

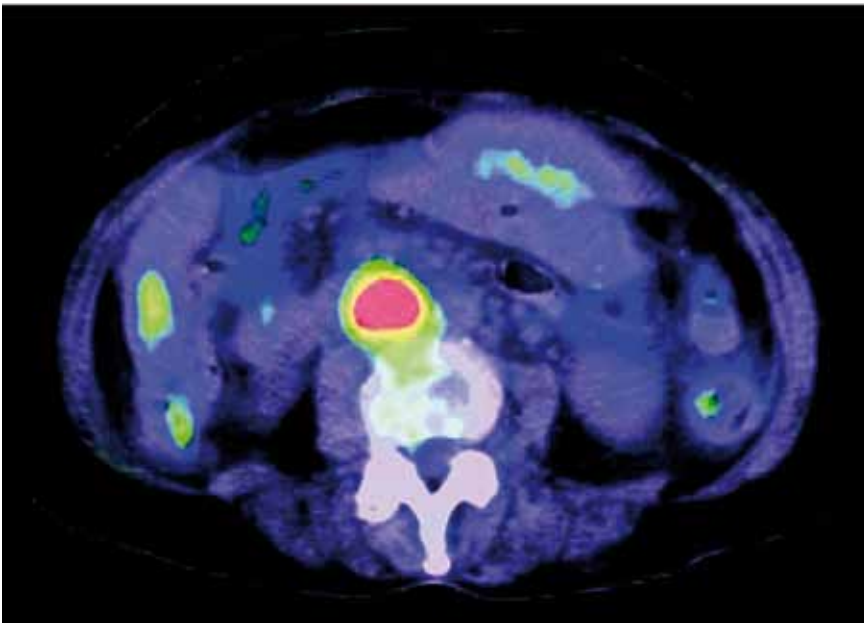
## Hodentumoren

# Ergebnisse nach primärer RLA

Keimzelltumoren des Hodens stellen in der Altersgruppe der 15- bis 35-jährigen die häufigsten Malignome dar. Dabei sind durch ein ausgefeiltes klinisches Staging und hochwirksame Chemotherapieregimes über die letzten 3 Jahrzehnte die Überlebensraten deutlich gestiegen. Weiterhin ist die retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) in vielen Fällen Bestandteil der multimodalen Therapie. Die Ergebnisse nach der RLA hat nun eine Arbeit aus dem Sloan Kettering Center untersucht.

Urology 2013; 82: 1341–1347

## mit Kommentar



FDG-PET eines 34-jährigen Patienten mit retroperitonealer Lymphknotenmetastase (Bild: Eiers et al. Radiologie up2date 2010; 10: 75–88).

Bei Patienten mit einem Keimzelltumor des Hodens im klinischen Stadium IIa/b und primärer RLA sind die Ergebnisse tendenziell schlechter, wenn eine größere Zahl positiver Lymphknoten vorhanden ist, die Metastasen einen größeren Teil des Lymphknotens erfasst haben und wenn es zu einer extranodalen Tumorausbreitung gekommen ist. Keiner dieser Faktoren weist jedoch eine signifikante Assoziation auf.

Zu diesem Ergebnis kommen Hikmat Al-Ahmadi und Kollegen, die für den Zeitraum von 1989–2002 die Daten von zunächst 453 Patienten mit einem Tumor im

klinischen Stadium I bis IIB retrospektiv ausgewertet haben. Bei allen erfolgt eine primäre RLA, bei 183 von ihnen fand die histologische Aufarbeitung der Lymphknoten ein pathologisches Stadium II.

Die Wissenschaftler begutachteten in dieser Gruppe nun erneut die pathologischen Befunde und dokumentierten u. a. Anzahl und Lokalisation der positiven Lymphknoten, Histologie des Tumors, Ausmaß der Lymphknotenmetastasen, Vorhandensein einer Tumornekrose sowie das Vorhandensein einer extranodalen Ausdehnung, definiert als Durchbruch der Lymphknotenkapsel. Diese Tumorcharak-

teristika wurden zum Outcome in Beziehung gesetzt.

Ein embryonales Karzinom war die vorherrschende Histologie, entweder als alleiniger (n=99; 54%) oder als vorherrschender Tumortyp (n=142, 78%). Die Anzahl positiver Lymphknoten lag zwischen 1 und 40, entnommen worden waren im Median 28 (2–80) Lymphknoten pro Patient. Eine extranodale Ausbreitung fand sich bei zwei Drittel der Patienten (n=120; 66%). Nach der RLA hatten 93 Patienten eine adjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen Cisplatin-Etoposid erhalten, bei 90 Patienten war darauf verzichtet worden.

Aus der weiteren Auswertung wurden 17 der 90 Patienten, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, ausgeschlossen. Bei ihnen fanden sich bereits vor der RLA erhöhte Tumormarker – ein bekannter negativer prognostischer Faktor. Bei 19 der verbleibenden 73 Patienten dieser Gruppe (26%) kam es in der Folge zu einem retroperitonealen Rezidiv bzw. zu Fernmetastasen (in der Gruppe mit Chemotherapie bei nur einem Patienten).

Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv stieg mit der Zahl positiver Lymphknoten, dem Ausmaß des Tumorbefalls in den Lymphknoten und bei Vorliegen eines Kapseldurchbruchs. Für alle diese Zusammenhänge fand sich jedoch nur ein Trend, die statistische Signifikanz wurde in allen Fällen verfehlt (jeweils  $p > 0,2$ ). Für die Histologie „embryonales Karzinom“ und für das Vorliegen von nekrotischen Tumoranteilen in den Lymphknoten fand sich kein Zusammenhang mit der Rezidivwahrscheinlichkeit.

## Fazit

Eine größere Zahl positiver retroperitonealer Lymphknoten, ein höheres Ausmaß des Tumorbefalls und eine extranodale Tumorausbreitung scheint bei Patienten mit Keimzelltumor des Hodens im Stadium II, die nach der RLA keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, mit einer höheren Rezidivrate einherzugehen. Wegen der absolut geringen Zahl der Ereignisse lassen sich jedoch keine robusten Folgerungen ableiten, so die Autoren. Für definitive Schlüsse muss eine größere Kohorte untersucht werden.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

## Revival der primären RLA?



Prof. Susanne Krege ist Chefarztin der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Alexianerkrankenhaus Maria Hilf GmbH, Krefeld

## Aktuelle Therapie des Nichtseminoms CSI/IIA/B

Die primäre RLA im klinischen Stadium I (CS I) und bei geringer retroperitonealer Metastasierung (CS IIA/B), wie sie über viele Jahrzehnte üblich war, wurde durch ein risikoadaptiertes Vorgehen im CS I (Surveillance bei fehlender vaskulärer Invasion/VI- und 1–2xPEB bei VI+) sowie die primäre Chemotherapie mit 3 Kursen PEB im CS IIA/B abgelöst. Auch die 20–30% Rezidive unter Surveillance im CS I erhalten 3xPEB. In den letzten Jahren rückt nun zunehmend die Langzeittoxizität der verschiedenen Therapieoptionen in den Vordergrund, wobei gerade bei der Polychemotherapie das metabolische Syndrom und hier besonders kardiovaskuläre Ereignisse zu nennen sind [1]. Betrachtet man demgegenüber die retroperitoneale Lymphadenektomie, ist als mögliche Langzeittoxizität nur die retrograde Ejakulation zu nennen, die bei nervschonendem Vorgehen auf 10–20% gesenkt werden kann. Daher stellt sich die Frage, ob die primäre RLA nicht doch eine sinnvolle Option für die niedrigen Stadien beim Nichtseminom darstellt.

Basierend auf der Arbeit von Williams et al. [2] kommt es aber bei 50% der Patienten mit einem pathologischen Stadium II bei Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie mit 2xPEB zu einem Rezidiv. Somit ist auch dieses Vorgehen mit einer höheren Langzeittoxizität behaftet.

Entscheidend wäre daher, die Patienten zu selektionieren, die nach alleiniger OP nicht rezidivieren.

## Fehlende Signifikanz bei Korrelation von Histologie und Rezidivrate nach alleiniger OP

Dies versucht die vorliegende Arbeit. Von den 183 Patienten mit einem PSII erhielt

ten die mit größeren Befunden (pN2/3) eine adjuvante Chemotherapie (n=93). Hier kam es im Verlauf zu einem Rezidiv. Von den 90 Patienten mit Befunden geringerer Größe (pN1) wurden 17 Patienten bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da vor der RLA noch eine Tumormarkererhöhung bestand, was bekanntermaßen ein prognostisch ungünstiger Faktor ist. Die übrigen 73 Patienten erhielten keine adjuvante Therapie. Für diese letztgenannte Gruppe wurde das bei der RLA gewonnene Gewebe detailliert charakterisiert und mit dem Auftreten eines Rezidivs korreliert. Für keinen der untersuchten Faktoren ließ sich eine signifikante Korrelation nachweisen. Allerdings erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv, je höher der Anteil positiver Lymphknoten war, je größer sie waren und je höher der Anteil an extranodaler Ausbreitung war.

