

## Vesikoureteraler Reflux

# Profitieren Kinder von einer Antibiotikaprophylaxe?

Bei etwa einem Drittel aller Kinder mit einem fieberhaften Harnwegsinfekt liegt ein vesikoureteraler Reflux vor. In diesem Fall ist nicht nur das Risiko für Infektrezidive hoch, sondern auch für bleibende Parenchymnarben. Inwieweit eine kontinuierliche Antibiotikaprophylaxe sich positiv auf das Outcome auswirken kann, wurde teils sehr kontrovers diskutiert. In einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde dies nun in den USA untersucht.

N Engl J Med 2014; 370: 2367–237

## mit Kommentar

Bei Kindern mit vesikoureteralem Reflux kann eine Antibiotikaprophylaxe nach Harnwegsinfekt das Rezidivrisiko etwa halbieren. Das hat die multizentrische Doppelblindstudie Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) ergeben, die USA-weit insgesamt 607 Kinder im Alter zwischen 2 und 71 Monaten aufgenommen hatte (im Median 12 Monate), bei denen nach einem ersten oder zweiten fieberhaften oder symptomatischen Harnwegsinfekt ein vesikoureteraler Reflux Grad I–IV diagnostiziert worden war. Ausgeschlossen waren Kinder mit weiteren urologischen Fehlbildungen.

Die Studienteilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip einer von 2 Gruppen zugeteilt:

- ▶ Rezidivprophylaxe mit Cotrimoxazol-Suspension (Trimethoprim 3 mg/kg plus Sulfamethoxazol 15 mg/kg) (n=302)
- ▶ Placebo (n=305).

Beurteilt wurde als primärer Endpunkt die Wirksamkeit von Cotrimoxazol zur Verhinderung von Infektrezidiven über 2 Jahre. Ein Infekt lag definitionsgemäß vor bei Pyurie im UroStix, dem Erregernachweis in der Kultur und Fieber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) oder Symptomen von Seiten der Harnwege. Sekundäre Endpunkte umfassten

- ▶ das Vorhandensein renaler Narben in der Nierenzintigrafie mit  $99\text{mTc}$ -Dimercapto-Bernsteinsäure
- ▶ ein Versagen der Prophylaxe, definiert als 2 febrile Rezidive, 1 febriles und 3

symptomatische Rezidive oder 4 symptomatische Rezidive oder neue bzw. verstärkte renale Narbenbildung innerhalb eines Jahres

- ▶ die mikrobielle Resistenzentwicklung.

## Hazard Ratio von 0,5 unter Antibiotikagabe

Die Auswertung ergab 171 Harnwegsinfekt-Rezidive bei 111 Kindern: bei 39 Teilnehmern der Prophylaxegruppe und bei 72 Teilnehmern der Placebogruppe; entsprechend einer Hazard Ratio (HR) von 0,50 unter der Antibiotikagabe. Die Prophylaxe war besonders wirksam bei Kindern, deren erster Infekt mit Fieber verbunden war (HR 0,41) und bei Kindern mit zusätzlichen Blasen- und Darmfunktionsstörungen zu Studienbeginn (HR 0,21). Dabei blieb der positive Effekt der Prophylaxe über alle Gruppen hinweg erhalten, unabhängig vom Grad des Refluxes, dem Alter bei Studienbeginn, der Häufigkeit von Infekten vor der Prophylaxe (1 oder 2) u. a.

Bei den sekundären Endpunkten fand sich kein Unterschied bei der Narbenbildung (in Jahr 2 11,9% in der Prophylaxegruppe und 10,2% in der Placebogruppe). Auch wenn nur ausgeprägte oder neu aufgetretene Narben berücksichtigt wurden, änderte sich das nicht.

Allerdings fand sich bei 87 Kindern, deren erstes Rezidiv von *E. coli* hervorgerufen worden war, in Rektalabstrichen ein hö-



Miktionszystourethrogramm mit Darstellung eines VUR Grad IV links (Bild: Honnef D, Piroth W. Vesikoureteraler Reflux (Kind). In: Thieme Radbase).

herer Anteil von gegenüber Cotrimoxazol resistenten *E.-coli*-Keimen als bei der Placebogruppe (63% vs. 19%).

Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar häufig.

## Fazit

Eine Antibiotikaprophylaxe kann bei Kindern mit vesikoureteralem Reflux rezidivierende Harnwegsinfekte wirksam vermindern, so die Autoren. Dabei müssten 8 Kinder 2 Jahre lang behandelt werden, um ein fieberhaftes bzw. symptomatisches Rezidiv zu verhindern. Was heißt das für die Praxis? Bislang war bei Kindern mit einem ersten fieberhaften Harnwegsinfekt unklar, ob eine weitergehende Diagnostik im Hinblick auf einen vesikoureteralen Reflux sinnvoll war – auch weil unsicher war, ob bei positivem Befund Konsequenzen in Form einer Antibiotikaprophylaxe gezogen werden mussten. Wenn nun, wie diese Ergebnisse zeigen, eine Prophylaxe tatsächlich die Rezidivgefahr deutlich senkt, sollte vielleicht die Indikation zur weiteren Abklärung großzügiger gestellt werden, so die Autoren.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

## Effizienz der antibakteriellen Prophylaxe bei HWI belegt



PD Dr. Rolf Beetz ist ärztlicher Leiter der Pädiatrischen Nephrologie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz

Die RIVUR-Studie (Randomized Intervention for children with VesicoUreteral Reflux) wurde konzipiert, um die Effektivität einer antibakteriellen Infektionsprophylaxe bei Kindern mit VUR zu prüfen, die durch eine Harnwegsinfektion (HWI) aufgefallen sind. Initiiert wurde die Studie durch das National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (<http://www.rivur.net>) [1].

### Meilensteine auf dem Weg zu risikoorientierter Prophylaxe

Die jetzt abgeschlossene RIVUR-Studie ist die vorläufig letzte einer ganzen Serie von randomisierten Studien zur Frage der antibakteriellen Prophylaxe von Harnwegsinfektionen (o Tab. 1).

Obwohl seit Jahrzehnten in der Praxis eingesetzt, war die Effektivität einer antibakteriellen Langzeit-Infektionsprophylaxe in den letzten Jahren zunehmend angezweifelt worden [2–5]. Die dürftige Studienlage bei Kindern war Anlass für zahlreiche kritische Analysen, in denen die Effektivität der antibakteriellen Infektionsprophylaxe infrage gestellt wurde [2, 3, 6–8]. Die Ergebnisse von 4 prospektiven Studien bei Kindern mit und ohne VUR, die alle zwischen 2006 und 2008 erschienen sind [9–12], ließen in der Tat keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit erkennen [13].

Erst die schwedische Refluxstudie erbrachte bei Kindern im Alter von 1–2 Jahren mit dilatierendem VUR Grad III und IV einen Wirksamkeitsnachweis der Prophylaxe.

Auch die placebokontrollierte australische PRIVENT-Studie prüfte den Einfluss einer antibakteriellen Infektionsprophylaxe mit TMP/SMZ auf die Häufigkeit von Rezidiven [14]. In der Behandlungsgruppe erlitten 13% der Kinder eine symptomatische HWI, während in der Placebo-Gruppe bei 19% der Patienten eine HWI auftrat. Diese Reduktion des Infektionsrisikos durch die Prophylaxe um 6 Prozentpunkte war unabhängig von Alter, Geschlecht, Zahl vorangegangener HWI und Reflux-Status. Die „number needed to treat“ war 14.

### RIVUR-Studie schafft weitere Klarheit

Die vorliegenden Ergebnisse der bislang größten prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie zu dieser Fragestellung weisen nun erneut einen eindeutigen Einfluss der antibakteriellen Infektionsprophylaxe auf die Häufigkeit symptomatischer Harnwegsinfektionen nach. Die „Number needed to treat“ lag in dieser Studie bei 8.

### Kein Einfluss auf die Rate pyelonephritischer Narbenbildung

Durch die australische PRIVENT-Studie konnte nicht eindeutig beantwortet werden, inwieweit durch eine antibakterielle Infektionsprophylaxe die Rate neuer Parenchymnarben beeinflusst wird – dies war kein primäres Zielkriterium. Die Autoren vermuteten jedoch, dass der Einfluss nach den vorliegenden Ergebnissen vernachlässigbar gering sein dürfte [15].

Die vorliegende Studie bestätigt nun diese Vermutung. Unter den gegebenen Studienbedingungen kam es in beiden Studiengruppen bei etwa 8% zu Narbenbildungen. Obwohl also deutlich mehr febrile HWI in der Placebo- als in der Verum-Gruppe auftraten, schien dies keine Bedeutung für die Narbenentstehung zu haben.

Die schwedische Refluxstudie dagegen zeigte für Mädchen mit VUR Grad III und IV, dass unter reiner Beobachtung trotz frühzeitiger Akuttherapie in mehreren Fällen neue Parenchymdefekte erkennbar wurden, unter Prophylaxe jedoch keinerlei neue Parenchymnarben auftraten [16].

### Zum Problem der Compliance

Die Compliance mit der Medikation wurde in der RIVUR-Studie lediglich durch persönliche Befragung kontrolliert. Knapp 75% der Eltern gaben an, in zumindest 75% der Beobachtungsperiode die Medikation verabreicht zu haben; 85% hatten die Prophylaxe in mindestens 50% der Beobachtungsperiode appliziert. In der Placebo-Gruppe ist die Compliance unerheblich; in der Behandlungsgruppe jedoch erhöht sich mit jeder versäumten Dosis das Infektionsrisiko. Wie häufig dies wirklich der Fall war, bleibt auch in dieser Studie verborgen.

