Kläger ein angemessenes Schmerzensgeld zu zahlen. Dabei hat es ausgeführt, dass die Behandlung des Klägers mit dem Gipsverband grob behandlungsfehlerhaft gewesen sei und damit zugunsten des Klägers vermutet werde, dass das Schmerzsyndrom dadurch verursacht worden sei. Der Beklagte habe zwar angegeben, pathologische Veränderungen im Sinne von Schwellungen, Druckspuren oder Druckmalen nicht gesehen zu haben, bevor er den Gipsverband gelegt habe. Es sei aber die Schilderung des Klägers in den entscheidenden Punkten zugrunde zu legen, weil zu seinen Gunsten von Beweiserleichterungen aufgrund einer unzureichenden Dokumentation auszugehen sei. Auf Basis der – vom Beklagten bestrittenen – Angaben des Klägers sei es angesichts diffuser Schmerzen und Schwellungen behandlungsfehlerhaft gewesen, den Gips nicht aufzuschneiden und den Kläger nicht zur Gipskontrolle binnen 24 Stunden einzubestellen. Dass der Gips nicht gespalten worden sei, sei zugunsten des Klägers anzunehmen, weil eine Spaltung vom Beklagten nicht dokumentiert worden sei. Die Spaltung sei jedoch erforderlich gewesen, denn es müsse davon ausgegangen werden, dass der Kläger über diffuse Schmerzen am Fuß geklagt und sich bei Abnahme des OPED-Stiefels ein diffuses Schwellungsbild gezeigt habe, nachdem der Beklagte den klinischen Befund bei Abnahme des Stiefels pflichtwidrig nicht gesichert (dokumentiert) habe. Wegen der unterlassenen Sicherung des zu dokumentierenden Befundes werde vermutet, dass der Befund den Vortrag des Klägers stütze. Dabei sei nicht erforderlich, dass der Befund, dessen Erhebung oder Sicherung unterlassen



wurde, mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ein reaktionspflichtiges Ergebnis erbracht hätte.

Damit oblag der Entlastungsbeweis gemäß § 630h Abs. 3 BGB dem Beklagten. Danach wird „vermutet“, dass der Behandelnde eine medizinisch gebotene wesentliche „Maßnahme nicht getroffen hat“, wenn er sie „und ihr Ergebnis entgegen § 630f Absatz 1 oder Absatz 2 nicht in der Patientenakte aufgezeichnet“ hat. Von daher war der Beklagte am Zuge. Dabei wiederum wurde dem Beklagten zum Verhängnis, dass die Patientenakte, soweit es den Wechsel von Stiefel auf Gipsverband betrifft, Lücken aufweist. Denn der Beweis, dass dabei nicht fehlerhaft behandelt worden sei, lasse sich bloß führen, wenn man von der Richtigkeit der Dokumentation ausgehe. Die Vermutung der Vollständigkeit und Richtigkeit der Dokumentation sei vorliegend aber schon deshalb erschüttert, weil feststehe, dass die Dokumentation am entsprechenden Behandlungstag unvollständig sei. Wenn aber die Vermutung der Richtigkeit und Vollständigkeit in einem entscheidenden Punkt erschüttert sei, gehe es nicht an, andere Teile der Dokumentation isoliert zu betrachten und hinsichtlich dieser an der Richtigkeits- und Vollständigkeitsvermutung festzuhalten. Dies müsse jedenfalls für den Fall gelten, dass die nachweisliche Lücke – wie hier – einen nicht bloß untergeordneten, sondern im Gegenteil ganz zentralen Punkt betreffe und zwischen dem lückenhaften Teil der Dokumentation und dem weiteren Teil ein enger zeitlicher und sachlicher Zusammenhang bestehe. Mit dieser Begründung hat das Oberlandesgericht dem Kläger Schmerzensgeld zugesprochen.

BGH-Entscheidung

Damit war der Beklagte aber nicht einverstanden und hat Revision beim BGH eingelegt, und zwar erfolgreich. Nach seinem Urteil habe das Oberlandesgericht „Voraussetzungen und Reichweite der Beweiserleichterungen verkannt, die dem Patienten bei Dokumentationsmängeln und Verstößen gegen die Pflicht zur Befundensicherung zu Gute kommen, und rechtsfehlerhaft allein aus dem Umstand, dass der Beklagte den klinischen Befund bei Abnah-

me des OPED-Stiefels nicht dokumentiert bzw. gesichert hat, die Vermutung abgeleitet, der erhobene Befund entspreche dem vom Kläger behaupteten Befund.“

Weiter heißt es: „Grundsätzlich ist es Sache des klagenden Patienten, einen von ihm behaupteten Behandlungsfehler des Arztes nachzuweisen. Allerdings kommen [...] Beweiserleichterungen in Betracht. Dies gilt etwa für den Fall, dass die gebotene ärztliche Dokumentation lückenhaft bzw. unzulänglich ist. Nach gefestigter Rechtsprechung [...] begründet das Fehlen der Dokumentation einer aufzeichnungspflichtigen Maßnahme die Vermutung, dass die Maßnahme unterblieben ist. Der Behandlungsseite obliegt es dann, die Vermutung zu widerlegen [...]“

Während bis zu diesem Punkt der Kläger zu obsiegen scheint, sprechen die folgenden Ausführungen dagegen eine andere Sprache, nämlich für den Beklagten: „Weiter reicht die Beweiserleichterung in der Regel aber nicht. Sie führt grundsätzlich weder unmittelbar zu einer Beweislastumkehr hinsichtlich des Ursachenzusammenhanges [...] noch rechtfertigt sie den Schluss auf ein für den Patienten positives Befundergebnis im behaupteten Sinne [...]. Ein Verstoß gegen die Pflicht zur Erhebung und Sicherung medizinischer Befunde und zur ordnungsgemäßen Aufbewahrung der Befundträger lässt im Wege der Beweiserleichterung für den Patienten zwar auf ein reaktionspflichtiges positives Befundergebnis schließen. Dies ist jedoch entgegen der Auffassung des Berufungsgerichts nur dann der Fall, wenn ein solches hinreichend wahrscheinlich ist [...]“

Anschließend formuliert der BGH noch sein Fazit zum vorliegenden Fall: „Es geht danach zu weit, als Folge der Unterlassung medizinisch gebotener Befunderhebung oder Befundensicherung unabhängig von der hinreichenden Wahrscheinlichkeit des Befundergebnisses eine Vermutung dahingehend anzunehmen, dass zugunsten des Patienten der von diesem vorgetragene Sachverhalt für den Befund als bestätigt gilt.“ Damit „hätte das Berufungsgericht hinsichtlich der – hier (wahlweise) offengelassenen – fehlenden Befunderhebung oder fehlenden Befundensicherung in Bezug auf die Weichteilverhältnisse bei Abnahme des OPED-Stiefels und vor Anpassung des Gipses Feststellun-



Prof. Dr. iur.
Matthias Krüger,
Juristische Fakultät der
Universität München.

gen dazu treffen müssen, ob der von ihm zugrunde gelegte Befund, wonach der Kläger über diffuse Schmerzen am Fuß geklagt und sich dort ein diffuses Schwellungsbild gezeigt habe, (objektiv) hinreichend wahrscheinlich war.“ Im Übrigen weist der BGH abschließend noch darauf hin, „dass eine vom Berufungsgericht möglicherweise angenommene Beweisregel, wonach dann, wenn die Vermutung der Richtigkeit und Vollständigkeit der Dokumentation in einem entscheidenden Punkt erschüttert ist, andere Teile der Dokumentation nicht isoliert betrachtet werden dürfen und hinsichtlich dieser an der Richtigkeits- und Vollständigkeitsvermutung nicht festzuhalten ist, nicht existiert“.

Fazit

Damit ist es für den Arzt (noch einmal) gut ausgegangen. Gleichwohl sollten Ärzte das Humanexperiment eines sich durch sämtliche Instanzen ziehenden Gerichtsprozesses ob seines ungewissen Ausgangs und rufschädigenden Charakters tunlichst vermeiden. Dieses Risiko sinkt, wenn man die Kranken- bzw. Patientenakte ordnungsgemäß führt. § 630f Abs. 2 BGB schreibt in dieser Hinsicht vor, dass der Arzt verpflichtet ist, „in der Patientenakte sämtliche aus fachlicher Sicht für die derzeitige und künftige Behandlung wesentlichen Maßnahmen und deren Ergebnisse aufzuzeichnen, insbesondere die Anamnese, Diagnosen, Untersuchungen, Untersuchungsergebnisse, Befunde, Therapien und ihre Wirkungen, Eingriffe und ihre Wirkungen, Einwilligungen und Aufklärungen“. Wenn man dies tut, schließt man das Risiko einer Klage zwar nicht komplett aus, wohl aber § 630h Abs. 3 BGB. Damit wiederum sinkt das Klagerisiko nicht unwesentlich, weil Kosten- und Beweislast nunmehr voll beim klagenden Patienten liegen. ◀

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

Roboterassistierte Harnblasendivertikelresektion

David Kajaia, Stefan Kliebisch, Karl Weingärtner, Vahudin Zugor

Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bamberg

Einleitung

Harnblasendivertikel sind gutartige Ausstülpungen der vollständigen Harnblasenwand (angeborene Blasendivertikel, echte Harnblasen-

divertikel) oder nur von Teilen der Harnblasenwand (erworbene Divertikel, Pseudodivertikel), wobei sich die Schleimhaut der Harnblase an muskulären Schwachstellen in der Blasenwand durch Bruchlücken sackartig nach außen stülpt.

Bei einem Harnblasenpseudodivertikel handelt es sich um eine Hernierung des Urothels durch die Muskulatur der Blasenwand. Ursächlich für die Entstehung eines Pseudodivertikels ist zumeist eine subvesikale Obstruktion. Häufig treten Divertikel bei Männern über 60 Jahre in Verbindung mit einer Prostatahyperplasie auf.

In der Miktionsphase fließt Urin aufgrund der Detrusorkontraktion sowohl durch die Urethra als auch in das Niederdruckgebiet des Divertikels. Nach der Detrusorrelaxation fließt anschließend Urin aus dem Divertikel in die Harnblase und bildet somit Restharn. Als Folge kann es zu Schmerzen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Harnblasensteinen oder einer Harnstauung kommen. Karzinome wurden in 1-10% aller klinisch auffälligen und untersuchten Divertikel diagnostiziert [1, 2]. In der Literatur werden auch einzelne Fälle mit inguinaler Hernierung des Divertikels beschrieben.