## Geringe Rezidivrate nach alleiniger OP im Stadium IIA

Bei einem medianen Follow-up von 5 Jahren traten 19 Rezidive (26%) nach alleiniger RLA auf. Davon fanden sich allerdings 11 Rezidive (15%) im Retroperitoneum, in einem Fall kombiniert mit Lungenfiliae. Diese Tatsache lässt an der Qualität der RLA zweifeln. In einer Multicenterstudie der Interdisziplinären Deutschen Hodentumorgruppe zur Therapie des Nichtseminoms CSI erfolgte in einem Arm die primäre RLA. Die Rezidivrate betrug 7,5% [3]. Auch die Daten zur Residualtumorresektion nach stattgehabter Chemotherapie zeigen eine retroperitoneale Rezidivrate von nur 3–4% [4].

Betrachtet man nun nur die Rezidive außerhalb des Retroperitoneums (n=9, 12%), so ist dies – verglichen mit 50% für den Beobachtungsarm (2%! alleinig im Retroperitoneum) in der Arbeit von Williams et al., in der alle Patienten im PSII, also auch die mit größeren Befunden, zwischen Beobachtung und adjuvanter Chemotherapie randomisiert wurden – ein sehr gutes Ergebnis.

## Fazit

Die Arbeit zeigt, dass im klinischen Stadium IIA die alleinige primäre RLA eine Alternative zu 3 Kursen PEB sein kann. Dies setzt eine konsensusbasiert durchgeführte Operation voraus. Ergibt sich intraoperativ ein Upgrading des Stadiums in ein PSIIB, sollte eine adjuvante Chemotherapie ergänzt werden. Entscheidend für die Wahl des Vorgehens ist tatsächlich nur die

Größe des Befunds bzw. die Anzahl der positiven Lymphknoten, andere histologische Parameter sind nicht richtungsweisend.

Prof. Susanne Krege, Krefeld

## Literatur

- 1 Haugnes HS, Wethal T, Aass N et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4649–4657
- 2 Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH et al. N Engl J Med 1987; 317: 1433–1438
- 3 Albers P, Siener R, Krege S et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2966–2972
- 4 Hartmann M, Krege S, Souchon R et al. Urologie A 2011; 50: 830–835

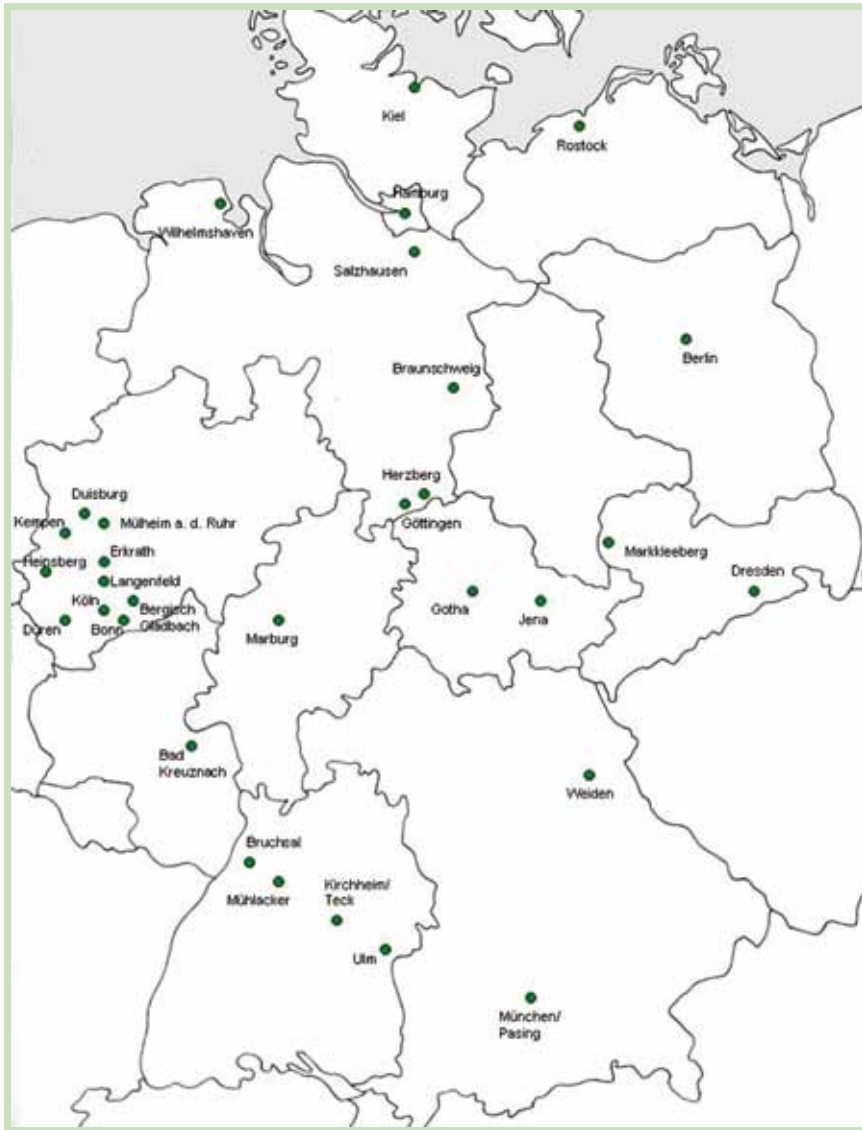
## Harnblasenkarzinom

## Studienteilnehmer gesucht!

Die intravesikale BCG-Instillation ist eine akzeptierte Strategie zur Rezidivprophylaxe beim nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Das am weitesten verbreitete Behandlungsschema ist ein wöchentlicher Induktionszyklus in den Wochen 1–6 sowie eine sog. Maintenance-Therapie (Wochen 1, 2, 3) nach 3, 6 und 12 Monaten. Es ist unbekannt, wie viele Instillationen für eine nachhaltige antitumoröse Immunstimulation erforderlich sind. Wissenschaftliche Untersuchungen legen die Hypothese nahe, dass nach einer initialen Sensitivierung gegenüber BCG-Antigenen die Zahl der Instillationen für eine adäquate Immunantwort mit vergleichbarer klinischer Effektivität reduziert werden kann. Dies würde potenziell die nicht unerheblichen Nebenwirkungen sowie die Kosten reduzieren.

Deshalb ist es das Ziel der NIMBUS-Studie (AB 37/10 der AUO) zu zeigen, dass ein Schema mit reduzierter Anzahl der BCG-Instillationen gegenüber dem Standard-Regime beim nicht muskelinvasiven High-Risk-Urothelkarzinom der Blase nicht unterlegen ist. Der primäre Studienendpunkt ist die Zeit bis zum ersten Rezidiv. Sekundäre Endpunkte sind Anzahl und Differenzierungsgrad der Tumorzidive, die Rate an Progression zu einem höheren Tumorstadium (T2a oder höher) und die Sicherheit, insbesondere das Auftreten von behandlungsassoziierten Toxizitäten > Grad 2.

Insgesamt sollen 1000 Patienten mit High-Grade-Urothelkarzinomen mit Stadium



**Abb.1** An der NIMBUS-Studie teilnehmende Studienzentren.

Ta-T1 mit oder ohne begleitendes Carcinoma in situ, die bisher keine intravesikale BCG-Instillation erhalten haben, in europäischen Studienzentren rekrutiert werden. Die Studie startete in Deutschland im Dezember 2013 unter Leitung von Prof. Grimm, Universitätsklinikum Jena, und wird in Deutschland in 33 Zentren angeboten (Abb. 1). Die Zentren freuen sich über Zuweisungen von geeigneten Patienten. Bitte prüfen Sie zuvor anhand der Ein- und Ausschlusskriterien, ob Ihre Patienten für die Studie infrage kommen könnten:

### Einschlusskriterien

- ▶ Vorliegen eines hochgradigen (Ta-T1) Urothelkarzinom der Harnblase mit oder ohne CIS

- ▶ es können primäre oder rezidivierende Tumoren sein
- ▶ es können einzelne oder mehrere Tumoren sein
- ▶ die Re-TUR, welche eine tiefe Resektion oder eine kalte Biopsie der ersten Tumorkomplexion einschließen muss (tief genug um Muskelgewebe zu entnehmen), sollte 4–6 Wochen nach der ersten Resektion durchgeführt werden
- ▶ alle nachgewiesenen Tumoren müssen komplett reseziert sein
- ▶ Vor der BCG-Induktion sollte eine Randbiopsie bestimmter Bereiche der Blase in der Erst- oder Re-TUR erfolgen.
- ▶ Eine frühe (innerhalb von 6 Stunden der Resektion) postoperative Einzeldosis-Chemotherapie ist nach der ersten

Resektion erlaubt. Diese sollte jedoch nicht nach der Re-TUR gegeben werden, wenn der Patient für die Studie vorgesehen ist.