Gerade die Compliance ist jedoch ein entscheidender Faktor für den Erfolg der Vorbeugung von HWI. Für die alltäglichen Praxis zeigte eine kürzliche Studie in einer Population von mehr als 5000 Kindern

Tab.1 Studien zur antibakteriellen Infektionsprophylaxe von Harnwegsinfektionen

Autor (Jahr)	VUR-Grad	Antibiotikum/Kontrolle	Einfluss der Prophylaxe auf	
			Rezidive	Parenchymnarben
Garin EH (2006) [9]	0-III	TMP/SMZ oder Nitrofurantoin vs. keine Prophylaxe	n.s.	n.s.
Roussey-Kesler G (2008) [10]	I-III	TMP/SMZ vs. keine Prophylaxe	n.s.	n.s.
Pennesi M (2008) [11]	II-IV	TMP/SMZ vs. keine Prophylaxe	n.s.	n.s.
Montini G (2008) [24]	0-III	Amoxy-Clav oder TMP/SMZ vs. keine Prophylaxe	n.s.	n.s.
Schwedische Reflux-Studie (2010) [16, 25, 26]	III-IV	TMP/SMZ u. a. vs. keine Prophylaxe	s	s
PRIVENT-Studie (2010) [15]	0-IV	TMP/SMZ vs. Placebo	s	?
RIVUR-Studie (2014) [27]	I-IV	TMP/SMZ vs. Placebo	s	n.s.

n.s. = nicht signifikant, s = signifikant

und Jugendlichen, die eine antibakterielle Infektionsprophylaxe mit TMP/SMZ oder Nitrofurantoin erhalten hatten, eine annähernd kontinuierliche Patientencompliance bei lediglich 40% [17]. Für manch einen Befürworter der operativen Refluxtherapie wird dies nach wie vor ein Argument sein, trotz der vorliegenden Studienergebnisse an dem Erfolg der antibakteriellen Prophylaxe in der „realen Welt“ zu zweifeln und stattdessen eine frühzeitige operative Korrektur des VUR zu empfehlen [18].

### Aktualisierte Leitlinien müssen die Daten der RIVUR-Studie als Evidenzgrundlage einbeziehen

Die vielbeachteten AAP-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von HWI erschienen im August 2011, die der AUA zum Refluxmanagement im Jahr 2010 [19, 20].

In den AAP-Leitlinien wird eine antibakterielle Prophylaxe nicht empfohlen; es gibt dazu in dieser Leitlinie im Unterschied zur vorangegangenen Guideline jedoch auch kein ausdrückliches Statement. Zum Zeitpunkt der Publikation erschien die Datenlage zur antibakteriellen Infektionsprophylaxe noch zu ambivalent, als dass sich die Leitlinienkommission der AAP grundsätzlich gegen sie ausgesprochen hätte. Sehr ausführlich beschäftigte sich die Kommission stattdessen in ihrem „Technical Report“ mit der antibakteriellen Infektionsprophylaxe beim VUR. So wurde die bis dahin fehlende Evidenz für ihren Nutzen als eines der Argumente gegen die obligatorische Durchführung der Refluxprüfung nach fieberhafter HWI angeführt [21]. Dieses Argument wird durch die vorliegende Studie entkräftet.

Im Gegensatz zu den AAP-Leitlinien legte sich die American Urology Association (AUA) in ihrer Leitlinie zum Management des VUR auf die Empfehlung einer antibakteriellen Infektionsprophylaxe nach einmaliger HWI bei Säuglingen unter einem Jahr fest [22]. Für ältere Kinder gilt in der AUA-Leitlinie die Empfehlung einer Prophylaxe bei HWI und VUR bei gleichzeitig bestehenden Blasenfunktionsstörungen. Eine Prophylaxe wird als Option jedoch auch für solche Kinder offengehalten, die keine Blasenfunktionsstörung aufweisen [22]. Dieses Vorgehen wird durch die Ergebnisse der RIVUR-Studie unterstützt.

### Konsequenzen für die Praxis

Die antibakterielle Infektionsprophylaxe hat – wie die 3 großen randomisierten Studien der letzten 5 Jahre einschließlich der RIVUR-Studie zeigen – nach wie vor einen hohen Stellenwert in der Refluxtherapie.

Es gilt nun, diejenigen Kinder zu identifizieren, die den größten Nutzen von ihr haben. Zu ihnen gehören offensichtlich insbesondere Kinder mit rezidivierenden Pyelonephritiden, hochgradigem VUR und Blasenfunktionsstörungen.

### Es besteht weiterer Forschungsbedarf

Sämtliche randomisierte, kontrollierte Studien der letzten Jahre, in welchen die Effektivität der antibakteriellen Prophylaxe auf die Rezidivrate von Harnwegsinfektionen geprüft wurde, verwendeten Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Es ist bekannt, dass *E. coli* gegenüber TMP weltweit eine zunehmende Resistenz entwickeln, sodass nach Alternativen gesucht werden muss [23]. Nitrofurantoin könnte eine solche Alternative sein. Eine entsprechende Überlegenheitsstudie gegenüber TMP (mit und ohne SMZ) steht derzeit aus.

PD Dr. Rolf Beetz, Mainz

### Literatur

- Greenfield SP, Chesney RW, Carpenter M et al. Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward. *J Urol* 2008; 179: 405–407
- Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ* 1999; 319: 1173–1175
- Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ* 2000; 163: 523–529
- Linshaw MA. Controversies in childhood urinary tract infections. *World J Urol* 1999; 17: 383–395
- Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother* 2000; 12: 115–123
- Reddy P, Evans MT, Hughes PA. Antimicrobial prophylaxis with vesico-ureteral reflux: a randomized prospective study of continuous therapy vs. intermittent therapy vs. surveillance. *Pediatrics* 1997; 100: 555
- Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM et al. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88: 688–694

- Williams GJ, Wei L, Lee A et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001534
- Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117: 626–632
- Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008; 179: 674–649; discussion 9
- Pennesi M, Travan L, Peratoner L et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121: e1489–1494
- Montini G, Rigon L, Zucchetto P et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; 122: 1064–1071
- Montini G, Hewitt I. Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1605–1609
- Craig J. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *New Engl J Med* 2009; 361: 1748–1759
- Craig JC, Simpson JM, Williams GJ et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1748–1759
- Brandstrom P, Neveus T, Sixt R et al. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol* 2010; 184: 292–297
- Copp HL, Nelson CP, Shortliffe LD et al. Compliance with antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: results from a national pharmacy claims database. *J Urol* 2010; 183: 1994–1999
- Hensle TW, Hyun G, Grogg AL et al. Part 2: Examining pediatric vesicoureteral reflux: a real-world evaluation of treatment patterns and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 Suppl 4: S7–13
- Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ et al. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 337–346
- Koyle M. Realities in modern day understanding of vesicoureteral reflux and childhood UTI Dialogues in *Pediatr Urol* 2011; 32: 1–3
- Finnell SM, Carroll AE, Downs SM. Infection at SoUT: Technical Report--Diagnosis and Management of an Initial UTI in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics* 2011; 128: e749–e770
- Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. *Fertil Steril* 1989; 52: 1041–1047.

## Blasenekstrophie

# Einzeitige Korrektur: Vorteil oder nicht?

Bei dem „klassischen“ mehrzeitigen Verschluss bei Kindern mit Blasenekstrophie nach Jeffs und Gearhart erfolgt zunächst der Verschluss der Harnblase 1–2 Tage nach der Geburt, in weiteren Sitzungen folgen, abhängig von der Blasenkapazität, eine Blasenhalstruktion und ggf. die Neueinpflanzung der Ureteren; mehrfache Korrekturen können notwendig werden. Dem gegenüber steht das einzeitige Verfahren des Complete primary repair of bladder exstrophy (CPRE), wie es Grady und Mitchell 1999 vorgestellt haben. Allerdings mehren sich hier die Publikationen, dass insbesondere dieses Verfahren im Langzeitverlauf nicht unproblematisch ist.

Urology 2014; 83: 1139–1144

## mit Kommentar

Die einzeitige, primäre, komplette Korrektur einer Blasenekstrophie in der Technik nach Mitchell führt zu einer neurogenen Blase mit fehlender Aktivität des Detrusors, da durch das intraoperative Vorgehen die Nervenfasern des zur Blase ziehenden Reflexbogens irreversibel geschädigt werden. Das meint Hrair-George Mesrobian vom Medical College and Children's Hospital in Milwaukee, der seine Erfahrungen mit der Technik vorstellt.

Der Autor hat mit seinem Team insgesamt 6 Patienten nach diesem Verfahren operiert, 4 Jungen und 2 Mädchen. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 2–8 Jahren (im Median 5 Jahre) konnten 4 Patienten ein gewisses Ausmaß an Kontinenz erreichen (mindestens 1 h ohne unwillkürlichen Urinabgang während des Tages). Bei 3 Patienten war eine Miktion nur über die willkürliche Anspannung der Bauchmuskulatur („Bauchpresse“) möglich, bei einem war ein katheterisierbares Stoma zur Blase angelegt worden.

Bei den 3 Patienten mit willkürlicher Miktion wurden mindestens 2 Blasen-Scans durchgeführt, und in allen Fällen zeigte sich ein abgeflachtes Urinflussprofil, mit Restharmengen zwischen 30% und 50% des Miktionsvolumens. Weiterhin kam es häufig zu fieberhaften Harnwegsinfekten (2–12 pro Jahr), allerdings wurden sie sel-

tener, wenn die Kinder die Miktion über Bauchpresse beherrschen lernten.

In der Bildgebung wiesen alle Kinder einen vesikoureteralen Reflux auf, bei 4 von ihnen wurde wegen der rezidivierenden Harnwegsinfekte eine beidseitige Ureter-Neueinpflanzung vorgenommen, in 3 Fällen zusammen mit einer Blasenhalstruktion. Darunter kam es zu einer weitgehenden Rückbildung des Refluxes.

## Detrusorkontraktionen bei keinem Patienten nachweisbar

Bei 5 Patienten erfolgte eine urodynamische Untersuchung, in 3 Fällen nach Blasenhalstruktion. Dabei fand sich eine Urinleckage um den Katheter bei Druckwerten zwischen 28 und 47 cm H<sub>2</sub>O, wobei nur ein Patient Drucke über 40 cm H<sub>2</sub>O erreichte. Detrusorkontraktionen konnten in keinem Fall nachgewiesen werden. Die Blasenkapazität lag zwischen 45 ml im Alter von 2 Jahren und erreichte bei einem 7-jährigen 200 ml; entsprechend 25% bis 70% der alterskorrigierten Normalwerte (Median: 60%).