Zur Diagnose von Harnblasendivertikeln hat sich die Miktionszystourographie (MCU) als Bildgebung mit anterior-posterioren, schrägen sowie seitlichen Aufnahmen bewährt. Hiermit können die Größe und Lokalisation des Divertikels beurteilt werden. Außerdem lassen sich die Morphologie der Harnblase und der Harnröhre sowie ein eventuell vorliegender vesikoureteraler Reflux mit gegebenenfalls

Bei Verdacht auf einen Harnblasen- bzw. Divertikeltumor sollte eine Schnittbildgebung angefertigt werden. In der Diagnostik ist die Urethrozystoskopie obligatorisch. Damit können vor einer geplanten Divertikelresektion Tumore und Steine ausgeschlossen werden. Für die Planung der Operation ist die Kenntnis der Lagebeziehung des Divertikels zu den Harnleiterostien ohnehin essentiell.

Die Indikation zur operativen Therapie besteht bei vermehrtem Restharn, Schmerzen, Steinbildung, rezidivierenden Harnwegsinfekten, Tumoren oder Schädigung des oberen Harntraktes.

Die subvesikale Obstruktion sollte vor der Divertikelooperation beseitigt sein oder die Therapie soll simultan in einer Sitzung erfolgen. Eine Harnwegsinfektion sollte präoperativ testgerecht antibiotisch behandelt sein.

Endoskopische Therapieverfahren wie die Fulguration oder die Divertikelhalsresektion können bei kleinerem Divertikel <3 cm durchgeführt werden. Ansonsten sind sie älteren und multimorbiden Patienten vorbehalten.

Eine offene transvesikale Divertikulektomie wurde 1906 durch Hugh Hampton Young erstmals beschrieben [3]. Auch extravesikale bzw. kombinierte Operationsverfahren sind möglich. Die ersten Fallberichte über eine laparoskopische Divertikelresektion wurden um 1992 veröffentlicht [4, 5]. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene robotischassistierte Techniken entwickelt [6].

Aktuell berichten wir über zwei Patienten mit großen Harnblasendivertikeln, die in unserer Klinik laparoskopisch roboterassistiert operiert wurden.

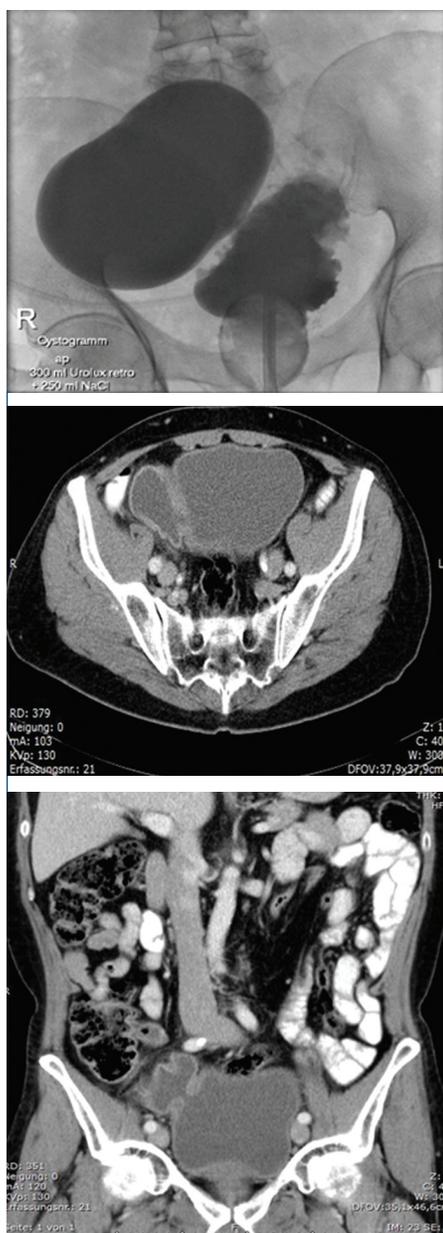


Abb. 1 (Fall N1): MCU- und CT-Abdomen präoperativ.

Fall N1 (Abb. 1)

Vorgeschichte: 55-jähriger Patient ohne bekannte Vorerkrankungen ASA-Score I, Karnofsky-Index 100°, BMI 26,2 mit einem ca. 12x12x8 cm großen Harnblasendivertikel im Bereich der rechten Seitenwand mit Restharnbildung.

Der Patient wurde im September 2018 zur weiteren Diagnostik und Therapie in unserer Klinik vorgestellt. Er klagte über einen abgeschwächten Harnstrahl und Pollakisurie. Sonographisch wurde ein Harnblasendivertikel mit Restharnbildung bis 400 ml diagnostiziert. In der ambulant durchgeführten Zystoskopie zeigte sich eine trabekulierte Harnblase mit einem Harnblasendivertikel rechts. Im Divertikel zeigte sich lateralseitig eine Rötung. Darüber hinaus schien eine obstruktive Prostata vorzuliegen. Bis auf das große Harnblasendivertikel im Bereich der rechten Seitenwand und die Prostatahyperplasie zeigten sich in einem ambulant durchgeführten CT des Abdomens keine weiteren Auffälligkeiten. Wir führten zunächst eine transurethrale bipolare Prostatektomie (47 g) mit Trokar-Zystostomie und Einlage eines suprapubischen Harnblasenkatheters sowie Probeexzision aus dem Divertikel durch. Histologisch konnte eine Malignität ausgeschlossen werden. Nach Entfernung des transurethralen Harnblasenkatheters zeigten sich trotz deutlicher Verbesserung des Harnstrahls (max. Flow-Wert von 18,7 ml/sec bei einem Miktionsvolumen von 160 ml) hohe Restharmengen um 300 bis 380 ml, sodass die Indikation für eine laparoskopische bzw. Da-Vinci-assistierte Harnblasendivertikelabtragung gestellt wurde. Der suprapubische Harnblasenkatheter wurde auf Ablauf belassen. Etwa 4 Wochen nach TUR-P wurde der Patient zur Divertikelabtragung stationär aufgenommen.

Operation Schritt für Schritt: Intraoperativ erfolgte protektiv eine Ureterschienung rechts. Ein transurethraler Harnblasenkatheter wurde im Divertikel platziert und geblockt. Nach Anbringen des Pneumoperitoneums über einen supraumbilikalen Port wurde der Patient in 30° Trendlenburg-Lage gebracht und die weiteren Roboter-, sowie zwei Assistentenports eingebracht. Nach Eingehen in das Cavum retzii wurde die Harnblase mit 200 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt und das Peritoneum nach kranial mobilisiert. Anschließend erfolgte die exakte Präparation des Harnblasendivertikels zwischen vorgelegten Haltefäden und hiernach das Darstellen und Anschlingen des rechten Harnleiters, die Abpräparation des Harnleiters vom Divertikel und hiermit eine Verlagerung nach lateral. Nach kompletter Präparation des Harnblasendivertikels konnte das perivesikale Gewebe und das Peritoneum problemlos vom Divertikel abgeschoben werden. Nach Fassen des Divertikels mit einer Organfasszange wurde der Blasenkathe- ter zurückgezogen. Es erfolgte eine zirkuläre Umschneidung des Divertikelhal- ses zwischen den Haltefäden und die Entfernung des Dauerkatheters. Hiernach erfolgt ein weitschichtiger Verschluss zunächst des M. detrusor und anschließend des perivesika- len Gewebes bzw. des Peritoneums. Zum Ende der Operation erfolgte noch die Anlage einer Robinson- Drainage. Nach Auffüllen der Blase mit circa 200 ml ergab sich kein Anhalt für Extravasation. Abschlie- ßend erfolgte die Entfernung des Ber- gebeutels und ein Wundverschluss in typischer Art und Weise.

Postoperativer Verlauf: Dem Pa- tienten wurde eine Bedarfsanalge- sie mit Metamizoltropfen verordnet. Am ersten sowie zweiten postope- rativen Tag wurden die Schmerzen auf NRS (Numerische Rating-Ska-

la) mit 2-3 angegeben. Anschlie- ßend war der Patient schmerzfrei. Die Drainage wurde am fünften postoperativen Tag entfernt. Ein Zystogramm erfolgte am sechs- ten postoperativen Tag und zeigte kein Anhalt für ein Paravasat, so- mit wurden der Dauerkatheter und die JJ-Schiene rechts entfernt. An- schließend konnte der Patient die Harnblase bis auf 20 ml Restharn entleeren, so dass der Zystofixka- theter ebenfalls entfernt wurde. In der Uroflowmetrie zeigt sich ein maximaler Flow-Wert von 42 ml/s bei einem Miktionsvolumen von 334 ml und einer Miktionsdauer von 15 s. Die Entlassung erfolgte am siebten postoperativen Tag mit reizlosen Wundverhältnissen und bei Beschwerdefreiheit.

Fall N2 (Abb. 2)

52-jähriger Patient ohne bekann- te Vorerkrankungen, ASA-Score I, Karnofsky-Index 100°, BMI 27,7 mit zwei ca. 9x6x6 cm und 5x5x4 cm großen Harnblasendivertikeln im Be- reich der rechten und linken Seiten- wand, Restharnbildung bis 200 ml und rezidivierenden Harnwegs- infekten.



David Kajaia
Oberarzt
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und ro-
boterassistierte mini-
malinvasive Urologie,
Bamberg



Prof. Dr. med.
Vahudin Zugor,
Chefarzt
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und ro-
boterassistierte mini-
malinvasive Urologie,
Bamberg

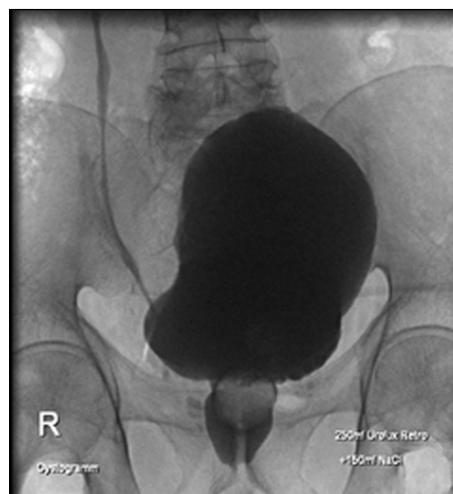


Abb. 2 (Fall N2): MCU-postoperativ.



Abb. 3: MCU-präoperativ.

Im Januar 2019 wurde der Patient erstmalig zur weiteren Diagnostik und Therapie von einem niedergelassenen Urologen vorgestellt. Er war aufgrund eines abgeschwächten Harnstrahls und rezidivierenden Harnwegsinfekten in urologischer Behandlung. Sonographisch wurden zwei Harnblasendivertikel sowie eine Restharnbildung bis 200 ml diagnostiziert. In der Zystoskopie zeigte sich eine trabekulierte Harnblase und eine bilobär obstruktive Prostata mit konsekutiv zwei großen Harnblasendivertikeln. Wir führten zunächst eine transurethrale bipolare Prostataresektion (insgesamt 20 g Resektat) mit Trokar-Zystostomie und Einlage eines suprapubischen Harnblasenkatheters durch. Nach Entfernung des transurethralen Harnblasenkatheters zeigten sich jedoch weiter hohe Restharmengen von 100 bis 200 ml.