- ▶ Vorherige intravesikale Multi-Instillations-Chemotherapie ist erlaubt, wenn die letzte Instillation 3 Monate vor der Randomisierung in die Studie beendet ist
- ▶ Unterzeichnete und datierte Einwilligungserklärung

### Ausschlusskriterien

- ▶ Jegliche vorherige intravesikale BCG Therapie
- ▶ Vorliegen nur eines CIS
- ▶ Vorhandensein eines histopathologisch nachgewiesenen muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Blase anhand der Proben der Erst- oder Re-TUR
- ▶ Patienten mit nicht kompletten Resektionen der nachgewiesenen Tumoren
- ▶ Das Fehlen von Muskelgewebe in den Re-TUR Probe(n)
- ▶ Vorliegen von Tumoren der oberen Harnwege
- ▶ Vorliegen eines anderen histologischen Typs des resezierten Tumors außer einem Urothelkarzinom bei der Erst- oder Zweitresektion
- ▶ Vorhandensein einer anderen Tumorerkrankung außer einem Basalzellkarzinom der Haut
- ▶ Schwangerschaft oder Stillzeit
- ▶ Vorliegen von aktiver Tuberkulose, jeglicher Form einer Immunschwäche (z. B. HIV-positive Serologie, Transplantatempfänger) und / oder andere Kontraindikationen der BCG-Therapie
- ▶ Patienten mit einem WHO-Performance-Score von > 2 oder ASA-Klasse 4–5
- ▶ Patienten, die in den letzten 3 Monaten systemische Zytostatika erhalten haben
- ▶ Patienten, die älter als 80 Jahre sind
- ▶ Patienten mit unkontrollierbarem Harnwegsinfekt
- ▶ Patienten mit Leukozyten < 3,0 x 10<sup>9</sup>/l oder einer Thrombozytenzahl < 100 x 10<sup>9</sup>/l bei Studienbeginn
- ▶ Nieren- und Leberfunktionswerte, die mehr als 2-mal höher sind als der obere Normalwert des lokalen Labors

Für nähere Informationen wenden Sie sich bitte an Frau Rexer (AUO@MeckEvidance.de).

Nach einer Pressemitteilung (AUO)

## Prostatakarzinom

# Erhöht Östrogengabe das kardiovaskuläre Risiko?

Der Androgenentzug bei hormonsensitivem Prostatakarzinom erfolgt derzeit v. a. mit LHRH-Analoga. Diese Substanzen sind aber nicht unproblematisch: Es kommt gehäuft zu Osteoporose und das Diabetesrisiko ist erhöht. Eine Alternative könnten Östrogene sein, und zwar transdermal verabreicht. So wird der First-Pass-Effekt der Östrogene in der Leber verhindert, der zu dem erhöhten Thromboembolierisiko der Östrogene beiträgt. Erste Daten dazu legt nun eine britische Gruppe vor.

Lancet Oncol 2013; 14: 306–316

## mit Kommentar

Die Verabreichung von Östrogenen über ein transdermales therapeutisches System („Pflaster“) kann die Testosteronsynthese bei Männern mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom wirksam vermindern und erhöht die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber der Standardbehandlung mit LHRH-Analoga nicht wesentlich. Das ist die Schlussfolgerung aus der offenen, randomisierten Phase-II-Studie PATCH (Prostate Adenocarcinoma: TransCutaneous Hormones versus luteinising hormone-releasing hormone agonists), in der zwischen April 2006 und April 2010 zunächst insgesamt 254 Patienten in 27 britischen Zentren behandelt worden waren. Die Männer erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1

- ▶ Östrogen-Pflaster (100 µg/24h; n = 169)
- ▶ LHRH-Agonisten (Auswahl entsprechend dem Standard im jeweiligen Zentrum; n = 85)

Wenn Testosteronkonzentrationen von 1,7 mmol/l oder darunter (entsprechend den Zielwerten für eine chemische Kastration) erreicht waren, wurde die Östrogendosis auf 75 µg/24h vermindert. Bei Progression der Erkrankung unter der Be-

handlung konnte die Therapie umgesetzt werden, einschließlich eines Crossovers in den andern Therapiearm.

Der primäre Endpunkt waren kardiovaskuläre Morbidität mit Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, neurologischen Ausfällen bzw. Hinweisen auf einen ischämischen Schlaganfall, sonstige arterielle Thrombosen, venöse Thrombose/Lungenembolien oder Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Sekundäre Endpunkte umfassten u. a. metabolische Veränderungen wie das Lipidprofil und die Blutzuckerkonzentration.

Nach 3 Monaten wiesen 70 von 79 Patienten unter LHRH-Analoga (93%) und 111 von 121 (92%) unter Östrogenpflastern ausreichend niedrige Testosteronkonzentrationen auf. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten war es zu 24 kardiovaskulären Ereignissen gekommen:

- ▶ 6 Ereignisse traten bei 6 Männern der ursprünglich einem LHRH-Analoga zugewiesenen Gruppe auf (7,1%).
- ▶ Und 18 Ereignisse fanden sich bei 17 Männern (10,1%) der ursprünglich Östrogenpflastern zugewiesenen Gruppe, die Hälfte davon allerdings erst mehr als 30 Tage (in 4 Fällen mehr als 12 Monate) nach Wechsel in den anderen Therapiearm.

Über 12 Monate hatte in der LHRH-Analoga-Gruppe die Nüchtern-Blutzuckerkonzentration im Mittel um 0,33 mmol/l (5,5%) zugenommen, in der Östrogen-

gruppe fand sich eine Abnahme um 0,16 mmol/l (2,4%). Beim Nüchtern-Gesamtcholesterin fanden sich ähnliche Verhältnisse: eine Zunahme um 0,2 mmol/l unter LHRH-Analoga (4,1%) und eine Abnahme um 0,23 mmol/l unter Östrogen (3,3%). Unerwünschte Wirkungen bis Monat 6 umfassten v. a. Gynäkomastie (19% vs. 75% für LHRH-Analoga vs. Östrogen), Hitzewallungen (56% vs. 25%) und Hautirritationen (13% vs. 42%).

## Fazit

Die parenterale Gabe von Östrogen kann bei Prostatakarzinom die Testosteronkonzentration ebenso wirksam senken wie LHRH-Analoga und vermeidet dabei möglicherweise einige der negativen metabolischen Begleiterscheinungen. Insbesondere war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter den Östrogenpflastern nicht signifikant höher als in der Vergleichsgruppe und deutlich geringer als in historischen Kontrollgruppen mit oraler Östrogenverabreichung. Nach diesen Ergebnissen ist nun eine große Phase-III-Studie geplant, die dann Outcomes wie Progression und Gesamtüberlebensraten unter den beiden Regimes untersucht, ebenso wird dann die Osteoporose- bzw. Frakturhäufigkeit dokumentiert.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

## Weitere Ergebnisse abwarten

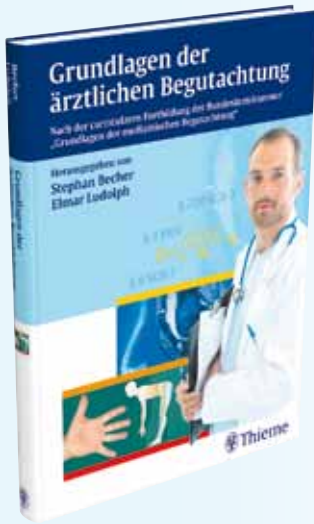
Bei der Arbeit von Langley et al. handelt es sich um eine Phase-II-Studie, die naturgemäß geringe Patientenzahlen umfasst und deren Ergebnisse nicht überbewertet werden sollten. Die Diskussion um das kardiovaskuläre Risiko ist nicht neu und aufgrund oft nicht signifikanter Ergebnisse immer noch ein streitbares Thema.

### Patientenkohorte bildet klinische Praxis nicht ab

Hintergrund der Studie ist das Vermögen von parenteral applizierten Östrogenen, das Serum-Testosteron unterhalb des Kastrationslevels zu senken ohne dabei die Östrogenspiegel zu vermindern. Hiermit ließen sich unerwünschte Wirkungen durch Östrogenmangel theoretisch vermeiden. Es ist allerdings zweifelhaft, ob sich die gezeigten Ergebnisse direkt in den



## Begutachtung leicht gemacht



Grundlagen der  
ärztlichen Begutachtung  
Becher/Ludolph  
79,99 € [D]

Einfach bestellen  
auf [www.thieme.de](http://www.thieme.de)



Dr. Christoph A.J.  
von Klot ist Funk-  
tionsoberarzt an der  
Klinik für Urologie und  
Urologische Onkologie,  
Medizinische Hoch-  
schule Hannover



Prof. Axel S. Merse-  
burger ist stellvertre-  
tender Klinikdirektor an  
der Klinik für Urologie  
und Urologische Onko-  
logie, Medizinische  
Hochschule Hannover

klinischen Alltag eingliedern lassen, zumal die Einschlusskriterien primär bereits eine ganze Reihe von Patienten ausschlossen, die bereits kardiovaskuläre und thrombembolische Ereignisse in der Vorgeschichte aufwiesen, womit die Kohorte naturgemäß nicht die klinische Praxis abbilden kann.