Bei einer Durchsicht der Literatur fanden sich 68 Publikationen zu der einzeitigen Korrektur der Blasenekstrophie nach Mitchell, aber in keinem Fall wurde über eine Aktivität oder Hyperaktivität des Detru-

sors berichtet. Diese fehlende Detrusorkontraktion führt Mesrobian auf die Operationstechnik zurück, bei der die Blase, der Blasenhal und die proximale Harnröhre radikal mobilisiert und nach posterior ins Becken hinein verlegt werden. Bei dieser radikalen Mobilisierung werden nach seiner Ansicht die Fasern der Nn. perineales und des Plexus hypogastricus inferior, die die Blase, den Sphincter externus und die proximale Harnröhre versorgen, überdehnt bzw. starken Scherkräften ausgesetzt, was letztlich zur irreversiblen Zerstörung der zugehörigen Nervenzellen führt.

## Fazit

Die einzeitige komplette Korrektur der Blasenekstrophie (CPRE) kann zu einer Hypo- bzw. Inaktivität des Detrusors führen, die durch intraoperative Scherverletzungen der zuständigen Nervenfasern entsteht. Zukünftig sollten nervenschonende Techniken entwickelt werden, die langfristig erfolgreich sind, da viele der Betroffenen heute das Erwachsenenalter erreichen.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

## Alarmierende Daten



Prof. Dr. Wolfgang H. Rösch ist Chefarzt der Klinik für Kinderurologie in Kooperation mit der Universität Regensburg – Klinik St. Hedwig

Das von Grady und Mitchell im Jahre 1999 vorgestellte Konzept der einzeitigen primären Blasenekstrophierekonstruktion im Neugeborenenalter (Complete primary repair of bladder exstrophy = CPRE) galt zunächst als eine besonders anatomiegerechte und damit möglicherweise auch langfristig effektivere Alternative zu den etablierten mehraktigen Verfahren. Bereits nach wenigen Jahren mehrten sich jedoch die Berichte über gravierende Komplikationen bis hin zum kompletten Penisverlust als Folge dieser Rekonstruktionstechnik.

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2005 von Gearhart [1] werden in erster Li-

nie Gefäßschädigungen durch die komplette Mobilisation im Bereich der proximalen Harnröhre (complete disassembly), aber auch die blasenhal- und urethranaher Weichteilmobilisation („Aggressive proximal dissection along each side of the urethra and deep incision of the intersymphyseal ligament posterior to the urethral plate allow the bladder to achieve a posterior position in the pelvis.“ [2]) für diese Komplikationen verantwortlich gemacht.

### Hohe klinische Relevanz

Mesrobian greift in der vorliegenden Arbeit nun die Hypothese auf, dass die CPRE möglicherweise auch eine Detrusor-Hypoaktivität zur Folge haben kann. Dazu wurden 6 Patienten nach CPRE (4 Jungen und 2 Mädchen) im Alter zwischen 2 und 8 Jahren nachuntersucht, 5 davon einer ausführlichen urodynamischen Evaluation unterzogen. Tatsächlich konnte bei keinem dieser Patienten eine Detrusorkontraktion in irgendeiner Form nachgewiesen werden. Trotz des nur kleinen und inhomogenen Patientenkollektivs ist diese Arbeit nach meiner Ansicht von hoher klinischer Relevanz im Hinblick auf die Langzeitprognose von Genital- und Blasenfunktion dieser Patienten.

In den letzten 10 Jahren erschienen hervorragende Studien zur funktionellen und angewandten Anatomie des Beckenbodens beim Blasenektrophiekomplex [3,4]. Sie belegen, dass auch beim Vollbild der Blasenektrophie alle Muskeln des Beckenbodens, einschließlich des Sphincter externus angelegt und vorhanden sind. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass in unmittelbarer Nähe des Blasenhalsses, der Prostata und der proximalen Urethra die Gefäße und Nerven des Plexus vesicalis ein dichtes Netzwerk an feinen, diese Regionen versorgenden Ästen bildet.

Während bereits durch das complete disassembly mit vollständiger Ablösung der proximalen Urethra von den Schwellkörpern A., V. und N. dorsalis penis in diesem Areal nicht unerheblich gefährdet sind, verletzt zu werden, kann vor allem die organnahe, tiefe Inzision der intersymphysealen Ligamente auch posterior der Urethra, zur Gefäß- und Nervenläsion der feinen Äste des Plexus pelvici führen. Durch die zusätzliche dorsokraniale Verlagerung der urethrovesikalen Einheit ist gut vorstellbar, dass dieses ausgedehnte nervale Geflecht durch Scher- und Zugverletzungen

gen mit nicht voraussehbaren Folgen zusätzlich geschädigt werden kann.

Wie Mesrobian in dieser Arbeit ausführt, finden sich in keiner der 68 seit 1999 veröffentlichten Publikationen zu den Ergebnissen der CPRE Angaben zur postoperativen Detrusorfunktion bzw. -aktivität. Weiterhin ist mir keine Arbeit bekannt, die das (immun-)histologische Innervationsmuster der Blasenwand nach CPRE beschreibt.

Vergleichbar zu dem von Jeffs und Gearhart propagierten mehraktigen Verfahren [5] erfolgt in der von uns empfohlenen Technik die Mobilisation der Blase nicht organnah, sondern weit lateral, entlang des Periosts der aufsteigenden Schambeinäste. Zudem wird in beiden Techniken auf die extrem tiefe Inzision des Diaphragma pelvicum zur kompletten Mobilisation verzichtet. Vaskuläre und nervale Schädigungen, sowohl durch direkte präparatorische als auch indirekte Scher- und Zugverletzungen, können dadurch weitgehend vermieden werden.

In einer bereits 1997 publizierten Studie [6] konnten wir bei 22 Kindern nach Blasenrekonstruktion in Erlanger-Technik zeigen, dass das strukturelle Innervationsmuster der Blasenwand in diesen Fällen keine morphologischen Unterschiede zur Blasenwand gesunder altersentsprechender Kinder zeigte. Alle diese Patienten

hatten in der Urodynamik eine nachweisliche, meist koordinierte Detrusoraktivität, die auch zu einer kompletten oder teilweisen Blasenentleerung führte.

Nicht zuletzt bedingt durch das zur Verfügung gestandene Patientenkollektiv weist Mesrobians Arbeit zahlreiche Einschränkungen auf, insbesondere das kleine und vor allem inhomogene Patientengut (zum Teil nach Antireflux-Operation und/oder zusätzlicher Blasenhaloplastik), und dass nur bei 5 Patienten urodynamische Parameter, zudem in (Teil-)Anästhesie, erhoben wurden.

### Technik sollte vorerst nicht mehr angewendet werden

Aber gerade in Zusammenschau mit der von ihm exzellent dargestellten topografischen Anatomie der nervalen Strukturen bei der Blasenektrophie sind diese Daten alarmierend. Weitere klinische Studien mit einem größeren Patientenkollektiv nach alleiniger CPRE ohne zusätzliche Eingriffe und standardisierter urodynamischer Diagnostik möglichst ohne Sedierung oder Anästhesie sind dringend erforderlich. Ergänzende (immun-)histologische Untersuchungen zur Innervation der Blasenwand wären sinnvoll.

Bis weitere konkretere Daten zur Innervations-Situation nach CPRE vorliegen, sollte nach meiner Ansicht im Hinblick auf die

ren konstant bleibt, wären viele vermeidbar, betont Hedwig François-Kettner, Vorsitzende des APS. Ziel sei es deshalb, durch Bildung, Forschung und aktiv gelebte Sicherheitskultur die Patientensicherheit zu erhöhen.

Der Deutsche Preis für Patientensicherheit soll dazu beitragen, dass praxisrelevante Erkenntnisse zur Vermeidung von Fehlern in die Breite gelangen und möglichst viele Nachahmer finden. Um den Preis bewerben können sich sämtliche Akteure im Gesundheitswesen, die Projekte für Patientensicherheit erfolgreich entwickelt und umgesetzt haben. Gesucht werden zukunftsweisende evaluierte Best-Practice-Beispiele und herausragende praxisrelevante Forschungsarbeiten zum Thema Patientensicherheit und Risikomanagement. Dabei kann es sich beispielsweise um Methoden zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit oder zielgerichtete Aus-, Fort- und Wei-

ohnein schon bekannten Risiken des complete disassemblys, diese invasive Rekonstruktionstechnik nicht mehr angewendet werden.

Es wäre nicht das erste Mal in der Kinderurologie, dass sich eine zunächst vielversprechende innovative Technik letztendlich im Langzeitverlauf als zu invasiv und damit als ungeeignet erweist.

Prof. Dr. Wolfgang H. Rösch, Regensburg

### Literatur

- 1 Gearhart JP, Baird AD. The failed complete repair of bladder exstrophy: insights and outcomes. *J Urol* 2005; 174: 1669–1673
- 2 Grady RW, Mitchell ME. Complete primary repair of exstrophy. *J Urol* 1999; 162: 1415–1420
- 3 Kureel SN, Gupta A, Gupta RK. Surgical Anatomy of Urogenital Diaphragm and Course of its Vessels in Exstrophy-Epispadias. *Urology* 2011; 78: 151–163
- 4 Wakim A, Barber JP. Connections of the bladder plate and bladder neck with the bony pelvis in a fetus with classic bladder exstrophy. *Urology* 2002; 60: 142–146
- 5 Mathews R, Gearhart JP. Exstrophy-Epispadias Complex. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC et al., eds. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2007: 20: 79–84
- 6 Rösch W, Christl A, Strauss B et al. Comparison of Preoperative Innervation Pattern and Postreconstructive Urodynamics in the Exstrophy-Epispadias Complex. *Urol Int* 1997; 59: 6–15

terbildungsmaßnahmen für medizinische Berufsgruppen handeln. Auch Ideen zur Optimierung von Infrastruktur und Ablauforganisation oder Modelle für eine patientenzentrierte Kommunikation sind gefragt.

„Wir möchten Best-Practice-Beispiele für Patientensicherheit sichtbar machen und dadurch Nachahmer gewinnen“, so die ehemalige Pflegedirektorin der Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Hedwig François-Kettner.