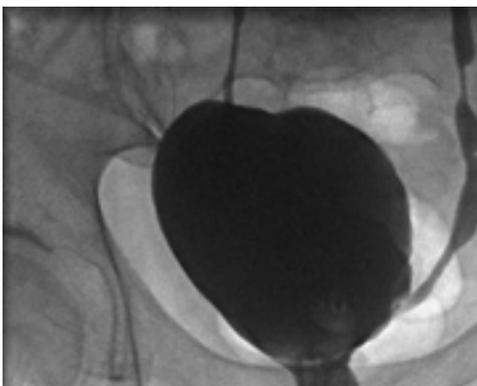


Abb. 4: MCU-postoperativ.

Es wurde die Indikation zur laparoskopischen Da-Vinci-assistierten Harnblasendivertikelabtragung gestellt. Der suprapubische Harnblasenkatheter wurde zunächst auf Ablauf belassen. Etwa sechs Wochen nach der TUR-P wurde der Patient zur Divertikelabtragung stationär aufgenommen (Abb. 3).

Operation Schritt für Schritt: Die Operationsmethode war identisch zum ersten Casus. Beide Divertikel wurden hierbei abgetragen und aufgrund der Lage beide Ureteren geschient.

Postoperativer Verlauf: Dem Patienten wurde ebenfalls eine entsprechende Bedarfsanalgesie mit Metamizoltropfen verordnet. Am ersten sowie zweiten postoperativen Tag wurden die Schmerzen auf der NRS (Numerische Rating-Skala) mit 2 angegeben. Danach hatte der Patient keine relevanten Schmerzen mehr. Er hatte jedoch Tenesmen aufgrund des einliegenden Katheters, weshalb eine anticholinerge Medikation mit Trosipiumchlorid eingeleitet wurde. Die intraoperativ eingebrachte Drainage wurde am vierten postoperativen Tag entfernt. Ein Zystogramm erfolgte am siebten postoperativen Tag und zeigte kein Anhalt für ein Paravasat. Daher wurden der Dauerkatheter und die beiden Harnleiterschienen entfernt. Nach der Katheter-Entfernung konnte der Patient die Harnblase restharnfrei entleeren. Es bestand eine vollständig erhaltene Kontinenz. In der Uroflowmetrie zeigte sich ein maximaler Flow von 20 ml/s bei einem Miktionsvolumen von 300 ml. Der suprapubische Harnblasenkatheter wurde hiernach ebenfalls entfernt. Die Entlassung erfolgte am achten postoperativen Tag mit reizlosen Wundverhältnissen und bei Beschwerdefreiheit (Abb. 4).

Diskussion

Die Vorteile des minimal invasiven Vorgehens gegenüber der offenen Operation für den Patienten sind das geringe Operationstrauma, ein reduzierter Blutverlust, geringe postoperative Schmerzen und ein günstigeres kosmetisches Ergebnis.

Weitere positive Aspekte des roboterassistierten Operierens sind eine dreidimensionale Sicht, artikuliert Instrumentenbewegungen, ein ausgefilterter Handtremor, eine ergonomische Arbeitsposition für den Operateur sowie eine verkürzte Lernkurve. Leider sind bis dato in Deutschland erhebliche Mehrkosten mit der roboterassistierten Chirurgie verbunden.

Bisherige Publikationen konnten zeigen, dass eine roboterassistierte laparoskopische Divertikelabtragung effektiv und sicher durchführbar ist, aber mit einer verlängerten Operationszeit verbunden ist [7].

Die roboterassistierte Operation ist im Vergleich mit der offenen Operation bei gleicher Effektivität und Sicherheit in vergleichbarer Zeit durchführbar [8].

Schlussfolgerung

Eine roboterassistierte Harnblasendivertikelresektion ist ein etabliertes Verfahren mit vergleichbaren funktionellen Ergebnissen wie bei der offenen Operation und einer kürzeren OP-Zeit verglichen mit dem klassisch-laparoskopischen Vorgehen bei allen o.g. Vorteilen des minimalinvasiven Vorgehens. ◀

Korrespondenzadresse: David Kajaia, Oberarzt Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg

Literatur:

- [1] Melekos MD, Asbach HW, Barbalias GA. 1987. Vesical diverticula: etiology, diagnosis tumorigenesis and treatment. Analysis of 74 cases. *Urology* 30: 453-457.
- [2] Kong MX, Zhao X, Kheterpal E, et al. 2013. Histopathologic and clinical features of vesical diverticula. *Urology* 82:142-147. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.015. Epub 2013 Mar 26.
- [3] Young HH. 1996. The operative treatment of vesical diverticula with report of four cases. *Johns Hopkins Hosp Rep* 13:401-446.
- [4] Das S. 1992. Laparoscopic removal of bladder diverticulum. *J Urol* 148:1837-1839.
- [5] Parra RO, Jones JP, Andrus CH, Hagood PG. 1992. Laparoscopic diverticulectomy: preliminary report of a new approach for the treatment of bladder diverticulum. *J Urol* 148:869-871.
- [6] Thiel DD, Young PR, Wehle MJ, et al. 2011. Robotic-assisted bladder diverticulectomy: tips and tricks. *Urology* 77:1238-1242.
- [7] Porpiglia F, Tarabuzzi R, Cossu M, et al. 2002. Sequential transurethral resection of the prostate and laparoscopic bladder diverticulectomy: Comparison with open surgery. *Urology* 60:1045-1049.
- [8] Myer EG, Wagner JR. 2007. Robotic assisted laparoscopic bladder diverticulectomy. *J Urol* 178: 2406-2410.

Häufigkeit katheterassoziierter Harntraktinfektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten

Krankenhauserworbene Infektionen (KEIs) sind für Patienten eine häufige Ursache langwieriger Hospitalisierung und ungünstiger Ergebnisse. Sie bergen ernste Risiken für neurochirurgische Patienten auf der Intensivstation, die selten befähigt sind, sich über Infektionssymptome zu äußern, und nur erhöhte Temperatur als Initialsymptom aufweisen. Daten der Infectious Disease Society of America (IDSA) haben gezeigt, dass Harnwegsinfektionen (HWIs) von allen KEIs als stark überhöht angegeben worden sind. Das hat zu exzessivem und unnötigem Antibiotikaeinsatz beigetragen.

Die retrospektive Analyse umfasste 146 Patienten im Alter über 18 Jahre mit einer neurochirurgischen Pathologie, die eine ganztägige Einweisung auf die Intensivstation erforderte, und einem Verweilkatheter.

Das Studienkollektiv (87 Männer und 59 Frauen) verbrachte insgesamt 1.301 Personentage auf der Intensivstation und durchstand 1.189 Kathetertage. Die meisten Patienten lagen im Durchschnitt 8,9±9,7 Tage auf der Intensivstation und hatten einen Verweilkatheter für etwa 8,1±8,0 Tage (median 5 Tage). Die

Aufschlüsselung positiver Kulturergebnisse in der Gesamtpopulation weist Sputum als die häufigste Bakterienquelle aus.

Bei 42 Patienten wurde eine Temperatur von $\geq 38^\circ\text{C}$ gemessen. Bei der Mehrheit von ihnen lag die Quelle der Infektion woanders als im Urin: Sputum (22), Blut (3) oder Zerebrospinalflüssigkeit (1). Nur zwei Patienten hatten eine positive Urinkultur und möglicherweise eine HWI ohne Hinweis auf andere positive Kulturen oder eine tiefe Venenthrombose. Die beiden positiven Urinkulturen wurden zudem nicht als echte CAUTIs

eingestuft. Es bestand eine moderate Korrelation ($r=0,399$, $p<0,001$) zwischen der Anzahl Tage mit einem in die Blase eingelegter Katheter und der maximalen für einen Patienten aufgezeichneten Temperatur.

Urinanalyse und gegebenenfalls die Urinkultur sollten für Fälle reserviert bleiben, in denen ein hochgradiger Verdacht auf eine urinärsche Ursache besteht.

Red. ◀

Podkovik S, Toor H, Gattupalli M, et al. 2019. Prevalence of catheter-associated urinary tract infections in neurosurgical intensive care patients – the overdiagnosis of urinary tract infections. *Cureus* 11:e5494.

- Bevor bei Patienten mit erhöhter Temperatur ohne triftigem Verdacht nach einer urologischen Ursache gesucht wird, sollten alternative Ätiologien abgeklärt sein.

- Damit ließe sich die Rate unnötiger Urinkulturen, die Überdiagnose asymptomatischer Bakteriurie und der übermäßige Gebrauch von Antibiotika eindämmen.

Inwieweit kann die Besserung von LUTS nach roboterassistierter Prostatektomie die verschlechterte Kontinenz abschwächen?

Für Patienten mit Prostatakrebs, bei denen eine radikale Prostatektomie ansteht, sind Befürchtungen einer resultierenden Harnkontinenz sehr belastend. Andererseits können sich Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) nach der Prostatektomie bessern und so dazu beitragen, diese Besorgnis abzuschwächen. Bei den Patienten wurden LUTS und deren Beeinträchtigung der Lebensqualität (QoL) vor und nach roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP) anhand des International Continenence Society Male Kurzform-Fragebogens (ICSMALESF-Q) bestimmt.

Die Daten aller Patienten, die sich von 2009 bis 2014 am Kantonsspital Graubünden einer RARP unterzogen hatten, wurden der patientenspezifischen Datenbank entnommen. Es konnten 453 geeignete Patienten identifiziert werden, von denen eine präoperative und zumindest zwei postoperative Datensätze inklusive ICSMALESF-Q verfügbar waren.

Gemäß den ICSMALESF-Q-Scores litten präoperativ nur 13% der Patienten an moderaten bis schweren LUTS. Nach der RARP waren sowohl die ICSMALESF-Q-Scores nach 6 Monaten und danach bis 24 Monate als auch die damit verbun-

dene QoL nach 12 und 24 Monaten signifikant besser als präoperativ. Innerhalb von zwei Jahren hatte sich der ICSMALESF-Q-Score bei 64% der Patienten verbessert, war bei 18% unverändert und bei 18% verschlechtert. Beim Inkontinenz-Subscore waren es entsprechend 41%, 38% bzw. 21% und beim Miktionscore 66%, 29% bzw. 5% der Patienten.

Einen täglichen Vorlagenverbrauch von 0 und 0/1 hatten 79% bzw. 95,6% der Männer. Erhöhtes Alter der Patienten war signifikant mit einer erhöhten durchschnittlichen Anzahl an Vorlagen pro Tag assoziiert (Multiplikatoreffekt: +2,1% Vor-

lagen für jedes Jahr). In der D'Amico Niedrigrisiko-Gruppe war die Anzahl verwendeter Vorlagen durchschnittlich um 22% reduziert. Das Prostata-volumen, geplante Nerverhaltung, adjuvante oder Salvage-Strahlentherapie, Body Mass Index oder eine transurethrale Resektion der Prostata in der Krankengeschichte vor der radikalen Prostatektomie hatten keinen Einfluss auf den postoperativen Vorlagenverbrauch oder Veränderungen der LUTS.