### Kurze Nachbeobachtungszeit

Ein möglicher Nachteil der Studie ist zudem der relativ kurze mittlere Beobachtungszeitraum von 19 Monaten. Es stellt sich die Frage, ob in diesem Zeitraum marginale Änderungen von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Cholesterolemie und Blutzucker, überhaupt zu signifikant divergenten Resultaten bezüglich der Morbidität und Mortalität führen können. Weitere Risikofaktoren dieser Art wie LDL-Cholesterin oder Triglyzeride wurden in der Studie zudem gar nicht erfasst.

Diethylstilbestrol ist in der Vergangenheit aus dem therapeutischen Armamentarium der Androgenentzugstherapie (ADT) nahezu verschwunden. Dies hauptsächlich bedingt durch das der Östrogenstherapie innewohnende höhere Risiko von thrombembolischen Ereignissen. Bei der parenteralen transdermalen Applikation wird, unter Umgehung des hepatischen Kreislaufs, von deutlich geringeren thrombembolischen Risiken ausgegangen. Gleichwohl ist jedoch bei parenteraler Östrogenisierung ein erniedrigter Anti-thrombin-III-Serumspiegel [1] sowie eine erhöhte Thromboseeignung bereits vorbeschrieben [2].

### Klare Aussagen durch Intention-to-treat-Ansatz schwierig

Auch in dieser Studie war in der Östrogen-Gruppe mit 10,1% die anteilige Zahl der kardiovaskulären Ereignisse höher als in der LHRH-Gruppe mit 7,1%. Vor- oder Nachteile der Östrogenisierung werden durch den Intention-to-treat-Ansatz der Studie stark aufgeweicht, denn zu der Gruppe der Patienten mit Östrogenisierung wurden diejenigen gezählt, die das Östrogenpflaster erhielten, aber auch diejenigen, die zu einem späteren Zeitpunkt auf ein LHRH-Analogen umgestellt wurden. Die Gruppe der LHRH-Patienten umfasste hingegen nur solche Patienten, die allein mit einem LHRH-Analogen behandelt wurden.

Sicherlich ist die Studie z.T. motiviert durch den zunehmenden Kostendruck, insbesondere der neuen vergleichsweise teuren Behandlungsoptionen bei Prostatakarzinom. Die neuen Optionen in der antiandrogenen Therapie werden in der Studie zumindest nicht getestet und auch nicht in der Diskussion erwähnt, wobei Daten hierzu durchaus vorliegen und gerade z. B. die LHRH-Antagonisten bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität jüngst untersucht wurden [3].

### Fazit

Zum jetzigen Zeitpunkt kann noch von keinem Paradigmenwechsel in der Hormontherapie des Prostatakarzinoms gesprochen werden. Die höheren kardiovaskulären Risiken der Phase II zeigen möglicherweise ein deutlicheres Risiko bei höheren Fallzahlen im längeren Follow-up. Die Praktikabilität, mehrere Östrogenpflaster in kurzem Intervall zu applizieren und diese an den Serum-Testosteronspiegel anzupassen – wie in der Studie geschehen –, ist zudem umständlicher als z. B. bei einem LHRH-Depotpräparat. Abzuwarten bleibt die geplante Erweiterung der Studie und insbesondere die Daten zur Tumorkontrolle.

Dr. Christoph A.J. von Klot,  
Prof. Axel S. Merseburger, Hannover

### Literatur

- 1 Henriksson P, Blombäck M, Eriksson A et al. Br J Urol 1990; 65: 282–285
- 2 Mikkola AK, Ruutu ML, Aro JL et al. Br J Urol 1998; 82: 63–68
- 3 Albertsen PC, Klotz L, Tombal B et al. Eur Urol 2014; 65: 565–573

## Rezidivierende Harnwegsinfekte

# Prophylaxe ohne Antibiotika

Harnwegsinfekte (HWIs) gehören zu den häufigsten Ursachen für einen Arztbesuch, und die Behandlung erfolgt im Allgemeinen mit Antibiotika. Da die HWIs häufig rezidivieren, wird in der Folge auch oft eine sekundäre Prophylaxe notwendig, meist ebenfalls mit Antibiotika. In Zeiten zunehmender Antibiotikaresistenzen bei den Erregern würde man darauf gerne verzichten, wenn es denn wirksame Alternativen gibt. Eine Metaanalyse aus den Niederlanden hat das untersucht.

J Urol 2013; 190: 1981–1989

## mit Kommentar



Cranberries als Saft oder Extrakte in Tablettenform können die Rezidivhäufigkeit vermindern (Bild: Vera Kuttelvaserova/Fotolia.com).

Die HWI-Prophylaxe mit dem oralen Immunstimulans OM-69 scheint ermutigende Ergebnisse zu erbringen, für weitere Substanzen oder Methoden mit ähnli-

chem Anspruch liegen allerdings noch keine belastbaren Daten vor. Zu diesem Ergebnis kommt die Arbeitsgruppe um Marielle Beerepoot, die eine Metaanalyse

von Studien zu einer Reihe verschiedener Präparate erstellt hat.

Aufgenommen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die bei Erwachsenen mit rezidivierenden HWIs (definiert als mind. 3 Infekte im Jahr vor Beginn der Studie) eine nicht antibiotische Prophylaxe mit Placebo oder keiner Therapie verglichen und die Häufigkeit von erneuten HWIs unter der Prophylaxe ausgewertet haben.

Die Wissenschaftler fanden 17 Studien mit insgesamt 2165 Patienten, meistens Frauen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren. Die Stichprobengröße der einzelnen Studien lag zwischen 44 und 453, die Nachbeobachtungszeit zwischen 20 Wochen und 12 Monaten. Die Definitionen eines HWI schwankten und umfassten meist entsprechende Symptome plus eine Bakteriurie. Als Cutoff-Wert für den mikrobiologisch gesicherten HWI wurden  $10^3$  bis  $10^5$  koloniebildende Einheiten/ml verwendet.

## OM-89

Die häufigsten Studien (n=4, 891 Teilnehmer) waren mit dem oral einnehmbaren Immunstimulans OM-89 durchgeführt worden. Dabei handelt es sich um einen Extrakt aus 18 verschiedenen, uropathogenen Escherichia-coli-Serotypen. Es errechnete sich eine Risk Ratio (RR) für die Entwicklung eines HWIs unter der Prophylaxe von 0,61 gegenüber Placebo, darüber hinaus waren Rezidive unter OM-89 signifikant seltener. Dabei waren unerwünschte Ereignisse insgesamt nicht häufiger als unter Placebo, in einer Studie wurde über eine allergische Reaktion berichtet.

## Vaginaler Impfstoff

Den vaginalen Impfstoff Urovac haben 3 Studien mit 220 Teilnehmerinnen untersucht, dabei fand sich eine leichte Verminderung der HWI-Rezidive, v.a. wenn eine Boosterung durchgeführt wurde (RR 0,81). Die Vakzine besteht aus 6 uropathogenen Escherichia-coli-Serotypen plus jeweils einem Stamm von Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii und Enterococcus faecalis.

## Östrogenhaltige Cremes und Cranberries

Ebenso ergab die vaginale Applikation von östrogenhaltigen Cremes einen gewissen Schutz (2 Studien, 201 Frauen; RR 0,42), aber lokale Reizerscheinungen waren häufig und traten bei bis zu 20% der Frauen auf. Cranberries als Saft oder Extrakte in Tablettenform (2 Studien, 250 Teilnehmer) verminderten die Rezidivhäufigkeit (RR 0,53), das tat auch eine Akupunkturbehandlung (2 offene Studien, 165 Teilnehmer, RR 0,48).

Die orale Östrogentherapie dagegen zeigte keinen Erfolg im Hinblick auf HWI-Rezidive, ebenso wenig die Einnahme von Lactobacillus-Präparaten.

### Fazit

OM-89 scheint unter den untersuchten die erfolgreichste nicht antibiotische HWI-Prophylaxe, meinen die Autoren. Allerdings waren einige der durchgeführten Studien vom Hersteller unterstützt worden, sodass ein Verzerrungseffekt möglich ist. Lokale Östrogencremes sind zwar wirksam, aber teilweise nicht gut verträglich. Die Vakzine, Cranberries und Akupunktur habe zwar positive Ergebnisse gezeigt, aber insgesamt gibt es dazu zu wenige Studien mit zu wenigen Teilnehmern, um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen. Es besteht, so die Autoren, ein dringender Bedarf an weiteren, methodisch guten Studien, in denen auch direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Substanzen erfolgen.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

# Interessante und nötige Alternativen



PD Dr. Winfried Vahlensieck ist Chefarzt der Fachklinik Urologie, Kurpark-Klinik, Bad Nauheim

Bei einer Inzidenz von ca. 5% und häufigen Rezidiven (rHWI, >3 Infektionen/Jahr) bei 20–30% handelt es sich bei Harnwegsinfektionen um eine Volkskrankheit [4, 5].