Einsendeschluss ist der 31. Oktober 2014. Hinweise zur Bewerbung finden Sie hier: [www.aps-ev.de/deutscher-preis-fuer-patientensicherheit](http://www.aps-ev.de/deutscher-preis-fuer-patientensicherheit)

Nach einer Pressemitteilung  
(Aktionsbündnis Patientensicherheit)

### Ausschreibung

## Preis für Patientensicherheit

Das Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS) vergibt 2015 zum 2. Mal den Deutschen Preis für Patientensicherheit. Die mit insgesamt 19 500 € dotierte Auszeichnung richtet sich an Akteure im Gesundheitswesen, die durch zukunftsweisende Projekte oder Forschungsarbeiten die Patientensicherheit verbessern. Den Preis schreibt das Aktionsbündnis Patientensicherheit jährlich zusammen mit der Aeskulap Akademie, dem Ecclesia Versicherungsdienst, der MSD SHARP & DOHME GMBH und dem Thieme Verlag aus.

Bei jeder 10. Krankenhausbehandlung kommt es zu vermeidbaren Fehlern, wie Verwechslungen von Medikamenten oder Infektionen. Auch wenn die Zahl dieser unerwünschten Vorkommnisse seit Jah-

## Chronisches Beckenschmerzsyndrom

# Einfluss der Ernährung

Bei Frauen mit chronischer interstitieller Zystitis bzw. Painful Bladder Syndrome (IC/PBS) kann die Ernährung eine Rolle bei der Symptomatik und der Therapie spielen. Die chronische Prostatitis bzw. das chronische Beckenschmerzsyndrom von Männern zeigt klinische und pathophysiologische Überlappungen mit der interstitiellen Zystitis, aber zum Thema Ernährung ist dabei bislang wenig bekannt. Eine Gruppe von US-amerikanischen Medizinern hat sich nun des Themas angenommen.

Urology 2014; 82: 1376–1380

## mit Kommentar

Viele Männer mit chronischer Prostatitis bzw. chronischem Beckenschmerzsyndrom (chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome; CP/CPPS) reagieren empfindlich gegenüber bestimmten Lebensmitteln und Getränken. Diesen Schluss ziehen Amin Herati et al., die die Daten von 95 Männern ausgewertet haben.

Die Wissenschaftler hatten zunächst an 286 ambulante Patienten, die die CP/CPPS-Kriterien des National Institutes of Health (NIH) erfüllten, validierte Fragebögen zu ihrer Symptomatik, zum Einfluss der Symptome auf die Lebensqualität und zu den Wirkungen von insgesamt 176 Lebensmitteln und Getränken auf ihre

Symptomatik verschickt. Die Nahrungsmittel umfassten 8 Gruppen:

- ▶ Obst,
- ▶ Gemüse,
- ▶ Fleisch/Fisch/Geflügel,
- ▶ Brot/Getreideprodukte,
- ▶ Desserts/Snacks,
- ▶ Getränke,
- ▶ „exotische“ Lebensmittel und
- ▶ Verschiedenes.

Die Probanden sollten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala angeben, inwieweit ein Nahrungsmittel ihre Symptome verbesserte oder verschlechterte. Für Nahrungsmittel mit mindestens 25 Bewertungen wurde dann ein Mittelwert errechnet.

Insgesamt 95 Patienten beantworteten die Fragebögen. Für die Auswertung wurden die Männer in 2 Gruppen eingeteilt: diejenigen, die zusätzlich die IC/PBS-Kriterien der NIH erfüllten (n=33), und diejenigen, bei denen das nicht der Fall war (n=62).

Dabei gaben unter den 62 Männern mit reinem CP/CPPS 27 (43,5%) an, dass bestimmte Nahrungsmittel ihre Beschwerden verschlechterten (Schmerzen, Harn-drang, Miktionshäufigkeit), 21 gaben keinen Einfluss an, und 14 konnten keine Aussage dazu machen. Deutlich weniger Männer beschrieben eine Besserung ihrer Symptome durch bestimmte Lebensmittel (n=14).

Lebensmittel, die am häufigsten zu einer Symptomverstärkung führten, umfassten stark gewürzte Speisen, Kaffee, Peperoni, alkoholische Getränke, Tee und Chili. Zu einer Besserung der Beschwerden führten am häufigsten verschiedene Laxanzien (Docusat, Flohsamenpulver) und Wasser. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den Männern, bei denen gleichzeitig ein IC/ICBS vorlag.

Insgesamt gaben Männer mit den meisten Beschwerden und der stärksten Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Beschwerden auch am häufigsten eine Symptomverstärkung durch bestimmte Lebensmittel an.

## Fazit

Ein großer Anteil der Männer mit CP/CPPS leidet unter Überempfindlichkeiten gegen bestimmte Lebensmittel, fassen die Autoren zusammen. Daher sollte die Diagnostik auch eine genaue Befragung im Hinblick auf die Ernährung umfassen, deren Ergebnisse dann bei der Therapie berücksichtigt werden. Die Grundlagen dieser Überempfindlichkeiten müssten weiter untersucht werden – eine Möglichkeit wäre das vermehrte Vorkommen bestimmter Rezeptoren in der Blasen-schleimhaut, wie es bei IC/PBS nachgewiesen wurde.

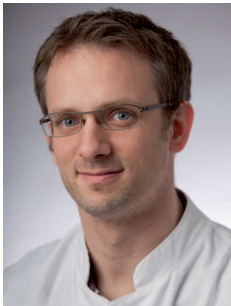
Dr. Elke Ruchalla, Trossingen



Kaffee führt bei Männern mit chronischem Beckenschmerzsyndrom häufig zu einer Verstärkung der Symptome (Bild: matka\_Wariatka/Fotolia.com).

## Kommentar

## Ein putativer Baustein im Therapiekonzept?



PD Dr. Hendrik Isbarn ist Oberarzt in der Abteilung für Urologie des Regio Klinikums Wedel

Die adäquate Behandlung von Männern mit chronischer Prostatitis (CP) oder einem chronischen Beckenschmerzsyndrom (chronic pelvic pain syndrome; CPPS) stellt mitunter eine Herausforderung für den behandelnden Urologen dar. Jedem Urologen, der solche Patienten behandelt, ist bewusst, dass die Behandlung häufig aufwendig, schwierig und nicht immer von Erfolg gekrönt ist.

Aus Studien zur Behandlung von Patienten mit interstitieller Zystitis (IC) ist bekannt, dass bei vielen Patienten eine Sensitivität auf bestimmte Nahrungsmittel besteht und sich die Symptome der IC durch Einnahme bzw. Vermeidung verschiedener Nahrungsmittel verbessern bzw. verschlechtern lassen. Da IC und CP/CPPS verschiedene Parallelen aufweisen [1], erscheint es grundsätzlich naheliegend, dass sich auch bei letztgenanntem Krankheitsbild eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome durch entsprechende Modifikation der Ernährungsgewohnheiten erreichen lässt. Jedoch ist dies trotz der Häufigkeit der CP/CPPS bisher kaum in Studien getestet worden.

### Hohe Relevanz

Insofern ist die vorliegende Studie von Herati und Mitarbeitern [2] bemerkenswert und klinisch relevant, da erstmalig eine Vielzahl von Speisen und Getränken auf ihren Effekt der Symptomveränderung bei Patienten mit CP/CPPS systematisch evaluiert wurden. Die Relevanz dieser Arbeit wird noch durch die Tatsache unterstrichen, dass in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) ein möglicher positiver Einfluss der Erkrankung durch Änderung der Ernäh-

rungsgewohnheiten nicht diskutiert und auch nicht als mögliche Therapiesäule genannt wird [3].

Was sollte bei der Interpretation der Arbeit berücksichtigt werden? Zum einen ist die Rücklaufquote mit gerade einmal 33% vergleichsweise gering. Wie richtig von den Autoren angemerkt, wird somit die tatsächliche Prävalenz der Nahrungssensitivität, die in der hiesigen Arbeit mehr als 50% beträgt, möglicherweise überschätzt, da häufig selbst betroffene Patienten eher motiviert sind, den Studienfragebogen zu beantworten, um somit aktiv die Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung voranzutreiben.

Interessant erscheint weiterhin, dass vielen Patienten (22%) nicht bewusst ist, ob bei ihnen eine Sensitivität gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln besteht, was sicherlich auch mit darauf zurückzuführen ist, dass das Gebiet der Nahrungsmittelsensitivität bei der CP/CPPS nur unzureichend erforscht und entsprechend wenig mit den Patienten thematisiert wird.

### Strategie: Vermeidung statt bewusste Exposition

Etwas erstaunlich erscheint, dass lediglich 11% der Patienten bewusst Nahrungsmittel meiden, wohingegen fast die Hälfte der Patienten regelmäßig Nahrungsmittel zu sich nimmt, von denen ihnen bekannt ist, dass die Symptome der Erkrankung hierdurch verschlechtert werden. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf, da aus der Studie nicht hervorgeht, ob dies Patienten sind, bei denen die Beschwerdesymptomatik eher mild und deren Nahrungsmittelsensitivität entsprechend nicht so stark ausgeprägt ist.

Da in der hiesigen Studie die bewusste Einnahme von spezifischen Nahrungsmitteln nur mit einer vergleichsweise geringen Verbesserung der Symptome assoziiert war, scheint die in diesem Kontext gegenwärtig eher erfolversprechende Strategie Vermeidung als bewusste Exposition zu lauten – zumindest bis weitere Studien ein anderes Bild darstellen.

### Startschuss für weitere prospektive Studien

Zusammenfassend wird durch die vorliegende Studie ein Zusammenhang zwischen bestimmten Nahrungsmitteln und Verschlechterung der Symptome von CP/CPPS Patienten klar dargestellt und somit eine neue Behandlungssäule für

diese Patienten offeriert. Es ist wünschenswert, dass durch diese Arbeit der Startschuss für weitere prospektive Studien gesetzt wird, um genauer zu identifizieren, welche Patienten am ehesten von einer Modifizierung ihrer Ernährungsgewohnheiten profitieren und um welche Nahrungsmittel es sich hierbei genau handelt.