Red. ◀

Dommer L, Birzele JA, Ahmadi K, et al. 2019. Lower urinary tract symptoms (LUTS) before and after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: does improvement of LUTS mitigate worsened incontinence after robotic prostatectomy? *Transl Androl Urol* 8:320-328.

- Der ICSMALESF-Q-Score und damit LUTS und QoL hatten sich nach der RARP mehrheitlich signifikant verbessert.

- Präoperativ der D'Amico Niedrigrisiko-Gruppe anzugehören reduzierte den Vorlagenverbrauch nach der RARP signifikant.

- Erhöhtes Alter stand signifikant mit erhöhtem postoperativem Vorlagenverbrauch im Zusammenhang.

- Die Ergebnisse sind geeignet, den Bedenken von Patienten vor der Prostatektomie sachgerechte Informationen entgegenzuhalten.

Chronisches Beckenschmerzsyndrom



Dr. med.
Ulrike Hohenfellner
(Heidelberg).

Patienten mit chronischen Missempfindungen im Urethralbereich (Brennen, Druck, Ziehen oder Analgetika-erfordernder Schmerz) machen uns Urologen oft hilflos. Nach meist längerem Leidensweg mit diversen frustranen Therapieversuchen sind diese Patienten häufig verzweifelt und setzen besondere Hoffnung und Erwartung in jeden neuen Behandler.

Kein „Urethralyndrom“

Die Schwierigkeit in der therapeutischen Versorgung von Patienten mit chronischen Missempfindungen im Urethralbereich generiert sich daraus, dass das Wort „Urethralyndrom“ sowohl für den Arzt als auch für den Patienten suggeriert, dass das Problem in der Urethra zu suchen und auch dort zu behandeln sei. Damit ist für beide der Blick auf das Wesentliche verstellt und es werden nicht-indizierete Behandlungen begonnen.

Um die Beschwerden korrekt einordnen und eine kurativ ausgerichtete Therapie finden zu können, muss man sich von dem historischen Begriff freimachen. Das gilt insbesondere, wenn die Symptomatik zusätzlich von rezidivierenden Harnwegsinfekten, einer überaktiven Blase oder sexuellen Funktionsstörungen begleitet ist, die dieselbe unerkannte Ursache haben. Denn dabei kann man sich gegebenenfalls an verschiedenen vermeintlich ursächlichen Fronten frustrieren abarbeiten.

Voraussetzung für das Verständnis des Krankheitsbildes und dafür, den Schlüssel zum Erfolg an der richtigen Stelle zu suchen, sind die Kenntnis der Ätiopathogenese und der außerhalb der Urethra lokalisierten Befunde.

Ätiopathogenese des Chronischen Beckenschmerzsyndroms

Bei den Beschwerden handelt es sich um eine der möglichen Erscheinungsformen des Chronischen Beckenschmerzsyndroms (CPPS) der Frau und des Mannes. Das CPPS ist eine somatoforme urologische Erkrankung mit sogenanntem fortgeleitetem Muskelschmerz („referred pain“), das heißt ein durch muskuläre Anspannung ausgelöster Schmerz strahlt in gesunde viszerale Organe des Beckens aus und wird fälschlicherweise als dort entstanden wahrgenommen. Auslöser ist eine psychosomatische obstruktive Miktionsstörung auf dem Boden einer Sphinkterdysfunktion. Das heißt die Missempfindungen entstehen im die proximale Urethra umgebenden externen Sphinkter bzw. Beckenboden und werden auf die distale Urethra projiziert.

Als pathogenetisch ist eine Hyperaktivität des Sphinkters anzusehen, die als funktionelles Verhalten zur Reduktion psychischer Belastung erlernt worden ist, das heißt im Sinne einer dysfunktionalen Stressbewältigung. So wird unbewusst die physiologische Blasenentleerung durch Miktionsaufschub und gegebenenfalls eine zusätzliche Detrusor-Sphinkter-externus-Dyskoordination verhindert.

Die funktionelle Störung geht einher mit der Entwicklung eines erhöhten Tonus des Beckenbodens und mit stressinduzierten neuroimmunologischen Prozessen, wodurch es zur Freisetzung von Neuropeptiden und -trophinen in der dauerhaft angespannten Muskulatur kommt. Daraus resultieren eine lokale Schmerzsymptomatik unterschiedlicher Qualität und myofaszia-

le Triggerpunkte, von denen aus die Beschwerden in benachbarte Regionen und viszerale Organe fortgeleitet werden.

Die nur dysfunktional beantwortete und nicht beseitigte psychische Belastung führt dazu, dass die somatischen Prozesse aufrechterhalten werden und die auf die distale Urethra projizierten Beschwerden durch eine konsekutive Veränderung der zentralnervösen Schmerzverarbeitung chronifizieren.

Differentialdiagnostik

Unauffälliges Urinsediment, Hinweise in der biographisch ausgerichteten Miktionsanamnese und in psychometrischen Fragebögen sowie die Körpersprache des Patienten lassen die Verdachtsdiagnose des CPPS bereits beim Erstkontakt stellen. Differentialdiagnostisch ist zunächst das Vorliegen einer chronischen Harnwegsinfektion und einer sexuell Übertragbaren Erkrankung auszuschließen. Dementsprechend ist eine über die gängige urologische Mikrobiologie hinausgehende Urin- und Abstrich-Diagnostik erforderlich. Eine Interstitielle Cystitis lässt sich anhand des Miktionsprotokolls, der Uroflowmetrie und der Zystoskopie sicher ausschließen.

Die körperliche Untersuchung lässt typischerweise ein pathologisches Atemmuster mit Fehlen erkennbarer Atemexkursionen unterhalb des Nabels und oftmals auch eine Fehllage des Beckens aufgrund der kontrakten Beckenbodenmuskulatur beobachten. Sonografisch findet sich häufig eine Verdickung der Blasenwand – fakultativ auch Restharnbildung. Endoskopisch lässt sich ein erhöhter Sphinktertonus mit eingeschränkter Fähigkeit zu willentlicher Relaxation im Sinne einer extrinsisch

bedingten Stenose der proximalen Urethra feststellen. Intravesikal imponieren der Detrusor trabekuliert und die anatomische Blasenkapazität vergrößert.

Die digitale Evaluation des Beckenbodens – vaginal bei der Frau und rektal beim Mann – zeigt ebenfalls eine hypertone Muskulatur bei eingeschränkter willkürlicher Relaxierbarkeit. Analog zeichnet die Uroflowmetrie entweder eine Detrusor-Sphinkter-externus-Dyskoordination oder eine deutlich überhöhte maximale Flussrate mit steilem Kurvenanstieg auf. Die Urodynamik dokumentiert einen stabilen Detrusor mit gegebenenfalls sensorischer oder motorischer Urge, bei der Frau findet sich ein überhöhter Verschlussdruck im Urethradruckprofil.

Therapie: Multimodales Beckenboden-Konzept

Im Hinblick auf die somatoforme Entstehung der Beschwerden ist eine ganzheitlich orientierte Strategie indiziert, die sowohl die funktionelle Miktionsstörung als auch die psychische Problematik behandelt. Erfolg haben kann nur ein multimodales Beckenboden-Konzept, das sowohl die schmerzhaft Anspannung der Muskulatur beseitigt als auch eine Modifikation des Verhaltens bewirkt. Entsprechend ist die fachurologische Behandlung der Sphinkterdysfunktion durch eine begleitende psychosomatische Grundversorgung zu ergänzen, gegebenenfalls kann eine begleitende Psychotherapie sinnvoll sein. ◀

Dr. med. Ulrike Hohenfellner
 Privatpraxis für Urologie und Psychotherapie,
 Heidelberg, Ambulantes Rehabilitationszentrum
 für Urologie und Gynäkologie Heidelberg,
 Vorsitzende des Arbeitskreises für Psychosomatische
 Urologie und Sexualmedizin der Deutschen
 Gesellschaft für Urologie
 dr.hohenfellner@praxishohenfellner.com

(Literatur bei der Autorin)



PELVICFIT®-Rehabilitation

PELVICFIT® ist ein multimodales Therapiekonzept, das unter fachurologischer ärztlicher Leitung ausgeführt wird. Es unterscheidet sich völlig von anderen Verfahren wie Physiotherapie, Osteopathie, Eutonie etc. Insbesondere aufgrund der kontrollierten Anwendung kann PELVICFIT® nicht von unerwünschten Wirkungen auf die Beckenboden-Muskulatur und Verschlechterung der Blasenentleerung gefolgt sein. Je nachdem, welche Module gewählt und kombiniert werden, können damit folgende Erkrankungen rasch und effizient behandelt werden:

- Kindliches Einnässen
- Wiederkehrende Harnwegsinfekte bei Kindern und Erwachsenen
- Chronisches Beckenschmerzsyndrom / chronic pelvic pain
- Überaktive Blase und Dranginkontinenz
- Belastungs-Harninkontinenz, auch direkt nach Entbindung
- Harninkontinenz nach Operationen an Prostata, Gebärmutter und Enddarm
- Störungen der Sexualfunktion bei Mann und Frau
- Neurogene Blasenfunktionsstörung bei neurologischen Erkrankungen (Querschnittverletzung, Multiple Sklerose, Parkinson, Alzheimer, Demenz)

Darüber hinaus lässt sich folgenden Erkrankungen erfolgreich vorbeugen:

- Harninkontinenz nach Prostatektomie durch präoperatives Beckenbodentraining
- Harninkontinenz nach Entbindung durch Training in der Schwangerschaft
- Arbeits-Überlastung und dysfunktionale Stress-Bewältigung mit letztlich psychischer Beeinträchtigung, die oftmals mit Funktionsstörungen der Beckenboden-Funktion einhergehen und sich gegenseitig aufrechterhalten (Burn-Out-Syndrom, „Manager-Krankheit“, Depression und Angst-erkrankung)

Folgende Module stehen zur Verfügung:

- Ärztliche Beckenboden-Schulung mit manueller Anleitung und sonographischer Kontrolle des Schließmuskels
- Extrakorporale Magnetstuhl-Stimulation zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur
- Elektromyographisch kontrolliertes Training zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur
- Freies Körpertraining zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur in Kombination mit Atemtherapie
- Medizinische Massage zur Lockerung der hypertonen Muskulatur und zur Behandlung von schmerzhaften Triggerpunkten
- Psychosomatische urologische Grundversorgung
- Ärztliche Psychotherapie.

Therapie der überaktiven Blase: Polypharmazie und Multimorbidität beachten

Harninkontinenz ist eine typische Alterserkrankung und damit ein verbreitetes Leiden multimorbider, älterer Menschen. Therapien bei geriatrischen Patienten – auch die Behandlung der überaktiven Blase (OAB) – sollten auf die Polypharmazie abgestimmt werden.