Meist sind prä- und postmenopausale Frauen von rHWI betroffen. Bei diesen Gruppen ist der Effekt einer antibiotischen Langzeitprophylaxe (LP) gut belegt. In der Regel sind dabei keine behebbaren prädisponierenden Faktoren zu finden. Seltener finden sich rHWI bei Patientinnen mit Harntraktanomalien, Dauerkatheter oder Immunschwäche bzw. bei Männern [Übersicht bei 4].

### Allgemeine Prophylaxemaßnahmen

Vor jeder medikamentösen Prophylaxe sollte eine ausführliche Beratung der Patienten erfolgen, die leider in der vorgelegten Arbeit nicht berücksichtigt wurde. Allerdings sind die einzelnen Prophylaxe-Empfehlungen (Details unter [http://www.urologenportal.de/nieren\\_und\\_harnwegsinfektionen.html](http://www.urologenportal.de/nieren_und_harnwegsinfektionen.html)) nur mit unzureichender Evidenz belegt.

Trotzdem waren durch alleinige Beratung in Placeboarmen verschiedener LP-Studien 14–40% der Patienten rezidivfrei (Übersicht bei [4]). In einer chinesischen Studie sank die HWI-Inzidenz nach entsprechender Beratung von 9,8% auf 1,6% [3].

### Vor- und Nachteile der antibiotischen LP

Eine niedrig dosierte Langzeitprophylaxe mit Antibiotika oder eine postkoitale Einmaldgabe (A-LP) senken als Goldstandard die Rezidivrate von rHWI um bis zu 95%. Gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie sollten die klinisch gleichwertigen Substanzen Nitrofurantoin (FUR), Trimethoprim (TRM) oder Cotrimoxazol (CTX) und wegen zuneh-

mender Resistenzen nur bei speziellen Indikationen (Allergien, mangelnde Effizienz der Standardsubstanzen) Cephalosporine (Schwangerschaft) oder Fluorchinolone eingesetzt werden [1, 4].

Unter A-LP mit FUR oder TRM treten 0–28% Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen (NW) auf. Bei gleicher Effektivität ist die NW-Rate bei CTX gegenüber TRM erhöht (Übersicht bei [4]).

Gerade bei zunehmenden Resistenzen gegenüber potenten Breitspektrumantibiotika ist die Verfügbarkeit eines Harnwegschemotherapeutikums mit breitem Wirkungsspektrum und bisher fehlender Resistenzentwicklung wie FUR für die LP von Bedeutung. Dadurch wird der Resistenzdruck gegenüber potenteren Antibiotika abgemildert, da sie nicht auch noch für die LP verwendet werden (Übersicht bei [4]).

Bei Durchbruchinfektionen unter TRM-LP fanden sich 63% resistente Stämme gegenüber TRM (nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo). Dies deutet an, dass Rezidive unter TRM-LP im Wesentlichen durch vorhandene resistente Erreger hervorgerufen werden (Übersicht bei [4]).

Insgesamt sind eher die Nebenwirkungen und nicht die zunehmenden Resistenzraten verantwortlich für die – sehr sinnvolle – Suche nach Alternativen zur antibiotischen LP.

### Vaginaler Impfstoff

Bei dem im Artikel genannten Impfstoff UroVac handelt es sich um die für die intravaginale Anwendung aufbereitete Form von StroVac® (Perison®, Solco-Urovac®), einem zur LP von rHWI zugelassenen Impfstoff, der 10<sup>9</sup> inaktivierte Erreger von 10 Stämmen aus 5 Spezies (E. coli, P. mirabilis, M. morganii, K. pneumoniae, E. faecalis) enthält. Es erfolgen 3 Injektionen in 1- bis 2-wöchentlichen Abständen in die Oberarmmuskulatur. In mehreren kontrollierten deutschsprachigen Studien sank die HWI-Rate/Patientenjahr bzw. die Rate an Durchbruchinfektionen unter Verum gegenüber Placebo um 26–93%. Die NW-Rate lag zwischen 28 und 47% (lokale Reizungen oder Immunreaktionen) (Übersicht bei [4]). Der Impfstoff wird in der EAU-Leitlinie zur LP von rHWI empfohlen (LE: 1a, GR: C) [1].

### Weitere Alternativen

Die bakterielle Adhäsion durch Fimbrien kann neben Cranberry-Anthocyanidin

wohl auch durch 2 g Mannose pro Tag reduziert werden. In einer prospektiven 3-armigen Studie war Mannose Nitrofurantoin bezüglich der Rezidivrate nicht unterlegen, wohl aber deutlich effektiver als Placebo [2].

### Fazit

Auch wenn vielfach der Stellenwert der Alternativen zur A-LP von rHWI in Vergleichsstudien geklärt werden muss und die genauen Therapiemodalitäten (Dosis, Applikationsform, Therapiedauer) noch unklar sind, ergeben sich doch insbesondere durch orale oder parenterale Immunprophylaxe, lokales Estriol und Fimbrienblockade interessante und nötige Alternativen zur A-LP von rHWI.

PD Dr. Winfried Vahlensieck,  
Bad Nauheim

### Literatur

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Cek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F (2012) Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines
2. Kranjcec B, Papes D, Altarc S. World J Urol 2014; 32: 79–84
3. Su SB, Wang JN, Lu CW et al. J Womens Health (Larchmt) 2006; 15: 870–876
4. Vahlensieck W, Bauer H-W. Med Welt 2012; 63: 185–190
5. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, et al. S-3 Leitlinie Harnwegsinfektionen Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. AWMF-Registernummer 043/044

## 66. DGU-Kongress

# Versorgung sichern trotz steigender Patientenzahlen

Dieser Urologen-Kongress geht uns alle an: Mit dem Motto „Demografischen Wandel gestalten“ rückt die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) ein zentrales gesellschaftliches Thema in den Mittelpunkt ihrer 66. Jahrestagung, das die medizinische Versorgung in Deutschland vor größte Herausforderungen stellt. Zu der weltweit drittgrößten urologischen Fachtagung werden vom 1.–4. Oktober 2014 mehr als 7000 Teilnehmer im Congress Center Düsseldorf erwartet.

Die Lage ist prekär: Mit steigendem Lebensalter der Bevölkerung wächst der medizinische Versorgungsbedarf, während gleichzeitig die Zahl der insgesamt vorhandenen Arztstunden weiter sinkt. Disziplinen wie die Urologie, die zu einem großen Teil altersassoziierte Erkrankungen behandelt, erwartet eine besonders hohe Versorgungslast. Bis zum Jahr 2025 prognostiziert das Zentralinstitut (ZI) für die Kassenärztliche Versorgung einen Mehrbedarf an Urologen v.a. in Ostdeutschland von bis zu 18% – mehr als in allen anderen Facharztgruppen. „Steigende Zahlen von Tumorerkrankungen, Harninkontinenz, erektiler Dysfunktion, Steinbildungen und gutartiger Prostatavergrößerung (BPH) werden nicht nur zu mehr Patienten in der Urologie führen, sondern auch zu einem Bedarf an intelligenten Strategien, wie wir unseren Patienten, auch unter Aspekten begrenzter ökonomischer und personeller Ressourcen medizinisch und ethisch angemessen, gerecht werden können“, sagt DGU- und Kongresspräsident Prof. Jan Fichtner. Zahlreiche der mehr als 100 Einzelveranstaltungen der DGU-Jahrestagung werden sich dem demografischen Wandel und seinen Auswirkungen in der Urologie widmen. „Konkret gehen wir bis 2020 von einer 20- bis 30-%igen Steigerung der Zahl der uroonkologischen Neuerkrankungen von Niere, Blase und Prostata aus, für die benignen Erkrankungen BPH und Inkontinenz liegen die projizierten Zahlen im gleichen Rahmen. Schon heute sind ca. 40% der Heimbewohner inkontinent, bei den bettlägerigen Heimpatienten sind es sogar 80%“, so der Chefarzt der Klinik für Urologie am Johanniter Krankenhaus Oberhausen.