Dies ist nicht zuletzt deshalb interessant, da einige der identifizierten Nahrungsmittel weit verbreitete Genussmittel darstellen (Kaffee, Alkohol), deren Verzicht für viele Menschen sicherlich einen massiven Einschnitt in ihrer Lebensqualität mit sich bringen würde. Als operativ tätiger Urologe würde ich persönlich beispielsweise nur äußerst ungern auf meinen Morgenkaffee verzichten müssen.

PD Dr. Hendrik Isbarn, Wedel

### Literatur

- 1 Forrest JB, Nickel JC, Moldwin RM Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male interstitial cystitis: enigmas and opportunities. *Urology* 2007; 69: 60–63
- 2 Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK et al. Effects of foods and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2013; 82: 1376–1380
- 3 Fall M, Baranowski AP, Elneil S et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2010; 57: 35–48



## Prostatakarzinom

# Langzeitwirksamkeit und – sicherheit von Degarelix

Der GnRH-Antagonist (GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon) Degarelix ist in den USA und Europa zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen. Die prospektive 1-Jahres-Studie CS21 hat 2 Dosierungen von Degarelix (160 bzw. 80 mg) gegen den GnRH-Agonisten Leuprorelin getestet und Vorteile für Degarelix gefunden. Am Ende von CS21 konnten Teilnehmer beider Studienarme die Behandlung mit Degarelix in der offenen Langzeit-Extensionsphase (CS21A) fortsetzen. Ergebnisse daraus stellen nun Wissenschaftler der teilnehmenden Zentren und des Herstellers vor.

Urology 2014; 83: 1122–1128

## mit Kommentar

Degarelix ist auch über 5 Jahre gut verträglich, und Wirksamkeitsvorteile aus der 1-Jahres-Studie scheinen auch langfristig erhalten zu bleiben. Das meinen David Crawford und seine Kollegen, die insgesamt 386 Patienten in die Extensionsphase aufgenommen haben. Die Patienten aus dem früheren Degarelix-Arm setzten die Therapie zunächst mit der gleichen Erhaltungsdosis fort (160 bzw. 80 mg; n=26 bzw. n=125), nach behördlicher Zulassung nur der 80-mg-Dosis wurde später darauf umgestellt. Teilnehmer aus dem vorherigen Leuprorelin-Arm erhielten zunächst Degarelix 240mg und dann 1-mal monatlich randomisiert im Verhältnis 1:1 160mg bzw. 80 mg (n=66 bzw. n=69); auch hier wurde die 160-mg-Dosierung später auf 80 mg reduziert. Die Studie wurde mit maßgeblicher Beteiligung von Ferring Pharmaceuticals, Saint-Prex/Schweiz, durchgeführt.

Beurteilt wurden als primärer Endpunkt die Sicherheit und Verträglichkeit von Degarelix über weitere 4 Jahre, sekundäre Endpunkte umfassten die Konzentrationen von Testosteron und prostataspezifischem Antigen (PSA). Eine PSA-Progression war dabei definiert als ein Anstieg der Konzentration um mindestens 50% gegenüber dem Minimalwert und um mindestens 5 ng/ml bei 2 aufeinander folgenden Messungen mit einem Intervall von mindestens 2 Wochen.

Insgesamt 163 Patienten (42%) schlossen die Extensionsphase ab: 60 aus dem ursprünglichen Degarelix-Arm und 54, die von Leuprorelin auf Degarelix gewechselt hatten. Nach einer medianen Degarelix-Expositionsdauer von 57 Monaten fanden sich insgesamt keine neuen, unerwarteten Nebenwirkungen. Unerwünschte Wirkungen, die bei mindestens 5% der Patienten auftraten, umfassten vor allem Reaktionen an der Injektionsstelle, mit Schmerzen, Rötungen und Schwellungen. Diese Reaktionen traten vor allem bei der ersten Injektion auf (240-mg-Dosis) und nahmen im Verlauf ab. Sonstige unerwünschte Ereignisse hingen mit dem Androgenentzug zusammen, wie Hitzewallungen (bei 30%) und Gewichtszunahme (bei 9%). Ebenso traten Fieber, Schüttelfrost und Konzentrationserhöhungen der Lebertransaminasen auf.

40 Patienten starben während der Studie, alle Todesfälle wurden als nicht oder wahrscheinlich nicht mit Degarelix zusammenhängend eingestuft.

Die Verminderung der Testosteronkonzentration auf Kastrationsniveau blieb auch über die weiteren 4 Jahre erhalten (median  $\leq 0,5$  ng/ml), ohne Unterschied zwischen den Patienten, die von Beginn an Degarelix erhalten hatten, und denjenigen, die zunächst mit Leuprorelin behandelt worden waren. Ebenso blieben

die PSA-Konzentrationen niedrig, im Median unter 2 ng/ml. Eine PSA-Progression fand sich am Ende von CS21A bei 46 Patienten der ehemaligen Degarelix-Gruppe, die 240mg/80mg erhalten hatten, und bei 49 der Crossover-Gruppe, wiederum ohne Unterschied zwischen den beiden Armen. Dabei errechneten die Wissenschaftler für die Crossover-Patienten über die Extensionsphase ein gegenüber dem 1. Jahr abnehmendes Risiko für eine PSA-Progression.

## Fazit

Degarelix wird gut toleriert und kann auch langfristig die Testosteronkonzentration bei Werten im Bereich des Kastrationsniveaus halten. Da Progressionen bei Patienten mit Prostatakarzinom mit einer ineffektiven Testosteron-Suppression einhergehen können, ist dieser Befund möglicherweise von klinischer Bedeutung, meinen die Autoren. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt durch die fehlende direkte Vergleichsgruppe für die Crossover-Patienten, darüber hinaus stellt die PSA-Konzentration lediglich einen Surrogat-Endpunkt dar. Um Vorteile im Hinblick auf Gesamtüberlebensraten zu finden, ist die Nachbeobachtungsdauer bislang zu kurz.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

## Zufriedenstellendes Verträglichkeitsprofil



PD Dr. Felix Chun ist Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Der GnRH-Antagonist, Degarelix, stellt eine Alternative zu den traditionellen LHRH-Agonisten dar. Seit 2009 ist Degarelix durch die EMA zugelassen und in der Folge konnte vor allem die prospektive CS21-Studie eine "Nicht-Unterlegenheit" gegenüber Leuprorelin bzgl. Testosteron- und PSA-Suppression sowie eine signifi-

kante Verbesserung des PSA-freien Überlebens/Versterbens darlegen. Dieses Studienprotokoll war in seiner Aussage vor allem durch die Überwachungszeit von lediglich einem Jahr limitiert. Dieses kurze Follow-up ist insbesondere kritisch zu bewerten, da die Patienten meist länger als ein Jahr eine Androgensuppression erfahren [1].

Nun wurden die aktuellen Langzeitergebnisse dieser Studie in „Urology“ von Crawford et al. veröffentlicht. Bei der Studie (CS21A) handelt es sich um eine offene, multizentrische Erweiterungsstudie über 4 Jahre. Die untersuchten Degarelix-Patienten erhielten ihre angestammte Degarelix-Therapie weiter, die LHRH-Agonist-Patienten konnten in den GnRH-Arm wechseln. Die primären Endpunkte stellten die Sicherheit und Toleranz ausgedrückt als Therapienebenwirkungen (=“adverse events”, AE) unter Langzeit-GnRH-Therapie dar. Als sekundäre Endpunkte wurden die Testosteron-/PSA Suppression und das PSA-freie Überleben/Versterben betrachtet. Die mediane GnRH-Therapiedauer betrug 57,1 Monate (12,8–72,4). Mit dem Wissen der publizierten Vorergebnisse ist die Aussage der Arbeit wenig überraschend: Die Langzeitanwendung erscheint sicher und die Testosteron-/PSA-Suppression nachhaltig.

Dennoch gibt es einige Punkte, auf die es hinzuweisen gilt:

1. Lediglich 48 bzw. 40% der Patienten, die bereits entweder das GnRH bzw. LHRH erhielten, konnten das Studienprotokoll beenden. Obwohl die Auto-

ren darauf hinweisen, dass jeweils lediglich 17 bzw. 23% aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abbrechen, ist dieser Anteil der sogenannten „drop outs“ wirklich eindrucksvoll hoch.

2. Das Nebenwirkungsprofil des GnRH-Präparats unterschied sich im Langzeitverlauf kaum von den 1-Jahresergebnissen: Jeder 3. Patient litt unter lokalen Beschwerden am Injektionsort (1-Monatsspritze) im Sinne von Schmerzen, Rötung oder Schwellung bzw. beklagte Hitzewallungen. Bei jedem 10. Patient kam es zu einer Gewichtszunahme und weniger als jeder 10. Patient litt unter Fieber und Schüttelfrost.
3. Bezüglich der Ergebnisse des PSA-freien Überlebens wurde die Risikoverminderung, die mit einer weiterführenden GnRH-Therapie assoziiert war, berechnet. Erneut gilt es darauf hinzuweisen, dass nach 52 Monaten lediglich 115 Männer auswertbar waren, von denen wiederum 60 bzw. 55 GnRH bzw. LHRH vorthherapiert waren. Diese Zahlen werden in der Subanalyse der Männer mit einem PSA Wert > 20 ng/ml noch einmal geringer. Tatsächlich bleibt zu bezweifeln, ob diese Erweiterungsstudie überhaupt ausreichende statistische Power aufweist, um diese Unterschiede konklusiv zu belegen.

Insgesamt bleibt festzustellen, dass der GnRH-Antagonist, Degarelix, ein zufriedenstellendes Verträglichkeitsprofil bei 5-jähriger Einnahme aufweist. Patienten müssen vor allem durch die monatliche

Injektion mit lokalen Hautreaktionen, Hitzewallungen, Fieber und Schüttelfrost rechnen – diese Symptome ändern sich im Langzeitverlauf nicht. Zudem scheint die Testosteron-/PSA-Suppression auch im Langzeitverlauf suffizient. Aufgrund der weiteren zunehmenden Evidenz bzgl. kardiovaskulärer und renaler unerwünschter Nebenwirkungen kann die Langzeiteinnahme von Degarelix gegenüber LHRH Agonisten von Vorteil sein – dies muss jedoch im Langzeitverlauf in weiteren randomisierten Studien konklusiv bestätigt werden [2–5].