OAB-Patienten sind in der Regel ältere, multimorbide Menschen, die zahlreiche Medikamente einnehmen, d.h. unter einer Polypharmazie stehen, erklärte Prof. Dr. Joachim Geyer, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Biomedizinisches Forschungszentrum Seltersberg (BFS), Justus-Liebig-Universität Gießen. Der Pharmakologe erforscht Wirkungen und Nebenwirkungen einzelner Substanzen im Körper, aber auch mögliche Gefahren der Polypharmazie, d.h. Wechselwirkungen der Medikamente untereinander und unterstützt mit seinen Erkenntnissen Ärzte bei der Therapieentscheidung. Interessant sei vor allem, wie Substanzen resorbiert, metabolisiert und über Leber und Niere ausgeschieden werden und unter welchen Bedingungen Nebenwirkungen im ZNS und/oder in der Peripherie auftreten können, so Geyer.

Standard der medikamentösen Therapie der Überaktiven Blase (OAB) sind Anticholinergika: Sie unterdrücken die Wirkung von Acetylcholin im parasympathischen Nervensystem durch kompetitive Hemmung von Muskarin-Rezeptoren und blockieren Acetylcholinrezeptoren in der glatten Muskulatur u.a. der ableitenden Harnwege, erläuterte Geyer. Auch wenn alle bei OAB eingesetzten Anticholinergika vergleichbar wirken, unterscheiden sie sich deutlich in ihrer chemischen Struktur bzw. ihren physikochemischen Eigenschaften. Das führe dazu, dass sie sich im Körper des Patienten unterschiedlich verhal-

ten. Oxybutynin, Darifenacin, Tolterodin und Solifenacin sind als tertiäre Amine lipophil, können deshalb Biomembranen gut passieren. Damit sind sie oral sehr gut bioverfügbar. Im Unterschied dazu ist Tropiciumchlorid als quarternäres Amin mit permanent positiver Ladung gut wasserlöslich und kann biologische Membranen, darunter die Blut-Hirnschranke kaum überwinden. Da die Penetration ins Gehirn zusätzlich durch einen Membrantransporter-vermittelten Efflux (Multi Drug Resistance-Transporter MDR1) limitiert ist, seien zentralnervöse anticholinerge Nebenwirkungen laut Geyer ausgeschlossen.

Auch beim Abbau im Körper unterscheiden sich lipophile tertiäre Amine und das hydrophile Tropiciumchlorid, erklärte der Pharmakologe. Erstere werden hepatisch über Cytochrom-P-450-Enzyme verstoffwechselt und dann über hydrophile Metaboliten ausgeschieden. Tropiciumchlorid dagegen wird nahezu unverändert renal eliminiert und gelangt in vorwiegend aktiver Form in die Harnblase, wo es seine Wirkung vor Ort entfalten kann.

Die geriatrische Sichtweise

Worauf der Urologe bei der Therapie der OAB bei älteren, multimorbiden Patienten unter Polymedikation achten muss, erläuterte Prof. Dr. Andreas Wiedemann (Witten). So habe eine Untersuchung gezeigt, dass 16,2% der über 85-jährigen Patienten mehr als sechs Medikamente gleichzeitig einnehmen [1]. Dabei muss bedacht werden, dass ältere Menschen z.B. aufgrund sinkender glomerulärer Filtrationsrate und Leberleistung, verzögerter Magenentleerung, steigenden Magen-pH-Wertes, fallenden Serum-Albumins, geringerem Anteil des Körperwassers, sinkenden Körper-

gewichts etc. besonders vulnerabel auf Polymedikation reagieren – und bei Älteren “übliche” Medikamente anticholinerge Wirkungen haben, die sich summieren und gravierende Konsequenzen haben können, da sie z.B. die Sturzgefahr im Alter mit allen Folgen dramatisch erhöhen.

Der Urologe und Geriater riet, vor der Verordnung eines Anticholinergikums die sog. anticholinergische Last anhand der “Anticholinergic burden scale” nach Boustani [2] zu ermitteln. Diese nicht invasive und ubiquitär verfügbare Methode erfasst und bepunktet Medikamente mit anticholinergischer Wirkung (ACB score 1–3) und hat ihren Wert in einer Erhebung in urologischen Praxen gezeigt: Bei jedem Zehnten wurde eine hohe anticholinergische Belastung aufgedeckt, d.h. mit mehr als drei Punkten in der Risikoskala (ACB ≥ 3) sind 11,75% der ambulanten Patienten der Hochrisikogruppe zuzurechnen [3].

Bevor ein weiteres Anticholinergikum verordnet werde, riet Wiedemann nach “GMV” zu handeln, d.h. den gesunden Menschenverstand einzuschalten und hier auch Mut zum Absetzen von Medikamenten aufzubringen. Sei aber ein Anticholinergikum indiziert, sollte eine Substanz gewählt werden, die nicht ins Gehirn penetriert, nicht wechselwirken und zudem individuell dosiert werden kann – auch damit sich die Therapie an den Bedürfnissen der Patienten orientiert. ◀

Bericht: Ute Ayazpoor, Mainz

Literatur:

- [1] Düsing R. 2007. MMW
- [2] Boustani MA, et al. 2008. Aging Health: 4:311-320.
- [3] Ivechenko A, et al. 2018. BMC Urol 18:80.

Quelle: Symposium anlässlich des 31. DKG-Kongresses am 23. November 2019 in Essen.

Therapie der Zystitis

Aktuelle Studien untermauern wissenschaftliche Evidenz von Isothiocyanaten aus Kapuzinerkresse und Meerrettich

Die weltweit zunehmende Problematik antibiotikaresistenter Keime hat bedrohliche Ausmaße erreicht. Der übermäßige und häufig unkritische Einsatz von chemisch-synthetischen Antibiotika, zum Beispiel bei unkomplizierten Infektionen der Harnwege, hat dazu geführt, dass diese überlebensnotwendigen Medikamente immer häufiger keine Wirkung mehr zeigen. In der Therapie von Zystitiden wird daher dem Einsatz von arzneilich wirksamen Pflanzenstoffen wie den Senfölen (Isothiocyanaten, ITC) aus Kapuzinerkresse und Meerrettich ein immer größerer Stellenwert beigemessen. Neueste Forschungsergebnisse, die den bereits etablierten Einsatz dieser Substanzen bei Infektionen der Harnwege (HWI) wissenschaftlich untermauern, wurden beim diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) in Hamburg präsentiert.



Kapuzinerkresse und Meerrettich (Foto: T. Weidner)

Bereits seit Jahrhunderten werden ITC zur Therapie von Infektionen der Harn- und Atemwege eingesetzt. Die gute Wirkung und Verträglichkeit eines bei diesen Indikationen eingesetzten pflanzlichen Arzneimittels, das die ITC aus Kapuzinerkresse und Meerrettich in kombinierter und hochkonzentrierter Form enthält, wurde bereits in mehreren klinischen Studien nachgewiesen [1-4]. Zahlreiche Forschungsarbeiten bestätigen weiterhin, dass die ITC antibakteriell [5,6], antiphlogistisch [7] sowie antiviral [8,9] und zudem gegen sich entwickelnde Biofilme wirken [10].

Isothiocyanate wirken der Adhäsion entgegen

Die bakterielle Adhäsion ist einer der ersten essentiellen Schritte der Pathogenese von Infektionskrankheiten. ITC können diese Adhäsion unterbinden und die Bakterien auf diese Weise schwächen, wie eine Studie der Universität München jetzt nachweisen konnte [11]. Die ITC-Kombination wirkte demnach bei allen 40 klinisch isolierten Keimen wie *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobakter cloacae* anti-adhäsiv. Frühere Studien konnten bereits zeigen, dass das ITC-haltige Arzneimittel die Internalisierung von uropathogenen *E. coli* (UPEC) in das Blasenepithel hemmt und das Auftreten eines möglichen Rezidivs einer HWI zu verhindern vermag [12]. Eine weitere Studie ergab, dass die Pflanzenkombination die Rückfallquote bei HWI signifikant verringern kann [3]. In der S3-Leitlinie zur Therapie unkomplizierter HWI wird demzufolge der Einsatz von Kapuzi-

nerkresse und Meerrettich als phytotherapeutische Option bei häufig rezidivierender Zystitis empfohlen [13].

Studie belegt: Signifikante Verringerung der bakteriellen Motilität

Einige Bakterien exprimieren sogenannte Flagellen, um in die Blase oder Niere zu migrieren. Mit der beim DGU-Kongress präsentierten Studie [11] konnte gezeigt werden, dass die ITC-Kombination die Motilität der uropathogenen Keime *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. mirabilis* signifikant verringern konnte. Die Hemmeffekte waren bei *E. coli* am größten und betrafen 73 Prozent. Selbst eine Verdünnung der ITC um den Faktor zehn hemmte die Motilität der Bakterien um 62 Prozent. Aktuelle Untersuchungen der Universität Münster belegen ebenfalls die antiadhäsive und zudem die antiinflammatorische Wirkung der ITC [14].

ITC-Kombination bei Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen

Präsentiert wurde beim DGU-Kongress ebenfalls das Ergebnis einer Studie der Universität Bonn von 2018. Darin konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit dem ITC-haltigen Arzneimittel sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Standardantibiotika bei katheterisierten Patienten zur Reduktion der Rezidivrate, zu geringerem Antibiotikaverbrauch und zur Minimierung der Entwicklung multiresis-

tenter Keime führte [15]. Die Bonner Wissenschaftler schlussfolgerten zudem, dass auch bei komplizierten HWI die Verabreichung des pflanzlichen Arzneimittels als Monotherapie oder in Kombination mit einem Antibiotikum eine therapeutische Option darstellen könnte.

Die in der Kohortenstudie der Universität Bonn erhobenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit sollen nun verifiziert werden. Hierfür wird das Konzept der abgeschlossenen Studie auf eine kontrollierte, klinische Prüfung übertragen (vorgestellt im Rahmen des DGU-Kongresses [16]).

Auf Grund des multimodalen Wirkmechanismus dieser Pflanzenstoffe wird bei den Bakterien die Entwicklung möglicher Resistenzmechanismen gegen die ITC deutlich erschwert [5].