Strategien für eine Urologie unter demografischem Wandel will die DGU, gemeinsam mit dem Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BDU), unabhängig von der Politik pro-aktiv entwickeln. Fichtner: „Es gilt, den steigenden Patientenzahlen durch eine langfristige Gesamtstrategie zu begegnen – beginnend mit der Prävention, die wir seit 2011 fördern, der Stärkung der Eigenverantwortung und Solidarität, einer altersgerechten Indikationsstellung operativer und medikamentöser Maßnahmen sowie einer engen Vernetzung ambulanter und stationärer Therapien mit optimalem Entlassungsmanagement. Indikationen zu Katheterversorgungen bei Heimbewohnerinnen und Heimbewohnern etwa müssen eng gestellt und urologisch überprüft werden, um weitere Immobilisierungen der Menschen zu minimieren.“

Auf dem 66. DGU-Kongress, der traditionell praxisrelevante Fortbildung auf höchstem Niveau und den Austausch klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Forschung in allen Kerngebieten der Urologie umfasst, werden deshalb auch vermeintliche Randthemen wie Palliativmedizin, Sexualität im Alter, geriatrische Urologie und Supportivmedizin diskutiert. In bewährter Form finden im Rahmen der Jahrestagung ein Pflegekongress für die urologischen Assistenz- und Pflegeberufe sowie ein berufspolitisches Forum von DGU und BDU statt. Auf der begleitenden Industrieausstellung werden rund 180 Unternehmen vertreten sein. Die Nachwuchsförderung für urologische Assistenzärzte wird in Düsseldorf ebenso wie das Schülerprojekt „Werde Urologe/Urologin für einen Tag“ fortgesetzt. Auf dem obligatorischen Patientenforum stehen die Urologen einer breiten Öffentlichkeit Rede und Antwort zu Fragen der Sexualität im Alter. Der sog. Kongresslauf dient bereits zum 3. Mal einem guten Zweck und wird die urologische Versorgung in Ghana unterstützen. Das komplette Programm ist ab dem 1. Juli auf der Kongress-App „DGU 2014“ verfügbar und wird mittels neuer Medien und Veranstaltungen mit TED- und iPad-Formaten deutlich verjüngt und interaktiv präsentiert. Mehr Nachhaltigkeit, u.a. dank papierloser Registrierung, Kongress-Taschen aus Recycling-Material und der Weitergabe überschüssiger Lebensmittel an die Düsseldorfer Tafel, steht ebenfalls neu auf der Agenda des DGU-Kongresses.

Nach einer Pressemitteilung (DGU)



**Der offizielle  
Online-Shop**

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

 Thieme



## Urolithiasis

# Plättchenhemmer vor Ureterskopie absetzen?

Viele Patienten nehmen zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen Acetylsalicylsäure, Thienopyridine bzw. Kombinationen ein. Ein Absetzen der Medikamente kann mit einem deutlich erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse verbunden sein. Trotzdem wird die Notwendigkeit vor operativen Eingriffen diskutiert. Ob die Gerinnungshemmertherapie bei einer Ureterskopie zur Laser-Lithotripsie von Harnsteinen unterbrochen werden muss, hat eine Gruppe aus den USA untersucht.

Urology 2013; 82: 773–779

## mit Kommentar

Die Fortsetzung einer Gerinnungshemmertherapie führt bei Patienten, die sich einer elektiven Ureterskopie und Laser-Lithotripsie wegen einer Urolithiasis unterziehen, nicht zu einer erhöhten Blutungsrate. Zu diesem Schluss kommen Nicholas Toepfer und seine Kollegen, die insgesamt 646 Patienten in ihre retrospektive Studie aufgenommen haben. Alle Studienteilnehmer wurden zwischen Juli 2005 und Oktober 2010 mit einer Ureterskopie plus Holmium:YAG-Laser-Lithotripsie behandelt. Dabei nahmen

- ▶ 137 Patienten Acetylsalicylsäure (ASS) ein,
- ▶ 17 Patienten Clopidogrel (13 von ihnen zusätzlich ASS)

- ▶ 22 Patienten Warfarin (11 von ihnen zusätzlich ASS).

Diese insgesamt 176 Patienten bildeten die Studiengruppe. Die restlichen 470 Patienten ohne entsprechende Medikation bzw. mit Absetzen einer solchen Medikation mind. 5 Tage vor dem Eingriff (n = 14) stellten die Kontrollgruppe dar.

Beurteilt wurden die Komplikationen in den beiden Gruppen, darunter die Notwendigkeit für einen Zweiteingriff wegen blutungsbedingt schlechter Sicht, Bildung therapiebedürftiger Blutgerinnsel in den ableitenden Harnwegen, Harnwegsinfektionen, nicht beherrschbare Schmerzen und kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie) sowie Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention.

## Komplikationen bei fortgesetzter Einnahme nicht häufiger

Perioperative Komplikation waren insgesamt selten, und ihre Häufigkeit unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Zur Bildung von größeren Blutgerinnseln kam es bei 2 Patienten der Kontrollgruppe und bei einem Patienten unter ASS. Intra- oder postoperative Bluttransfusionen waren in keinem Fall erforderlich, und kein Patient der Gruppe mit fortgesetzter antithrombotischer Therapie musste innerhalb von 30 Tagen wegen einer schweren Blutung in die Klinik ein-

gewiesen werden. Eine ungeplante Zweit-Ureterskopie war notwendig bei 34 (7,2%) Patienten der Kontrollgruppe, bei 11 (8,0%) Patienten unter ASS und bei einem Patienten (5,9%) unter Clopidogrel. Zwei Patienten starben im perioperativen Verlauf, beide gehörten der Kontrollgruppe an. Die Todesursache war in einem Fall ein Myokardinfarkt, im anderen Fall eine Urosepsis.

## Fazit

Zumindest für die Laser-Lithotripsie bei Ureterskopie ist das Absetzen einer gerinnungshemmenden Therapie nicht erforderlich, meinen die Autoren. Eine prospektive, randomisierte Studie (im Hinblick auf Stoppen oder Fortführen der Therapie) wäre notwendig, um weitere Klarheit zu bringen. Derzeit ist jedenfalls das undifferenzierte Absetzen der betreffenden Medikamente nicht sinnvoll, in Anbetracht der Tatsache, dass in diesen Fällen ein „prothrombotischer Rebound“ mit erhöhten kardiovaskulären Komplikationsraten und Todesfällen beschrieben ist. In Zweifelsfällen sollte der Untersucher den behandelnden Kardiologen des Patienten zu Rate ziehen.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

## Es muss nicht immer prospektiv sein



Prof. Gerd Lümmen ist Chefarzt der Urologischen Abteilung am St.-Josef-Hospital, Troisdorf

Die Anzahl an Patienten, die wegen einer Thrombose oder einer kardiovaskulären Erkrankung antikoagulative Medikamente einnehmen, steigt kontinuierlich. Das vorübergehende Absetzen der antikoagulativen Medikation kann zur Steigerung kardialer Komplikationen führen, insbesondere bei Patienten nach Stenteinlage in die Koronargefäße. Das perioperative Absetzen von Aspirin führt in 10% der Fäl-



Multiple Harnblaseninfektsteine am Blasenboden. Im Vordergrund sieht man eine Holmium-laserfaser zur Desintegration (Bild: Liske P, Lahme S. Urolithiasis. In: Wille S, Heidenreich A, Hrsg. Atlas der diagnostischen Endourologie. Stuttgart: Thieme; 2009).

le zu einem akuten kardiovaskulären Ereignis [1].

Die Nephrolithiasis ist die häufigste Stoffwechselerkrankung in der Urologie. Von den 3 Therapieverfahren der Wahl sind die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) und die perkutane Nephrolithotomaxie (PNL) unter einer antikoagulativen Therapie kontraindiziert. Das minimalinvasivste Verfahren stellt die Ureterorenoskopie (URS) dar, und die Autoren versuchen mit ihrer Studie, die Frage der Sicherheit und Machbarkeit einer URS unter antikoagulativer Therapie im Vergleich zur unbeeinflussten Gerinnung zu beantworten. Wegen der Häufigkeit der klinischen Situation, ist die Beantwortung dieser Frage für den Urologen von großem Interesse.

### Stärken und Schwächen der Studie

Zu den Stärken der Studie zählt die Anzahl der behandelten Patienten von insgesamt 646 Patienten. Davon erhielten 470 Patienten als Kontrollgruppe keine perioperative antikoagulative Therapie. Von den 176 Patienten unter antikoagulativer Therapie war der überwiegende Anteil unter einer Aspirin-Monotherapie, aber auch 24 Patienten unter einer Doppeltherapie mit Aspirin plus Warfarin oder Clopidrogel. Diese Verteilung entspricht dem klinischen Alltag und kann somit auch als Stärke der Arbeit hervorgehoben werden. Eine weitere Stärke der Arbeit ist darin zu sehen, dass die Patienten von nur 2 Operateuren über den Zeitraum von 5 Jahren operiert worden sind, dies entspricht 129 Operationen pro Jahr oder 65 Operationen pro Operateur und Jahr. Dies ist eine ernstzunehmende Frequenz und die Therapieergebnisse belegen die Expertise der Operateure.

Eine Schwäche der Arbeit ist ihr retrospektiver Ansatz. Aus anderen klinischen Situationen ist belegt, dass eine retrospektive Analyse der Daten zu einem Bias der Ergebnisse führen kann. Aus diesem Grund fordern die Autoren am Ende ihrer Arbeit auch die Durchführung einer prospektiven, randomisierten Studie zur definitiven Klärung dieser Fragestellung. Dieser häufig in Publikationen zu findende Satz erscheint mir wie ein bedingter Reflex. Muss wirklich jede klinische Fragestellung im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie letztendlich beantwortet werden? Oder reichen nicht auch derart gut durchgeführte retrospektive Untersuchungen in Kombination mit

anderen prospektiven, randomisierten Studien zu vergleichbaren oder schwereren Operationen zur Beantwortung der Frage aus – zuzüglich der klinischen Erfahrung?