PD Dr. Felix Chun, Hamburg

#### Literatur

- 1 Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102: 1531–1538
- 2 Gandaglia G, Sun M, Hu JC et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and acute kidney injury in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2014; DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.026
- 3 Lapi F, Azoulay L, Niazi T et al. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. *JAMA* 2013; 310: 289–296
- 4 Albertsen PC, Klotz L, Tombal B et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014; 65: 565–573
- 5 Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol* 2014; 65: 704–709

## Hodenkarzinom

# Organerhaltende OP ohne Ischämie ist vielversprechend

Die Orchiektomie mit Durchtrennung des Samenstrangs am inneren Leistenring ist die Standardtechnik bei der Operation testikulärer Neoplasien, die jedoch, insbesondere bei bilateralen Tumoren oder Einzelhoden, zur Androgendeprivation und Minderung oder Verlust der Fertilität führt. Eine österreichische Studie hat nun mit einer organerhaltenden Technik ohne Abklemmen des Samenstrangs wirksame und sichere Ergebnisse bei Hodenkrebspatienten erzielt.

Urology 2014; 83: 1107–1111

## mit Kommentar

Nicolai Leonhartsberger, Medizinische Universität Innsbruck/Österreich, et al. schlossen 65 Patienten mit 68 Hodentumoren zwischen Januar 2003 und Oktober 2010 in ihre Studie ein. Die Patienten hatten Tumoren in einem Einzelhoden (markerpositiv oder -negativ), marker-negative Stadium-I-Tumoren mit einer Größe  $\leq 30$  mm (einschließlich maligner, metachroner, kontralateraler Keimzelltumoren) oder bilaterale synchrone Hodentumoren. Den Cut-off-Wert von 30 mm

legten die Autoren fest, um genügend testikuläres Parenchym erhalten zu können. Das Tumolvolumen sollte weniger als 30% des Hodenvolumens betragen. Ausschlusskriterien waren vergrößerte Hoden, erhöhte Tumormarker mit einem normalen kontralateralen Hoden oder Tumordurchmesser  $> 30$  mm.

Vor der Operation untersuchten die Ärzte alle Patienten umfassend, dazu gehörte

- ▶ klinische Untersuchung,

- ▶ skrotale Hochfrequenz-Sonografie (Linearschallkopf, 8–13 MHz)
- ▶ Computertomografie des Beckens, Abdomens und der Lungen.

Außerdem bestimmten sie die Tumormarker

- ▶ Alpha-1-Fetoprotein (AFP),
- ▶ humanes Choriongonadotropin ( $\beta$ -hCG) und
- ▶ Laktatdehydrogenase (LDH).

## Keine Rezidive nach über 50 Monaten Follow-up

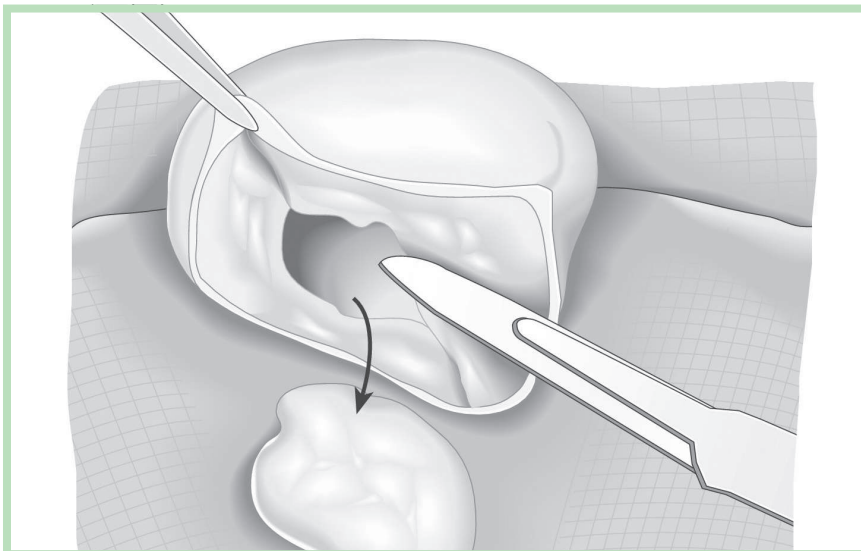


Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 38,9 Jahre (Range: 20–69 Jahre). Die Tumorlokalisation war links bei 34 und rechts bei 28 Patienten. Drei Patienten hatten bilaterale Tumoren. Die Tumorgöße lag zwischen 2 und 30 mm (Durchschnitt: 14,8 mm). Alle Eingriffe erfolgten durch einen inguinalen Zugang, der Samenstrang wurde weder isoliert noch abgeklemmt. Während der Operation ließen die Autoren Gefrierschnittuntersuchungen der Tumoren durchführen. Lag ein maligner Keimzelltumor vor, führten sie bei einem normalen kontralateralen Hoden und unauffälligen Tumormarkern eine radikale Orchiektomie des tumortragenden Hodens durch ( $n=35$ , durchschnittliche Tumorgöße: 14 mm). Bei 30 Patienten konnten die Autoren 33 organerhaltende Eingriffe komplikationslos durchführen. Die durchschnittliche Tumorgöße lag bei 9 mm (Range: 2–20 mm). Keiner der Patienten erfuhr ein lokales oder systemisches Rezidiv. Die Serumtestosteronspiegel aller Patienten blieben im Normalbereich mit 2 Ausnahmen, deren Spiegel leicht gesunken waren. Alle Patienten gelten derzeit als geheilt bei einem medianen Follow-up von 52,5 Monaten (Range: 3–107 Monate).

## Fazit

Nach Aussage der Autoren ist die in ihrer aktuellen Studie mit einer kleinen Kohorte eingesetzte organerhaltende Operationstechnik ohne Abklemmen der Samenstränge sicher und zuverlässig bei ausgewählten Patienten mit kleinen Hodentumoren. Die Technik ohne Ischämie böte eine gute Krebskontrolle ohne die Gefahr einer Überbehandlung.

Dr. Antonie Post, Burgstetten



Enukleationsresektion testikulärer Keimzelltumoren. Nachdem die für die Eukleation geeigneten kleinen Hodentumoren in aller Regel von einer Pseudokapsel umgeben sind, kann das den Tumor umgebende Hodenparenchym mit der Rückseite des Skalpell vom Tumor abgeschoben werden (Bild: Heidenreich A, Albers P. Ablatio testis und Enukleationsresektion. In: Albers P, Heidenreich A, Hrsg. Standardoperationen in der Urologie. Stuttgart: Thieme, 2006).

## Kommentar

## Eine Technik, die zu selten eingesetzt wird



**Prof. Dr. Peter Albers**  
ist Direktor der Klinik  
für Urologie am Univer-  
sitätsklinikum Düssel-  
dorf

Die organerhaltende Tumorenukleationsresektion vor allem bei solitärem Hoden oder bei histologisch und biochemisch negativen unklaren kleinen Raumforderungen auch bei kontralateral gesundem Hoden ist bis heute eine Technik, die vermutlich zu selten eingesetzt wird, obwohl sie seit langem Eingang in internationale Leitlinien gefunden hat [1]. Die Arbeit von Leonhartsberger bestätigt zum einen die

Sinnhaftigkeit des operativen Vorgehens, zum anderen weist sie erstmals konsequent nach, dass es keiner Ischämie bedarf, um den Tumor sicher aus dem Hodenparenchym herauszuparieren.

Hypothetisch spricht gegen eine Operation ohne Ischämie nur das möglicherweise erhöhte Metastasierungsrisiko während der Operation an einem malignen Befund unter unbeeinträchtigtem venösem Abstrom [2]. Hierzu gibt es jedoch keine experimentellen oder klinischen Hinweise. Vielmehr scheint das Metastasierungs-potenzial maligner Keimzelltumoren eher von der genetischen und epigenetischen Veränderung abzuhängen. Ohne z. B. metastasierungsassoziierte Genveränderungen (z. B. „self-renewal“ von testikulären Stammzellen über die Persistenz von Stammzellgenen wie NANOG, SOX oder Entwicklungsgenen wie cKIT) scheint keine Metastasierung stattfinden zu können. So ist es sehr unwahrscheinlich, dass die potenzielle mechanische Aussaat von Tumorzellen bei der ischämiefreien Operationstechnik eine höhere Rate an Metastasen bewirkt.

Nach einem Nachsorgezeitraum von 50 Monaten konnten die Autoren der Arbeit ohne adjuvante Therapie keine systemische Metastasierung finden. Vielmehr ist aber die Integrität der Sertoli- und vielleicht auch Leydigzellen durch eine Ischämie bedroht. Sicher vor allem dann, wenn die Ischämie über 30 min andauert. Dies haben die Autoren im Artikel gut ausgeführt. Insofern hat die publizierte Arbeit praktische Relevanz und sollte zu einer großzügigeren Indikationsstellung für ein primär organerhaltendes Vorgehen bei kleinen Raumforderungen des Hodens auch bei kontralateral gesundem Hoden führen.

*Prof. Dr. Peter Albers, Düsseldorf*

## Literatur

- 1 Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011; 60: 304–319
- 2 Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P et al. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010; 57: 780–790

## 66. DGU-Kongress

## Urologen erwarten 20% mehr Patienten

Mit 1 357 304 Neugeborenen ist das Jahr 1964 – wohl auf unabsehbare Zeiten – als Geburtenrekordjahr in die deutschen Geschichtsbücher eingegangen. In diesem Jahr feiern die Babyboomer ihren 50. Geburtstag und werden im Laufe der nächsten Dekade wesentlich dazu beitragen, dass der medizinische Versorgungsbedarf, allen Fachgebieten voran in der Urologie am stärksten, steigen wird. „Wir erwarten rund 20% mehr Patienten in der Urologie und wollen deshalb erneut den Blick auf die Bedeutung der Prävention urologischer Erkrankungen lenken“, sagt der Präsident der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU), Prof. Jan Fichtner, der den 66. DGU-Kongress vom 1. – 4. Oktober 2014 in Düsseldorf unter das Motto „Demografischen Wandel gestalten“ gestellt hat.