Red. ◀

Quelle: 71. DGU-Kongress, 18. bis 21. September 2019, Hamburg

Literatur:

- [1] Goos KH, et al. 2006. Drug Res 56:249-257.
- [2] Goos KH, et al. 2007. Drug Res 57(4):238-246.
- [3] Albrecht U, et al. 2007. Curr Med Res Opin 23(10):2415-2422.
- [4] Fintelmann V, et al. 2012. Curr Med Res Opin 28(11):1-9.
- [5] Dufour V, et al. 2015. Microbiology 161:229-243.
- [6] Conrad A, et al. 2013. Drug Res 63:65-68.
- [7] Herz C, et al. 2016. J Funct Food 23:135-143.
- [8] Pleschka S, et al. Publ. in Vorbereitung
- [9] Winter AG, Rings-Willeke L. Archiv für Mikrobiologie 1958.
- [10] Kaiser SJ, et al. 2017. Fitoterapia 119:57-63.
- [11] Marcon J, et al. 2019. Infection
- [12] Mutters N, et al. 2018. Fitoterapia 129:237-240.
- [13] S3-Leitlinie „Harnwegsinfektionen“, AWMF-Register-Nr. 043/044, Aktualisierung 04/2017.
- [14] Vollmer P, et al. Posterpräsentation beim Jahreskongress 2019 der Gesellschaft für Phytotherapie
- [15] Lau I, et al. 2018. Der Urologe 57:472-1480.
- [16] Kirschner-Hermanns R, Albrecht U. 2019. Posterpräsentation DGU 2019, P35.

Bänder und Netze zur Behandlung der weiblichen Harninkontinenz oder des urogenitalen Deszensus bald auch in Deutschland verboten?

Ein Update zu den internationalen Verboten von alloplastischem Material aus deutscher Sicht

Etwa jede 2. bis 3. Frau ist im Laufe ihres Lebens von einer Belastungsinkontinenz und etwa jede 2. Frau von einem urogenitalen Deszensus (Zystozele, Enterozele oder Rektozele) betroffen. Die Wahrscheinlichkeit einer Frau, im Laufe ihres Lebens eine operative Behandlung wegen Belastungsinkontinenz oder urogenitalen Deszensus zu erhalten, beträgt etwa 20%. In Deutschland wurden im Jahr 2018 insgesamt 20.136 Operationen zur Behandlung der weiblichen Harninkontinenz (OPS-Codes 5-593 bis 5-596) und 85.187 Operationen zur Behandlung des Prolaps (OPS-Code 5-704) durchgeführt [1]. Somit gehören Belastungsinkontinenz und urogenitaler Deszensus zu den häufigsten operationsbedürftigen Krankheiten der Frau.

Bei der operativen Behandlung sind seit den 1990iger Jahren zunehmend synthetische, sogenannte alloplastische Bänder (Belastungsinkontinenz) oder Netze (Deszensus) verwendet worden, die inzwischen die etablierten Operationsmethoden aus dem Sortiment der Routineversorgung verdrängt haben (z.B. die Faszienzügelplastik oder Kolposuspension nach Burch bei Belastungsinkontinenz oder die anteriore Kolporrhaphie bei Zystozele). Die funktionellen Resultate bei Verwendung von synthetischen Bändern oder Netzen sind im Vergleich zu älteren Operationstechniken ohne alloplastisches Material mindestens gleichwertig, in vielen vergleichenden Studien oder Meta-Analysen sogar überlegen [2-4]. Aus diesem Grund wurden von vielen nationalen oder internationalen Fachgesellschaften alloplastisches Material nicht nur beim Rezidiv, sondern schon als Primärtherapie empfohlen, z.B. Implantation einer spannungsfreien midurethralen Schlinge (tension-free vaginal tape, TVT) zur Behandlung der unkomplizierten weiblichen Belastungsinkontinenz [5, 6]. Durch die minimal-invasive Operationstechnik bei Verwendung von Netzen und Bändern konnte auch die

Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Zeit für die Rekonvaleszenz reduziert werden. Alle Argumente sprechen somit für die operative Versorgung der Belastungsinkontinenz oder des urogenitalen Deszensus mit alloplastischem Material. Oder doch nicht?

Insbesondere großflächige transvaginale Netze zur Behandlung des urogenitalen Deszensus sind in den letzten Jahren aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (z.B. Infektion des synthetischen, nicht-resorbierbaren Bandes, Vaginalarrosionen, Schrumpfung und Arrosion anderer Organe, Fistelbildung, chronische Schmerzen und Dyspareunie) in Verruf geraten und nun Gegenstand juristischer und gesundheitspolitischer Diskussionen, die in der medizinischen Literatur und auf zahlreichen Fachkongressen, aber auch schon in der Laienpresse weitreichende Resonanz gefunden haben [7, 8]. Die Häufigkeit von Komplikationen scheint mit der Größe bzw. Oberfläche der implantierten synthetischen Materialien zuzunehmen, so dass insgesamt mehr Patientinnen mit einem Netz (bei Deszensus-Operationen) als mit einem Band (bei Inkontinenz-Operationen) von Komplikationen betroffen sind (Abb.).

Die Assoziation zwischen implantierten alloplastischen Materialien und schwerwiegenden Komplikationen kommt aber nicht plötzlich und unvorbereitet. Bereits im Jahr 2011 wurde von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA eine Sicherheitswarnung für die transvaginalen Netze (bei Deszensus) veröffentlicht und Zusatzuntersuchungen angeordnet, woraufhin 522 (!) Anwendungsbeobachtungen von Herstellern, medizinischen Fachgesellschaften und Ärzteguppen zu transvaginalen Netzen veranlasst wurden. Die Firmen Bard und Ethicon haben sich als Folge dieser Warnung und den angeordneten Zusatzuntersuchungen sogar vollständig vom Netzmarkt zurückgezogen. Der wissenschaftliche Ausschuss der Eu-



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

ropäischen Union (SCENIHR) teilte im Jahr 2015 die von der FDA vorgetragenen Bedenken und empfahl, transvaginale Netze nicht mehr als Erstlinientherapie, sondern nur noch nach erfolgloser Deszensuschirurgie mittels etablierter Methoden ohne alloplastisches Material einzusetzen. Auch wurden Verbesserungen der synthetischen Netzmaterialien, eine fortlaufende Forschung und Überwachung, Zertifizierungen von Materialien und Operateuren sowie regelmäßige Audits von Abteilungen mit Netzimplantationen gefordert. Im Jahr 2018 ordneten die staatlichen Regulierungsbehörden Australiens und Neuseelands und im April 2019 die US-amerikanische FDA an, alle transvaginalen Netze für die Deszensuschirurgie vom Markt zu nehmen. Ebenfalls im April 2019 veranlassten die Regulierungsbehörden in Großbritannien, nicht nur alle Netze für die Deszensuschirurgie, sondern auch alle Bänder für die operative Therapie der Belastungsinkontinenz aufgrund der identischen Materialzusammensetzung zumindest vorübergehend zu verbannen („mesh ban“). Ein Überblick über die aktuellen Empfehlungen zur Verwendung von Netzen und Bändern einzelner Länder zeigt die **Tabelle**.

Die scheinbar vorschnelle Verbannung der synthetischen Materialien auch aus der operativen Therapie der Belastungsinkontinenz wurde wahrscheinlich auch durch die politische Arbeit von Patientengruppen und Klagen vor US-amerikanischen Gerichten beschleunigt. Insgesamt verklagten weltweit schon mehr als 100.000 Frauen die Produzenten von

synthetischen Netzen [7]. So wurde einer amerikanischen Patientin ein Schadensersatz von 100 Millionen US-Dollar bei aufgetretenen Komplikationen nach Implantation eines transvaginalen Netzes zugesprochen. Global wird geschätzt, dass bisher mehr als 8 Milliarden US-Dollar Schadensersatz von Netzherstellern gezahlt worden ist [7]. Es sei hier ausdrücklich betont, dass weiterhin keinerlei Warnungen oder Einschränkungen bei Netzen oder Bändern zur Behandlung der männlichen Harninkontinenz, Hernien oder zur Lagekorrektur der weiblichen Organe im Becken durch Sakrokolpopexie, sakrospinale Fixation oder uterosakrale Fixation existieren.

Droht nun auch in Deutschland ein Verbot von Netzen und Bändern bei der operativen Behandlung des urogenitalen Deszensus oder Belastungsinkontinenz? Eine Stellungnahme von staatlichen Institutionen fehlt bisher. Allerdings haben sowohl die Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und Plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB) als selbständige Untergliederung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. [9] und der Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. [10] erst kürzlich Stellungnahmen zu dieser Problematik publiziert. Zusammengefasst und im Gegensatz zu den englischsprachigen Ländern fordern beide Fachgesellschaften keine Verbanung der Netze und Bänder für die Behandlung des urogenitalen Deszensus und/oder der Belastungsinkontinenz der Frau. Allerdings schlägt der Arbeitskreis Urolo-

gische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau weitreichende Maßnahmen für die Zukunft vor:

1. Ausgiebige und angemessene Diagnostik, Indikationsstellung sowie Beratung aller Patientinnen vor der operativen Therapie des urogenitalen Deszensus oder der Belastungsinkontinenz.
2. Therapie der Patientinnen gemäß Empfehlungen der Fachgesellschaften.
3. Verbesserungen bei der Zusammensetzung und des Designs alloplastischer Materialien.
4. Verwendung von Netzen mit möglichst kleiner Oberfläche.
5. Etablierung eines interdisziplinären Registers mit Dokumentation der Effektivität, Lebensqualität und Komplikationen von synthetischen Materialien auch im Langzeitverlauf.
6. Verwendung von synthetischen Netzen nur noch bei komplexen Patientinnen, möglichst nur bei der Sekundärbehandlung des urogenitalen Prolapses (Rezidiv) und nach umfassender Aufklärung.
7. Ausreichende Erfahrung und Schulung von Operateuren bei der chirurgischen Behandlung von Patientinnen mit Deszensus oder Belastungsinkontinenz, was nicht nur für die Verwendung von synthetischen Netzmaterialien, sondern auch für die klassischen Operationstechniken gilt.
8. Einführung eines interdisziplinären Zertifizierungssystems zur Beurteilung der operativen Expertise.

Durch diese Maßnahmen soll eine kritische Indikationsstellung bei der Implantation von synthetischem Material gefördert, eine objektive und umfassende Komplikationserfassung gewährleistet sowie eine bessere Ausbildung und eine verbesserte Überwachung der Ausbildungsqualität in Deutschland sichergestellt werden. Das obligatorische deutsche Melderegister zur Überwachung von Medizinprodukten, also auch für synthetische Netze und Bänder, soll deshalb schon vor dem Jahr 2025 eingeführt werden. Nur durch diese Maßnahmen lässt sich in Deutschland ein „mesh ban“ verhindern, auch wenn es für urogynäkologisch tätige Kollegen mehr Arbeit, Zeit und Mühe bedeuten sollte. Ich bin aber davon überzeugt, dass sich der

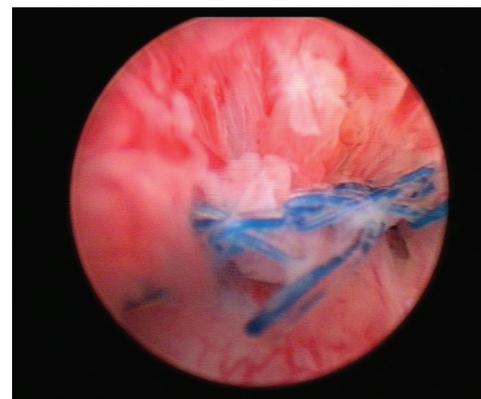


Abb.: Arrosion der Harnröhre und des externen urethralen Sphinkters durch ein spannungsfreies mid-urethrales Band (blau); Quelle: Photoarchiv M. Oelke.