### Bisherige Datenlage

Wie oben erwähnt, existiert derzeit keine prospektive, randomisierte Studie zu diesem Thema, die höherwertig wäre. Die vergleichbar aktuellste Studie stammt aus dem Jahr 2008. In der Untersuchung aus Cleveland wurden retrospektiv im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse die peri- und postoperativen Ereignisse von 37 Patienten mit antikoagulativer Therapie (ASS, Clopidrogel, Warfarin) denen eines Kollektivs mit vergleichbaren Parametern gegenübergestellt [2]. Bei allen Patienten erfolgte eine Holmium:YAG-Laser-Lithotripsie mittels flexibler URS bei 10 Watt, sowohl im Ureter als auch im Nierenhohlraum. Die Visualisierung war in beiden Gruppen gleich und wurde nicht – wie vielleicht zu erwarten gewesen wäre – durch die antikoagulative Therapie verschlechtert. Der mediane postoperative Blutverlust war in der Behandlungsgruppe zwar signifikant größer, lag jedoch absolut gesehen mit einem Wert von 0,6 im Vergleich zu 0,2 mg/dl in einem klinisch irrelevanten Bereich. Kein Unterschied fand sich im Hinblick auf die erzielten Steinfreiheitsraten oder die peri- und postoperativen Komplikationswahrscheinlichkeiten.

### Fazit

Bei Patienten mit Nephrolithiasis, bei denen eine antikoagulative Therapie nicht unterbrochen werden kann, ist die Behandlung der Wahl die ureterorenoskopische Steinextraktion ohne Qualitätsverlust.

*Prof. Gerd Lümmen, Troisdorf*

### Literatur

- 1 Burger W, Chemnitiu JM, Kneissl GD et al. J Intern Med 2005; 257: 399–414
- 2 Turna B, Stein RJ, Smaldone MC et al. J Urol 2008; 179: 1415–1419

## Ihre Fachbücher...



## ...jetzt auch für



PC



Laptop



Smartphone



Tablet



Reader

Viele Bücher gibt es jetzt auch als **E-Book**, sowohl als PDF wie auch als ePub.

Informieren Sie sich einfach unter

[www.thieme.de/shop](http://www.thieme.de/shop)

 **Thieme**

## Prostatakarzinom

# Androgenentzug: intermittierend oder kontinuierlich?

Beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom ist die antiandrogene Therapie Standard. Allerdings spricht nach wenigen Jahren in den meisten Fällen der Tumor nicht mehr darauf an. Es gibt tierexperimentelle Hinweise, dass sich diese Resistenz möglicherweise langsamer oder gar nicht entwickelt, wenn der Androgenentzug in Intervallen erfolgt. Ob das in der Klinik funktioniert und entsprechende positive Ergebnisse bringt, hat nun eine internationale Arbeitsgruppe untersucht.

N Engl J Med 2013; 368: 1314–1325

## mit Kommentar

Der intermittierende Androgenentzug könnte bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom der kontinuierlichen Therapie gleichwertig sein – er könnte aber auch zu einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit führen. Zu diesem eher uneindeutigen Ergebnis kommen die Mediziner um Maha Hussain, die zunächst insgesamt 3040 Patienten in ihre prospektive, multizentrische Studie aufgenommen hatten. Bei allen Studienteilnehmern lag ein gesichertes, hormonabhängiges Prostatakarzinom mit radiologischen Anzeichen für eine Metastasierung und einer Konzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA) von mindestens 5 ng/ml vor.

Zunächst wurden alle Patienten über 7 Monate mit einer Induktionstherapie behandelt, bestehend aus dem LHRH-Agonisten Goserelin und dem Antiandrogen Bicalutamid. Die PSA-Konzentration wurde darunter in den Monaten 1, 4, 6 und 7 bestimmt. Bei stabilen Werten von 4,0 ng/ml oder weniger in Monat 6 und 7 konnten Patienten für den zweiten Teil der Studie randomisiert werden. Dabei erfolgte

- ▶ die kontinuierliche Fortsetzung der Induktionstherapie (n=765) oder
- ▶ eine Therapieunterbrechung mit monatlicher Messung der PSA-Konzentration und Wiederaufnahme der anfänglichen Therapie nur bei einem Anstieg auf 20 ng/ml (oder auf den Ausgangswert, falls der unter 20 ng/ml gelegen hatte; n=770).

Fiel der PSA-Wert darunter nach 7 Monaten erneut unter 4 ng/ml, wurde die Therapie wieder ausgesetzt, ansonsten fortgeführt.

Beurteilt wurde, ob der intermittierende Androgenentzug der kontinuierlichen Therapie gleichwertig war, dafür wurde eine Grenze von maximal 20% festgelegt, um die sich die mediane Überlebenszeit unterscheiden durfte. Als sekundärer Endpunkt wurde in den Monaten 3, 9 und 15 nach der Randomisierung die Lebensqualität in 5 Bereichen erfragt:

- ▶ erektile Dysfunktion,
- ▶ Libido,
- ▶ allgemeine Vitalität,
- ▶ psychische Gesundheit und
- ▶ körperliche Funktionsfähigkeit.

## Trend: mehr Todesfälle bei intermittierender Therapie

Die Auswertung ergab nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,8 Jahren eine mediane Überlebenszeit von 5,8 Jahren in der Gruppe mit kontinuierlichem Androgenentzug und von 5,1 Jahren in der Gruppe mit intermittierendem Androgenentzug, entsprechend einer Hazard Ratio (HR) von 1,10 für Tod bei intermittierender Therapie (90%-Konfidenzintervall 0,99–1,23). Die gleiche Tendenz fand sich bei Subgruppenanalysen, die nur Patienten mit geringer bzw. mit ausgedehnter Metastasierung verglichen.

Im Hinblick auf die Lebensqualität zeigten sich bei den 1162 auswertbaren Patienten bei der Beurteilung in Monat 3 in der Gruppe mit intermittierendem Androgenentzug (n=594) bessere Werte für die erektile Funktion und die psychische Gesundheit, im Anschluss allerdings entfielen diese Unterschiede. Die restlichen Bereiche waren zu allen Zeitpunkten im Wesentlichen zwischen den Gruppen vergleichbar.

Schwere unerwünschte Wirkungen waren zwischen den Gruppen ähnlich verteilt.

## Fazit

Bei Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom ist bei intermittierender Androgendeprivation zwar die mediane Überlebenszeit mit einer HR von 1,1 für den Tod gemäß der festgelegten Grenze von 20% der kontinuierlichen Therapie nicht klar unterlegen, so die Autoren. Andererseits liegt aber die obere Grenze des zugehörigen Konfidenzintervalls bei 1,23 – was wiederum eine 20%ige oder stärkere Erhöhung des Sterberisikos nicht ausschließt. Die Lebensqualität war bei intermittierender Therapie in einigen Bereichen etwas verbessert.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

# Keine Evidenz für die intermittierende Therapie



PD Dr. Steffen A. Wedel ist Oberarzt an der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Ortenau Klinikum Offenburg-Gengenbach

Die antihormonelle Behandlung stellt ein wesentliches Element in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms dar. Die Entwicklung einer kastrationsresistenten Situation aus einem ursprünglich hormonsensiblen Tumor ist einer der Hauptgründe für tumorbedingte Sterblichkeit. Als Ursache für die Resistenzentwicklung werden Veränderungen am Androgenrezeptor aber auch rezeptorunabhängige

Faktoren angenommen. Hinweise aus präklinischen Experimenten haben zu der Hypothese geführt, dass ein intermittierender im Gegensatz zum kontinuierlichen Hormonentzug die Zeit bis zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz hinauszögern könnte. Hierbei nimmt man an, dass ein unter kontinuierlichem Hormonentzug erzeugtes Missverhältnis zwischen relativ gut differenzierten Prostatakarzinomzellen und undifferenzierten Tumorstammzellen eine wichtige Rolle spielt [1].

In der klinischen Praxis erscheint das Konzept der intermittierenden Hormonbehandlung aufgrund der möglicherweise besseren Tumorkontrolle durch Verzögerung der Kastrationsresistenz attraktiv. Es werden darüber hinaus Vorteile durch reduzierte Therapie Nebenwirkungen, eine verbesserte Lebensqualität, einen günstigen Einfluss auf Komorbiditäten, eine Verringerung nicht tumorbedingter Mortalität und nicht zuletzt geringere Therapiekosten diskutiert [2].