Da Urologinnen und Urologen zu einem großen Teil altersassoziierte Erkrankungen behandeln, wird in dem Fachgebiet eine allein demografisch bedingte Steigerung des Versorgungsbedarfs bis 2025 von

rund 20% prognostiziert. Gleichzeitig sinkt die Zahl der insgesamt vorhandenen Arztstunden weiter. „Prävention und Eigenverantwortung bekommen vor diesem Hintergrund eine wachsende Bedeutung, denn unser Lebensstil hat auch Folgen für Blase und Nieren, für die Prostata und die Potenz“, sagt Prof. Fichtner. Entsprechende Aufklärung betreiben die DGU und der Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. (BDU) bereits seit 2011 mit ihrem „Ratgeber zur Prävention urologischer Erkrankungen“. „In vielen Fällen können wir urologischen Erkrankungen vorbeugen. Bei anderen ist es wichtig, sie frühzeitig zu behandeln, um Begleiterkrankungen zu vermeiden oder zu lindern“, so DGU-Pressesprecherin Prof. Sabine Kliesch.

Vor allem sind es Steinbildungen, die gutartige Prostatavergrößerung, die Harninkontinenz, aber auch die erektile Dysfunktion und die Begleiterscheinungen des Testosteronmangels, die jenseits der 50 gehäuft auftreten. Das Prostatakarzinom, Nieren- und Harnblasenkrebs gelten als Tumore des Alters. Bei der Entstehung von Harnsteinleiden etwa sind vielfach Übergewicht und die Art der Ernährung ursächlich. Fast Food und zuckerhaltige

Getränke begünstigen die Steinbildung während körperliche Bewegung und ausreichendes Trinken der Prophylaxe dienen. Nahezu jeder zweite Mann unter den Babyboomern dürfte bereits unter einer Prostatavergrößerung leiden, die sich mit Problemen beim Wasserlassen bemerkbar macht. „Man kann es nicht verhindern, dass die Prostata etwa ab dem 45. Lebensjahr zu wachsen beginnt und ab einer bestimmten Größe die Harnröhre verengt“, sagt BDU-Pressesprecher Dr. Wolfgang Bühmann. „Doch es ist wichtig, behandlungsbedürftige Symptome – medikamentös oder operativ – zu therapieren, um in der Folge Schädigungen der Harnblase, der Nieren und Prostataentzündungen zu vermeiden sowie Lebensqualität zu erhalten.“ Abnehmende Potenz ist gleichfalls eine normale Alterserscheinung, die aber durch Übergewicht und Tabakkonsum forciert wird. In 70% der Fälle hat die erektile Dysfunktion organische Ursachen. „Die Ursachen sollten abgeklärt werden, denn eine Potenzschwäche kann der erste Hinweis auf eine Gefäß- oder Herz-Kreislauf-Erkrankung und damit Vorbote von Herzinfarkt oder Schlaganfall sein“, rät Professor Kliesch. Beckenbodentraining etwa beugt in sehr vielen Fällen der weiblichen Harninkontinenz erfolg-

reich vor. Rauchstopp gilt vor allem für die Tumoren der Blase und der Nieren als wichtigste Präventionsmaßnahme. Der „Ratgeber zur Prävention urologischer Erkrankungen“ von DGU und BDU enthält ausführliche fachspezifische Informationen.

Neben den Grundregeln der Prävention (Verzicht auf Tabak- und Drogenkonsum,

ausgewogene Ernährung und Vermeidung von Übergewicht, maßvoller Alkoholgenuß, ausreichende Bewegung, moderate Sonnenbestrahlung sowie Wahrnehmung von Schutzimpfungen und Früherkennungsuntersuchungen) legt BDU-Pressesprecher Dr. Bühmann dem Babyboomer-Jahrgang einen Satz des Neurobiologen Prof. Martin Korte aus Braunschweig ans Herz: „Unser Leben im

Alter wird in den mittleren Jahren entschieden.“ Während 60-Jährige, die mit regelmäßigem Sport anfangen, vergangene Versäumnisse kaum mehr ausgleichen könnten, seien 50-Jährige nach einiger Zeit statistisch so gut gegen Beschwerden des Alters gewappnet, als hätten sie ihr Leben lang Sport getrieben.

*Nach einer Pressemitteilung (DGU)*

## Endokrinologie

# Nur echten Testosteronmangel behandeln

Bei vielen Männern geht besonders ab dem 60. Lebensjahr die Produktion der Geschlechtshormone in den Hoden deutlich zurück. Kommen Beschwerden wie Antriebsschwäche, Müdigkeit oder Libidoverlust auf, denken manche Betroffene, es läge am Wenigerwerden der männlichen Sexualhormone. Ein echter Testosteronmangel in dieser Altersgruppe ist jedoch nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) selten. In Deutschland sind nur 3–5% der Männer betroffen. Eine Behandlung sollte wegen möglicher Risiken nur erfolgen, wenn es tatsächlich zu Symptomen bei gemessenem Testosteronmangel gekommen ist.

Der Testosteronspiegel des Mannes sinkt schon in früheren Jahren jedes Jahr um 1–2%. Dieser natürliche Prozess hat meist keine spürbaren Auswirkungen. Bei Männern über 60 Jahren ist das anders. Sie fühlen sich mitunter nicht mehr vital, die Muskelmasse schwindet, das Fettgewebe wird mehr. Wenn dann noch die Libido nachlässt, sogar Hitzewallungen und depressive Verstimmungen dazu kommen, ist die Irritation groß. „In dieser Situation fallen Medienberichte über die Folgen eines Testosteronmangels im Alter natürlich auf fruchtbaren Boden“, weiß Professor Helmut Schatz, Mediensprecher der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) aus Bochum. In diesen Berichten würden die Zusammenhänge allerdings stark vereinfacht. „Altersbeschwerden werden generell auf einen Testosteronmangel zurückgeführt. Manchmal wird das Hodenhormon noch immer als Quelle der Jugend angepriesen“, kritisiert Profes-

sor Schatz. In den USA fordern die Hersteller von Hormonpräparaten in sogenannten „Low Testosterone“-Kampagnen ältere Männer zum Hormontest auf. Auch in Deutschland häufen sich bei den Endokrinologen die Anfragen von Männern, die über Müdigkeit, Nachlassen des Sexualtriebes, erektile Dysfunktion und Energieverlust klagen und um die Verordnung eines Testosteron-Präparates (Spritze oder Gel) bitten.

Doch die Position der DGE ist zurückhaltend. Mit ein Grund sind zwei neuere Publikationen im amerikanischen Ärzteblatt JAMA vom November 2013 und in der Fachzeitschrift PLoS One vom 29. Januar 2014. Beide Studien berichten über vermehrte Herzinfarkte, Schlaganfälle und eine erhöhte Gesamtsterblichkeit bei Männern, die mit Testosteron behandelt wurden. Ein ursächlicher Zusammenhang sei nicht erwiesen, sagt Professor Schatz. Diese Studien weisen erhebliche Mängel auf und werden von Experten stark kritisiert. Eine Gruppe von international renommierten Andrologen und Endokrinologen setzt sich sogar dafür ein, dass der JAMA-Artikel zurückgezogen wird. Derzeit prüfen die US-Amerikanische Arzneimittelbehörde FDA und die europäische EMA den Zusammenhang. Eine laufende Testosterontherapie sollte nicht abgebrochen werden, meint der Hormonexperte.

Dass eine Testosteronbehandlung bei einem nachgewiesenen Hormonmangel begründet ist, steht außer Zweifel. Professor Eberhard Nieschlag, ehemaliger Direktor des heutigen Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie am Universitätsklinikum Münster, fasst die derzeitige Datenlage zusammen. Zwar sei die Zahl der betroffenen Männer geringer als früher angenommen. Statt 10–30%, wie noch vor wenigen Jahren vermutet, hätten nur 3–5% der 60- bis 79-Jährigen einen Testosteronmangel, der den Libidomangel und

andere Symptome erklärt. Diesen Männern könne durch eine Hormontherapie geholfen werden, betont Professor Nieschlag.

Voraussetzung für eine Verordnung von Testosteron ist die genaue Erfassung der Symptome, wobei der Libidomangel die zentrale Beschwerde ist. Professor Nieschlag rät allen Männern mit verminderter Libido und erektiler Dysfunktion zum Labortest. Dazu gehören auch Männer mit Übergewicht, erhöhtem Blutdruck, erhöhten Blutfetten und erhöhtem Blutzucker, bei denen es häufiger zu Potenzstörungen kommt. Dies gilt insbesondere für Männer mit Diabetes Typ 2. „Eine Begleitbehandlung mit Testosteron kann bei diesen Männern eine Potenzstörung lindern“, sagt Professor Nieschlag: „Ein Testosteronpräparat (transdermales Gel oder Spritze) kann zusammen mit Lebensstiländerungen wie Diät und Sport positiv wirken. Eine frühzeitige, niedrig dosierte Testosterontherapie kann bei nachgewiesenem Mangel der Entwicklung eines Diabetes Typ 2 und einer Erkrankung der Herzkranzgefäße entgegen wirken.“

Die Hormonpräparate sollten jedoch von einem Facharzt verschrieben werden. Männer mit Prostatakrebs, mit vermehrten roten Blutzellen, unbehandelter obstruktiver Schlafapnoe oder unbehandelter schwerer Herzschwäche dürfen nicht mit Testosteron behandelt werden, warnen die Experten.

*Nach einer Pressemitteilung (DGE)*

## Teilnehmer gesucht

## Studie zur Therapie des CRPC



Für die Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) steht mit dem

Präparat Abiraterone eine wirkungsvolle zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Gemäß der bislang durchgeführten Studien zu dieser Therapie ist das Präparat in Kombination mit der Fortführung der jeweiligen Hormontherapie zugelassen und in breiter Anwendung. Die Wirkungsweise von Abirateron ohne Fortführung der Hormontherapie ist hingegen noch nicht erforscht. Da Abirateron ebenfalls die Testosteronproduktion im Hoden hemmt, erscheint ein Verzicht auf die Fortführung der LHRH-Therapie denkbar. Die hier vorgestellte Studie soll diesen Therapieansatz prüfen.