Aufwand hierfür für die betroffenen Patientinnen hinsichtlich Behandlungssicherheit und auch für implantierende Chirurgen hinsichtlich Rechtssicherheit lohnt wird. ◀

Prof. Dr. med. Dr. phil. Matthias Oelke
Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, St. Antonius-Hospital, Möllenweg 22, 48599 Gronau
matthias.oelke@st-antoniushospital.de

Literatur:

[1] www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401187014.pdf?__blob=publicationFile
 [2] Maher C, Feiner B, Baessler K, et al. (2016) Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. Cochrane Database Syst Rev. 2: CD012079.
 [3] Ow LL, LimYN, Dweyer PL, et al. (2016) Native tissue repair or transvaginal mesh for recurrent vaginal prolapse: what are the long-term outcomes? Int Urogynecol J. 27: 1313 - 1320.
 [4] Laso-Garcia IM, Rodrigues-Cabello MA, Jimenez-Cidre MA, et al. (2017) Prospective long-term results, complications and risk factors in pelvic organ prolapse treatment with vaginal mesh. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 211: 62 - 67.
 [5] Reisenauer C, Muche-Borowski C, Anthuber C, et al. (2013) Interdisziplinäre S2e-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau. Geburtsh Frauenheilk. 73: 899 - 903.
 [6] Burkard FC, Bosch JLHR, Cruz F, et al. (2019) EAU-Guidelines on Urinary Incontinence. <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/#4>
 [7] Lenz-Schulte M (2019) Ohne Netz und doppelten Boden. Deutsches Ärzteblatt 116(44): A2018 - A2023.
 [8] www.spiegel.de/wirtschaft/unternehmen/vaginalnetze-von-johnson-johnson-frauen-gewinnen-implantate-prozess-a-1297534.html
 [9] Naumann G, Gabriel B, Baessler K, et al. (2019) Stellungnahme der AGUB zur FDA-Entscheidung. Verbot von vaginalen Netzen im vorderen Scheidenbereich. Frauenarzt 60: 335 - 336.
 [10] Höfner K, Hampel C, Kirschner-Hermanns R, et al. (2019) Stellungnahme des Arbeitskreises Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der Akademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum Einsatz von synthetischen Band- und Netziplantaten in der Behandlung von Belastungsinkontinenz und Deszensus genitalis der Frau. Urologe A: Nov 18. doi: 10.1007/s00120-019-01074-y. [im Druck]

Land/Region	Urogenitaler Prolaps	Belastungsinkontinenz
USA	verboten	erlaubt
Kanada	verboten	erlaubt
Australien/Neuseeland	verboten	verboten
Großbritannien	verboten	verboten
Deutschland	erlaubt (beim Rezidiv)	erlaubt

Tab.: Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz alloplastischer Materialien zur Behandlung des urogenitalen Prolapses und der weiblichen Belastungsinkontinenz in verschiedenen Regionen der Welt.

Interstitielle Zystitis (IC/BPS): Früherkennung und multimodale Therapie sind gefragt

Berichten PatientInnen über Blaseschmerzen bei gefüllter Blase, verbunden mit permanentem Harndrang und Pollakisurie auch nachts, könnte die Interstitielle Zystitis (IC/BPS) Ursache der Beschwerden sein. Die schwere Blasenkrankung schränkt die Lebensqualität massiv ein und sollte deshalb möglichst früh diagnostiziert und multimodal sowie interdisziplinär behandelt werden. Geht es um die Umsetzung, bietet die neue S2k-Leitlinie seit Oktober 2018 eine gute Orientierung [1].

Trotz der o.g. typischen Symptome wird die Interstitielle Zystitis meist immer noch viel zu spät erkannt, erklärte Dr. med. Björn Theodor Kaftan (Lüneburg). Wie eine Patientenbefragung bei 4.000 Ärzten in Deutschland aufdeckte, vergehen durchschnittlich neun Jahre bis zur korrekten Diagnose und 47% der Patienten hatten zuvor mehr als 20 Ärzte konsultiert [2]. Die Studie hat auch gezeigt, dass es eine falsche Attributierung, der chronische Verlauf und die sehr schwierige Therapie sind, die IC-Kranke zu "ungeliebten Patienten" machen. Dabei läuft der behandelnde Arzt Gefahr, die "schwierigen" Patienten bewusst oder unbewusst abzuwehren. In dieser Situation bietet die neue S2k-Leitlinie Unterstützung bei der Diagnostik und liefert Therapieempfehlungen.

Schon die Definition ist laut Kaftan hilfreich: Danach handelt es sich bei der IC/BPS um eine chronische, nicht-bakterielle Harnblasenerkrankung mit progredientem Verlauf. Sie ist geprägt von Schmerzen, Pollakisurie, Nykturie und imparativem Harndrang (LUTS) in unterschiedlicher Intensität und Kombination der Symptome. Dabei müssen Differenzialdiagnosen als Ursache des Symptoms ausgeschlossen werden. Wie Kaftan hervorhob, ist die Diagnose nicht an ein bestimmtes Blasenvolumen oder dauerhafte Schmerzen gebunden. Auch eine Harnblasenbiopsie ist nicht essenziell, da sie die IC weder nachweisen noch ausschließen kann.

Die Diagnose beginnt immer mit einer gründlichen Anamnese. Erfragt werden sollten vorherige Operationen im Becken und vorherige Harnwegsinfekte sowie antibiotische Therapien, bzw. urologische Erkrankungen. Wichtig ist es, den Ort der Beckenschmerzen (Schmerzen) zu lokalisieren und ihre Beziehung zur Basenfüllung/Entleerung/Nahrung herzustellen. Auch die Merkmale des Schmerzes, d.h. sein Beginn und eine Korrelation mit anderen Ereignissen können Hinweise geben. Obligat ist der Ausschluss von verwechselbaren Krankheiten: Sie können häufiger sein als die IC und sind vielfach behandelbar. Es darf aber nicht vergessen werden, dass Patienten durchaus eine verwechselbare Krankheit und gleichzeitig eine IC haben können. Unverzichtbar ist laut Kaftan ein Miktions/Trinkprotokoll über mindestens drei Tage, ein Schmerztagbuch (VAS) sowie eine körperliche Untersuchung. Zusätzlich empfiehlt die Leitlinie Urinstatus und -kultur, Urosonographie und Uroflowmetrie sowie eine Zystoskopie mit Hydrodistension unter Anästhesie zum Erkennen typischer Hunner-Läsionen.

Die Früherkennung könne und müsse durch Fortbildungen zum Thema, eine Verbreitung und Durchdringung der Leitlinie, eine frühzeitige Einbindung von IC-Zentren – und mehr Forschungsaktivität verbessert werden. Entscheidend sei es aber auch, die Erkrankung zu akzeptieren, Empathie zu zeigen sowie die Patienten wahrzunehmen und wertzuschätzen, d.h. ihnen zuzuhören und sich Zeit zu nehmen.

Die Therapie der IC/BPS sollte laut Leitlinie „umfassend, interdisziplinär und multimodal“ erfolgen. Sie zielt darauf ab, die durch die Krankheit oft extrem beeinträchtigte Lebensqualität Betroffener wiederherzustellen, erklärte Prof. Dr. Daniela Schultz-Lampel (Villingen-Schwenningen). Empfohlen wird ein Stufenschema (**Abb.**): Auf der ersten Stufe benötigen alle IC-Patienten eine Aufklärung, eine Anpassung ihrer Lebensumstände, eine Ernährungsberatung sowie eine Sexualberatung. Die Leitlinie empfiehlt zudem eine psychologische/psychiatrische Betreuung, eine Physiotherapie sowie immer eine individuelle Schmerztherapie. Abhängig vom Befund und Typ der IC/BPS sollte die Therapie individualisiert fortgesetzt werden. Stufe 2 sieht u.a. eine medikamentöse (orale) Therapie vor und empfiehlt als Substanz der ersten Wahl Pentosanpolysulfat-Natrium (PPS, elmiron® 100 mg Hartkapseln). Es wird renal ausgeschieden und bindet an das Urothel. Dank seiner strukturellen Ähnlichkeit zu den Glykosaminen kann PPS die bei IC gestörte Schutzschicht aus Glykosaminoglykanen (GAG-Schicht) wieder aufbauen, verhindert das weitere Eindringen schädigender Substanzen aus dem Harn, schützt vor Entzündungen, fördert die Durchblutung der Harnblase und lindert letztlich die Symptome. ◀

Bericht: Ute Ayazpoor, Mainz

Literatur:

- [1] Leitliniengruppe: S2k-Leitlinie für Interstitielle Zystitis (IC/BPS) Langfassung. 1. Auflage, Version 1, 2018
- [2] Jochem D, et al. 2013. Urologe 52:691-702

Quelle: Symposium anlässlich des 31. DKG-Kongresses am 23.11.2019 in Essen. Veranstalter: Dr. Pflieger

Bschleipfer T, et al. S2k-AWMF-LL 2018 [1].



Männliche Fruchtbarkeits-Störungen: Schnelltest für „hilfsbedürftige“ Spermien in Erprobung

Ein relativ einfacher, neuer Spermientest könnte in Zukunft bestimmten Kinderwunsch-Paaren eine lange Odyssee ersparen: Identifiziert werden Männer, deren Samenzellen auf natürlichem Weg nicht fähig sind, eine Eizelle zu befruchten – obwohl sämtliche Kennzeichen der Spermien völlig normal sind. Gestört ist lediglich ein kleines Detail, ein Ionenkanal in der Zellmembran. Bei diesem Defekt hilft es nur, ein Spermium direkt in die Eizelle zu injizieren (ICSI).

Defekt des Ionenkanals in der Zellmembran

Der Spermientest wurde von einem Team der Universität Münster um Prof. Timo Strünker entwickelt. Er wird derzeit noch erprobt und wurde im Rahmen des DVR-Kongresses in Leipzig erstmals vorgestellt. Wird der Defekt bereits zu Beginn einer Kinderwunsch-Behandlung diagnostiziert, können den betroffenen Paaren langwierige, frustrane Versuche vom „Verkehr zum optimalen Zeitpunkt“ über Inseminationen bis zur In-vitro-Fertilisation erspart werden, so der Wissenschaftler vom Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (CeRA).

Nach den Pilotexperimenten könnten bis zu 1% der Männer aus der

Kinderwunsch-Sprechstunde betroffen sein, in der Untergruppe mit „unerklärlicher“ Sterilität möglicherweise mehr. Die Häufigkeit wird derzeit an größeren Patientenzahlen geprüft. Strünker geht davon aus, dass der Defekt in den allermeisten Fällen genetisch bedingt ist und alle Samenzellen betroffen sind.