### Studien extrem aufwändig

Der Vorgang, die Hypothesen mit prospektiv randomisierten klinischen Daten zu untermauern, um Therapieempfehlungen mit hohem Evidenzlevel zu generieren, ist extrem aufwändig. Das Design geeigneter klinischer Studien erfordert lange Beobachtungszeiträume, große Patientenkollektive sowie den Ausschluss eines umfangreichen Spektrums von Störfaktoren. Das Konzept der intermittierenden Androgenblockade leitet zunächst eine medikamentöse antihormonelle Therapie ein, wobei das Therapieansprechen durch einen Abfall des PSA-Wertes definiert wird. Im Falle des Ansprechens wird die Hormontherapie unterbrochen (off-Periode), um bei ansteigenden Werten wieder einzusetzen (on-Periode).

Berücksichtigt werden muss, dass der PSA-Wert als Surrogat für die Tumorresponse sowie die Schwellenwerte für die Einleitung der on und off Perioden einer willkürlichen Festlegung unterliegen [3].

Die Arbeit von Maha Hussain und Mitautoren spiegelt den ungeheuren Aufwand im

Prozess der Ergebnisgewinnung wider. Vom Zeitpunkt des Einschlusses des ersten von insgesamt 3040 Studienpatienten, über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von fast 10 Jahren, bis zur Publikation der Resultate sind 18 Jahre vergangen.

### Kein eindeutiges Ergebnis

Das Ergebnis der Studie ist hinsichtlich des Aspekts des Gesamtüberlebens statistisch nicht eindeutig. Es erscheint möglich, dass die intermittierende Androgenblockade mit einem 20% höheren Sterberisiko verbunden ist. Die intermittierende Androgenblockade ist mit einer vorübergehend verbesserten erektilen Funktion und einem gesteigerten geistigen Gesundheitsgefühl assoziiert.

Die Studie von Hussain und Mitautoren ergänzt die bislang veröffentlichte Erkenntnislage. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse, welche Ergebnisse aus 9 verschiedenen klinischen Studien bewertet, kommt zu dem Schluss, dass im Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied bei der intermittierender Androgenblockade im Vergleich zum kontinuierlichen Hormonentzug besteht. Dennoch zeichnet sich unter intermittierender Androgenblockade ein Trend zu mehr karzinombedingten Todesfällen ab, während es unter kontinuierlicher Androgenblockade zu mehr tumorunabhängigen Sterbefällen kommt. Die Metaanalyse zeigt keinen Unterschied in der Dauer bis zur Tumorprogression bzw. in der Zeit bis zur Entwicklung einer kastrationsresistenten Situation. Unter intermittierender Androgenblockade konnte eine generelle und signifikante Steigerung der Lebensqualität nicht nachgewiesen werden. In einigen Studien konnten jedoch einzelne Domänen des Lebensqualitätsaspekts verbessert werden und Therapie Nebenwirkungen traten seltener auf. Es erscheint möglich, dass unter einer intermittierenden Androgenblockade mehr als 45% der medikamentösen Therapiekosten eingespart werden können [4].

### Fazit

Zusammenfassend zeigt die Studie von Hussein und Mitautoren keine signifikan-

ten Unterschiede im gesundheitlichen Gesamtergebnis unter der intermittierenden Androgenblockade im Vergleich zum kontinuierlichen Hormonentzug bei Patienten mit metastasiertem hormonsensiblen Prostatakarzinom. Aus der Studie ergibt sich keinerlei Evidenz zu der Empfehlung, die kontinuierliche durch eine intermittierende Hormonentzugstherapie zu ersetzen. Sollte dennoch eine intermittierende Androgenblockade durchgeführt werden, muss ein deutliches PSA-Ansprechen des Tumors auf die initiale Hormontherapie gemessen werden. Des Weiteren sollte der Patient über ein nicht auszuschließendes erhöhtes tumorassoziiertes Sterberisiko aufgeklärt werden.

*PD Dr. Steffen A. Wedel, Offenburg*

### Literatur

- 1 Akakura K, Bruchofsky N, Goldenberg SL et al. Cancer 1993; 71: 2782–2790
- 2 Bhandari MS, Crook J, Hussain M. J Clin Oncol 2005; 23: 8212–8218
- 3 Miller K, Hammerer P, Eichenauer R et al. Aktuelle Urol 2013; 44: 271–276
- 4 Niraula S, Le LW, Tannock IF. J Clin Oncol 2013; 31: 2029–2036

### Bildgebung

## Neue Technik erspart überflüssige Gewebeproben

Die computergestützte Ultraschallanalyse ANNA / CTRUS kann Männern mit Verdacht auf Prostatakrebs viele schmerzhafte Gewebeentnahmen aus der Prostata ersparen. Das in Deutschland entwickelte System findet zunehmend auch im Ausland Beachtung: So werten Urologen hierzulande digitale Ultraschallbilddaten von Kollegen aus China aus. Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) stellten die Methode auf einer Pressekonferenz am 9. April 2014 in Berlin vor.

Erhöhte Blutwerte des nur in der Prostata vorkommenden prostataspezifischen Antigens (PSA) können Ärzte auf gut- und

bösartige Veränderungen in der Prostata aufmerksam machen. Um dann zu klären, ob es tatsächlich zum Wachstum eines bösartigen Tumors gekommen ist, entnehmen die Mediziner in der Regel 10–12 Gewebeprobe. Diese untersucht der Pathologe unter dem Mikroskop auf Krebszellen.

„Je früher ein Karzinom erkannt wird, desto besser sind die Chancen auf eine Heilung“, erklärt Professor Tillmann Loch, Chefarzt der Urologischen Klinik am Universitätslehrkrankenhaus DIAKO in Flensburg. „Entscheidend für die Wahl der richtigen Behandlung ist aber eine exakte Bestimmung der Aggressivität und des Tumorstadiums in der Diagnostik“.

Die üblichen, systematisch räumlich nach dem „Schiffversenkemuster“ aufgeteilten Gewebeentnahmen der Prostata beruhen auf dem zufälligen Treffen eines Tumors. „Das ist vergleichbar mit einem Lotteriespiel, bei dem es einem Hauptgewinn entspricht, wenn man einen Tumor in seiner größten Ausdehnung und an der Stelle seiner höchsten Aggressivität trifft“,

sagt Loch. Das schlimmste Szenario sei, einen großen aggressiven Tumor nur am Rand zu treffen und dadurch fälschlicherweise zu glauben, es wäre nur ein kleiner Tumor.

Statt sich auf den Zufall zu verlassen, plädiert der Experte dafür, gezielt die Regionen, in denen der Krebs stecken könnte, mittels moderner Ultraschalluntersuchungen einzugrenzen. Loch, der bei der DEGUM die Sektion Urologie leitet, setzt hierbei auf die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS). Deren Ergebnisse wertet er mit der computergestützten „Artificialen Neuronalen NetzwerkAnalyse“ (ANNA/C-TRUS) aus: Das System vergleicht die aktuellen Ultraschallbilder mit Befunden von bereits erkanntem Prostatakrebs, die durch Pathologen bestätigt wurden. „Unsere Datenbank enthält über 1000 Befunde“, erklärt Loch. Finden sich auf neuen Ultraschallbildern Ähnlichkeiten mit bereits gefundenem Krebs, markiert das Programm diese rot. Krebsverdächtige Areale können dann gezielt überprüft werden. „Die gezielte Punktion der Verdachtsregionen erhöht die Trefferquo-

te und senkt die Zahl der notwendigen Stanzbiopsien“, sagt Loch. Auch Wiederholungen der für die Patienten schmerzhaften Untersuchungen ließen sich dadurch in vielen Fällen vermeiden.

Mittlerweile kann das Verfahren ANNA/C-TRUS – für dessen Entwicklung Tillmann Loch unter anderem mit dem Maximilian Nitze Preis der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) ausgezeichnet wurde – online genutzt werden. „Teilnehmen können alle Urologen, deren Ultraschallgerät in der Lage ist, die Bilder digital zu speichern“, sagt Loch. Kollegen könnten die Bilder in das Analysezentrum schicken, wo der Computer dann die verdächtigen Regionen ermittelt. Die Ergebnisse werden den Ärzten digital übermittelt. Diese können dann die Biopsien vor Ort gezielt durchführen. Anfragen aus dem Ausland haben Loch hierzu schon erreicht: Inzwischen werden in Flensburg auch Ultraschall-Daten aus China ausgewertet.

Nach einer Pressemitteilung (DEGUM)

## Hygiene – so wichtig wie ein guter Arzt!



### Gesichertes Fachwissen – Effizientes Handeln

Das gesamte Spektrum der Krankenhaushygiene – praxisorientiert, evidenzbasiert und industrieunabhängig, mit konkreten Empfehlungen für Ihren Arbeitsalltag.

**Bis zu  
60 CME-  
Punkte  
pro Jahr**

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten, Georg Thieme Verlag KG, Sitz- und Handelsregister Stuttgart, HKA 3499, jHrG, Dr. A. Maulf.

[www.thieme.de/khh-u2d](http://www.thieme.de/khh-u2d)

 Thieme