Überprüfung des CatSper-Kanals

Mit dem Test wird überprüft, ob ein bestimmter – ausschließlich auf Samenzellen vorhandener – Ionenkanal (CatSper) aktiv ist. Der CatSper-Kanal wird durch das weibliche Sexualhormon Progesteron geöffnet, das von der Eizelle ausgeschüttet wird. Dadurch strömen Kalziumionen in das Spermium und wirken auf dessen „molekularen Motor“ ein. Quasi wie mit Turbo-Antrieb kann die Samenzelle dann die Hülle der Eizelle selbstständig durchbrechen. Ist der Kanal defekt, gelingt dies nicht, es findet keine Befruchtung statt.

Kinderwunsch-Paaren, bei denen der Mann an einem CatSper-Defekt leidet, bleibt nur der Weg, das Hindernis zu umgehen und die Samenzelle unter dem Mikroskop direkt in die Eizelle einzubringen. Mit dieser Hilfestellung – als IntraCytoplasmatische Spermien-Injektion



Quelle: CeRA.

(ICSI) bezeichnet – gelingt den „defekten“ Samenzellen die Befruchtung und es kann zu einer Schwangerschaft kommen.

Testergebnis innerhalb von 30 Minuten

Der Schnelltest liefert innerhalb von 30 Minuten ein Ergebnis. Notwendig ist lediglich eine kleine Menge Ejakulat und zwei Testlösungen. Die Bewertung erfolgt im Mikroskop, das in urologischen, andrologischen und reproduktionsmedizinischen Praxen zum Standard zählt. Der Test ist zum Patent angemeldet. Die Ergebnisse der Pilotstudie sollen im Jahr 2020 veröffentlicht werden. *Red.* ◀

Quelle: 8. Kongress des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR), 5. bis 7. Dezember 2019 in Leipzig.

IQWiG: Keine Empfehlung für Screening auf Hodenkrebs

Hodenkrebs ist selten, wird auch ohne regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen in den meisten Fällen rechtzeitig erkannt und ist gut behandelbar. Die bösartige Erkrankung des Hodens betrifft vor allem junge Männer zwischen 25 und 45 Jahren. Mit einem Anteil von 1,6 Prozent aller Krebserkrankungen bei Männern gehört der Hodenkrebs insgesamt jedoch zu den seltenen Krebs-

arten. Durchschnittlich erkranken nur 11 von 100.000 Männern jährlich neu an Hodenkrebs.

Im Auftrag des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) haben Wissenschaftler untersucht, ob eine regelmäßige Früherkennungsuntersuchung für Männer ab 16 Jahren zu besseren Behandlungsergebnissen beim Hodenkrebs führt.

Die Arbeitsgruppe kommt aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zu dem Schluss, dass ein solches Screening nicht empfohlen werden kann. Dies gilt besonders für die ärztliche Tast- bzw. Ultraschalluntersuchung, aber auch für Tasteigenuntersuchungen. Bei Auffälligkeiten am Hoden sollten Männer generell ohne zu zögern, diese diagnostisch bei einem Arzt abklären lassen. *Red.* ◀

Quelle: IQWiG

Farco-Pharma

Neuer Produktauftritt für Instillagel®

Der sterile Gleitgel Instillagel® präsentiert sich mit einem neuen Produktauftritt. Das neue Design sorgt für noch mehr Klarheit im klinischen Alltag. So sind auf jeder Verpackungseinheit die wichtigsten Informationen, wie der Produktname sowie die Volumina, besonders groß und lesbar vermerkt. Ein neues durchgehendes farbiges Leitsystem verschafft mehr Übersicht und Sicherheit im medizinischen Alltag. Zur einer besseren Orientierung im Regal findet sich das Farb-Leitsystem sowohl auf der Front als auch auf der Seitenlasche der Faltschachteln. Der gleiche Farbcode auf den Sterilpapieren (Blistern) sorgt für eine optimale Orientierung in Schubladensystemen sowie auf dem Behandlungs- bzw. OP-Tisch.

Instillagel® ist ein bereits seit vielen Jahren erfolgreich bewährtes, steriles lokal-anästhesierendes und desinfizierendes Gleitgel auf Cellulose-Basis und eignet sich für nahezu alle Anwendungsgebiete in der Urologie.

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.instilla.de. *Red. ◀*

Quelle: Farco-Pharma GmbH

Schnelltest auf HPV-induzierte Karzinome

Es erkranken mehr Männer an HPV16-bedingtem Mund-Rachen-Krebs als Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Doch eine Früherkennung wird bei Männern kaum durchgeführt. Ein Schnelltest kann HPV16-induzierte Karzinome und Vorstufen frühzeitig erkennen. Der immunologische Schnelltest Prevo-Check® (Vertrieb: concile GmbH, Hersteller: Abviris Deutschland GmbH) kann HPV16-bedingte Krebsvorstufen oder Karzinome frühzeitig anzeigen. Er zeigt eine hohe Spezifität von 99,88%. Als Probe reicht ein Tropfen Blut. Das Ergebnis liegt in 20 Minuten vor. Der Schnelltest ist eine privatärztliche bzw. individuelle Gesundheitsleistung. *Red. ◀*

Quelle: concile GmbH

Prostatakarzinom: Neues Verfahren mit Laserlicht

Das Tookad®-Verfahren ist eine Laserlicht-Therapie, die zur Behandlung des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms angewandt wird. Die Krebszellen werden durch die Reaktion des fotosensitiven Medikaments Padeliporfin (Tookad®) mit Laserlicht zerstört. Über Nutzen, Wirkweise und operative Erfahrungen mit dem Tookad®-Verfahren informierte Prof. Manfred Wirth in einem Expertengespräch im Rahmen des 71. DGU-Kongresses. Der ehemalige Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden hatte in 2018 erstmals Patienten in Deutschland außerhalb klinischer Studien mit der innovativen Therapie behandelt.

Bei dem vaskulär zielgerichteten photodynamischen Verfahren werden mithilfe von

Hohlnadeln kleinste Laserfasern software- und ultraschallgestützt über den Damm punktgenau in das Krebsgewebe eingebracht. In einem zweiten Schritt wird Padeliporfin intravenös injiziert und durch nicht-thermisches Laserlicht aktiviert. Die Reaktion des Wirkstoffs Padeliporfin mit dem Laserlicht führt zu einem Verschluss der Blutgefäße des Tumors und damit zum Absterben der Krebszellen.

Eine mögliche Indikationsausweitung der Laserlicht-Therapie auf höhergradige Prostatakarzinome wird in einer weiteren prospektiven Studie geprüft, die bereits Ende 2019 in Deutschland und weiteren europäischen Ländern beginnen soll. *Red. ◀*

Weitere Informationen:
Christina Heinrich, c.heinrich@stebabiotech.com

Metastasiertes Urothelkarzinom

Atezolizumab sicher und wirksam auch im Praxisalltag

Die Krebsimmuntherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®) hat sich beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom (mUC) im klinischen Alltag bewährt und etabliert. Dies zeigen auch die aktuellen Daten der SAUL-Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit des Immuncheckpoint-Inhibitors bei Patienten geprüft wurden, die normalerweise von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen werden.

Die randomisierte Phase-IIIb-Studie SAUL lieferte die ersten prospektiven Daten für Patienten aus dem klinischen Alltag (Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, Niereninsuffizienz, mit vorbehandelten asymptomatischen Metastasen des zentralen Nervensystems oder stabilen Autoimmunerkrankungen), die mit einer Krebsimmuntherapie behandelt wurden. Die objektive Ansprechrate betrug 13% und ist damit vergleichbar hoch, wie in beiden Armen der Phase-III-Studie IMvigor211. Die mediane Ansprechdauer (DOR) war nach einem medianen Follow-up von 12,7 Monaten noch nicht erreicht. Vier von 10 Patienten, die mit Atezolizumab behandelt wurden, profitierten von der Therapie.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) der SAUL-Studienteilnehmer betrug 8,7 Monate. Die Subgruppenanalyse des „IMvigor211-like“-Patientenkollektivs (Patienten, die den Einschlusskriterien der Phase-III-Studie IMvigor211 entsprechen) bestätigte erneut die gute Wirksamkeit des PD-L1-Inhibitors mit einem numerisch höheren medianen OS von 10 Monaten.

Die Datenauswertung der Gesamtpopulation der SAUL-Studie ergab für Atezolizumab ein ähnliches Sicherheitsprofil wie es bereits in den zuvor veröffentlichten IMvigor210- und IMvigor211-Studien beobachtet wurde. Therapiebedingte, unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten lediglich bei 13 % der Patienten auf.

Damit werden die Sicherheit und Wirksamkeit einer Atezolizumab-Monotherapie in dieser Indikation bestätigt und die Ergebnisse liefern wichtige Informationen für den Einsatz des Medikamentes in der täglichen Praxis, betonte Prof. Dr. Axel Merseburger (Lübeck) die Bedeutung der neuen Daten in seinem Vortrag in Hamburg. *Red. ◀*

Quelle: DGU-Lunchsymposium, am 20.09.2019 in Hamburg. Veranstalter: Roche Pharma AG

Fresenius Kabi

Einmalkatheter für den Intermittierenden Selbstkatheterismus

Für Betroffene mit Blasenentleerungsstörungen z.B. aufgrund neurogener Störungen ist der intermittierende Selbstkatheterismus (ISK) eine therapeutische Maßnahme, mit der Patienten ein Stück Selbstbestimmung erlangen können. Die hydrophil beschichteten sanabelle U510 Einmalkatheter der Firma Fresenius Kabi ermöglichen eine unkomplizierte und besonders sanfte Anwendung mit optimaler Gleitfähigkeit. Um Harnröhrenverletzungen zu vermeiden, sind deren Kathetereaugen mithilfe von Ultraschallpolierung sorgfältig abgerundet worden. Je nach Bedarf können sie mit klassischer Nelaton- oder flexibler PRO-Spitze verordnet werden. Letztere ermöglicht ein noch schonenderes Einführen bei urethralen Passa-

gestörungen wie nicht narbigen Harnröhrenverengungen oder spastischem Beckenboden. Die sanabelle U510 Einmalkatheter besitzen eine feine und gleichmäßige hydrophile Beschichtung, die durch Knicken und Drücken des integrierten Wassersachets aktiviert wird. Da sich das Sachet berührungsfrei durch die geschlossene Verpackung hindurch öffnen lässt, bleibt der Einmalkatheter bis unmittelbar vor der Anwendung steril.

Das Unternehmen unterstützt Betroffene mit fachlicher Beratung bei der Koordination der außerklinischen Versorgung, beim Rezeptmanagement und bei der Abwicklung mit den Kostenträgern. *Red.* ◀

Weitere Informationen unter www.erleichterdurchs-leben.de



Liebe Leser!

urologen.info wünscht Ihnen

ein frohes Fest

und ein glückliches neues Jahr!

urologen.info

17. Jahrgang 2019

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
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 Mediadata vom 01.01.2019

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