Bei der SPARE-Studie (Randomisierte Phase-II-Studie von Abirateronacetat plus LHRH-Therapie versus Abirateronacetat ohne LHRH-Therapie bei Patienten mit progressivem chemotherapienivem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, AP67/11 der AUO) handelt es sich um eine multizentrische, offene, 2-armige, randomisierte Studie, die an 15 deutschen Zentren durchgeführt wird. Verglichen werden die Kombinationen aus

- ▶ Abirateron, Prednison und LHRH-Therapie (Arm A) und
- ▶ Abirateron und Prednison (Arm B).

Hierbei wird die LHRH-Therapie nicht explizit vorgegeben, sondern kann wie zuvor verabreicht fortgeführt werden. Nicht zulässig sind allerdings Depot-Präparate über 6 oder 12 Monate Dauer.

Primäres Studienziel ist der klinische Nutzen der Therapieansätze, bezogen auf das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) nach 12 Monaten. Nebenziele sind PSA-Ansprechen unter Studientherapie und dessen Korrelation mit dem rPFS, Ermittlung der Sicherheitsprofile von Abiraterontherapie ohne LHRH-Therapie im Vergleich zur Fortführung sowie die Überprüfung der Effekte beider Behandlungsarme auf die Hormone der Hypophysen-Gonaden-Achse. Außerdem wird ein translationales Begleitprojekt durchgeführt, dem die Patienten gesondert zustimmen können.

Für diese Phase-II-Studie werden 70 Patienten benötigt, es wird bei 15 Zentren von einer Rekrutierungszeit von einem Jahr ausgegangen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind:

## Einschlusskriterien

- ▶ Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- ▶ Einverständniserklärung zum Datenschutz
- ▶ Alter  $\geq$  18 Jahre
- ▶ Histologisch oder zytologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata
- ▶ Nachweis von Metastasen im Knochenscan oder CT, MRT außer Leber- oder Viszeralmetastasen. Lymphknotenmetastasen als einziger Nachweis

von Metastasen müssen  $\geq$  2 cm im Durchmesser sein

- ▶ Nachgewiesene Progression des Prostatakarzinoms als PSA-Progress gemäß PCWG2 oder radiografische Progression gemäß modifizierter RECIST-Kriterien
- ▶ Keine oder milde Symptome des Prostatakarzinoms. Ein Score von 0–1 bei der Beantwortung der Frage nach dem größten Schmerz innerhalb der letzten 23 h wird als asymptomatisch, ein Score von 2–3 als mild symptomatisch gewertet.
- ▶ Medikamentöse Kastration mit einem Testosteronlevel von  $<$  50 ng/dl ( $<$  2,0nM)
- ▶ Vorangegangene Anti-Androgen-Therapie und Progression nach Absetzen

## Teilnehmende Zentren

<b>Augsburg:</b>	Dr. Bernhard Heinrich, Tel.: 0821/34 465-0, E-Mail: bernhard.heinrich@hop-augsburg.de
<b>Berlin:</b>	Dipl.-Med. Roger Zillmann, Tel.: 030/48 53 868, E-Mail: uropraxispankow@t-online.de
<b>Bonn:</b>	Dr. Reinhold Schaefer, Tel.: 0228/95 73 70, E-Mail: schaefer@urologie-bonn.de
<b>Borken:</b>	Dr. Christoph Rüssel, Tel.: 02 861/58 62, E-Mail: c.ruessel@t-online.de
<b>Duisburg:</b>	Dr. Eva Hellmis, Tel.: 0203/50 03 04-0, E-Mail: hellmis@urologicum-duisburg.de
<b>Hamburg:</b>	PD Dr. Henrik Suttman, Tel.: 040/69 21 44 17, E-Mail: suttman@me.com
<b>Homburg:</b>	PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann, Tel.: 06 841/16-24 700, E-Mail: carsten.ohlmann@uniklinikum-saarland.de
<b>Kempen:</b>	Dr. Jan Marin, Tel.: 02 152/89 929-0, E-Mail: jan.marin@urologie-kempen.de
<b>Köln:</b>	Dr. Jörg Klier, Tel.: 0221/36 20 25, E-Mail: info@drklier.de
<b>Pasing:</b>	Prof.Dr. Michael Siebels, Tel.: 089/82 02 05 70, E-Mail: michael.siebels@urologiepasing.de
<b>Remscheid:</b>	PD Dr. Michael Mathers, Tel.: 02 191/29 19 09, E-Mail: irtima@t-online.de
<b>Rostock:</b>	Dr. Andreas Hübner, Tel.: 0381/12 03 963, E-Mail: wk-nord@hotmail.de
<b>Wuppertal:</b>	Dr. Jochen Gleißner, Tel. 0202/24 80 60, E-Mail: jgleissner@dgu-team.de Johannes Dahm, Tel.: 0202/44 81 05, E-Mail: dahm@pandamed.de
<b>Zwickau:</b>	Dr. Michael Scheffler, Tel.: 0375/56 09 460, E-Mail: SchefflerPraxis@gmx.de

(Anti-Androgenenzug). Patienten, die eine kombinierte Androgen-Blockade mit einem Anti-Androgen erhalten, müssen vor Einschluss eine PSA-Progression nach Absetzen des Anti-Androgens aufweisen ( $\geq 4$  Wochen bei Flutamid,  $\geq 6$  Wochen bei Bicalutamid und Nilutamid)

- ▶ ECOG Performance Status  $< 2$
- ▶ Hämoglobin  $\geq 9,0$  g/dl unabhängig von Transfusionen
- ▶ Thrombozyten  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$
- ▶ Serum Albumin  $\geq 3,0$  g/dl
- ▶ Serum Kreatinin  $< 1,5$  x ULN oder eine kalkulierte Kreatinin Clearance  $\geq 60$  ml/min
- ▶ Serum Kalium  $\geq 3,5$  mmol/l
- ▶ Leberfunktion:
  - ▶ Serum Bilirubin  $< 1,5$  x ULN (ausgenommen für Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom)
  - ▶ AST oder ALT  $< 2,5$  x ULN
- ▶ Fähigkeit, die Studienmedikation als ganze Tablette zu schlucken
- ▶ Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten

Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigem Alter müssen während der Studie und für 1 Woche nach der letzten Verabreichung der Studienmedikamente in eine Methode zur Geburtenkontrolle mit adäquatem Barrierschutz einwilligen, welche vom Hauptprüfer und Sponsor anerkannt wurde

### Ausschlusskriterien

- ▶ Chirurgische Kastration (Orchiektomie)
- ▶ Anwendung einer beliebigen LHRH-Therapie (LHRH-Analoga oder LHRH-Antagonisten) innerhalb von 3 Monaten (für Patienten die eine 3-Monats-Rezeptur erhalten) oder einem Monat (für Patienten die eine 1-Monats-Rezeptur erhalten) bis zum Z1 D1
- ▶ Patienten, die ein 6- oder 12-Monats-depot LHRH-Therapie erhalten
- ▶ aktive Infektionen oder andere medizinische Verfassungen, für welche die Gabe von Prednison/Prednisolon (Kortikosteroid) kontraindiziert ist

- ▶ Jeder chronische medizinische Zustand, der eine höhere Dosis der Kortikosteroide  $> 5$  mg Prednison/Prednisolon erforderlich macht
- ▶ Vorliegen eines kleinzelligen Prostatakarzinoms
- ▶ Leber- oder Viszeralmetastasen
- ▶ Bekannte Hirnmetastasen
- ▶ Einnahme von opiumhaltigen Analgetika gegen tumorbedingte Schmerzen inkl. Codein, Tramadol, Tilidin und andere, gegenwärtig oder innerhalb von 4 Wochen vor Z1D1
- ▶ Vorausgegangene zytotoxische Chemotherapie oder biologische Therapien zur Behandlung von CRPC
- ▶ Bestrahlungstherapie zur Behandlung des primären Tumors innerhalb 6 Wochen vor Z1D1
- ▶ Bestrahlungs- oder Radionuklid-Therapie für die Behandlung von metastasierendem CRPC
- ▶ Vorausgegangene Behandlung mit Abirateronacetat oder anderen CYP17-Inhibitoren (Ketoconazol, TAK700, TOK001) oder einem in der Prüfung befindlichen Androgenrezeptor-Inhibitor über mehr als 7 Tage
- ▶ Vorausgegangene systemische Behandlung mit azolhaltigen Medikamenten (z. B. Fluconazol, Itraconazol) innerhalb 4 Wochen vor Z1D1
- ▶ Vorausgegangene Behandlung mit Flutamid innerhalb 4 Wochen vor Z1D1 (Bei Patienten, deren PSA nicht für 3 oder mehr Monate unter Flutamid abgesunken ist, ist eine 2-wöchige Therapiepause vor Z1 D1 ausreichend)
- ▶ Bicalutamid, Nilutamid innerhalb 6 Wochen vor Z1D1 (Bei Patienten, deren PSA nicht für 3 oder mehr Monate unter Bicalutamid oder Nilutamid abgesunken ist, ist eine 2-wöchige Therapiepause vor Z1 D1 ausreichend)
- ▶ Unkontrollierte Hypertonie (systolisch BP  $\geq 160$  mmHg oder diastolisch BP  $\geq 95$  mmHg); Patienten mit Hypertonie als Vorgeschichte sind zugelassen, vorausgesetzt, dass der Blutdruck durch eine blutdrucksenkende Behandlung kontrolliert wird

- ▶ Aktive oder symptomatische Virushepatitis oder chronische Lebererkrankungen
- ▶ Funktionsstörungen der Hypophyse oder der Nebennieren in der Vorgeschichte
- ▶ Klinisch relevante Herzkrankheiten, erkennbar als Herzinfarkt oder arteriell thrombotische Ereignisse in den vergangenen 6 Monaten, ausgeprägte oder instabile Angina pectoris oder Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation oder Einschränkung der Ejektionsfraktion  $< 50\%$  vor Therapiebeginn
- ▶ jeder Zustand, der eine Behandlung mit Digoxin, Digitoxin oder anderen Digitalispräparaten erforderlich macht
- ▶ Vorhofflimmern oder andere kardiale Arrhythmien, die eine Therapie erforderlich machen
- ▶ Andere maligne Tumorerkrankungen mit einer  $\geq 30\%$ igen Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder Progress innerhalb von 24 Monaten, ausgenommen Hauttumoren (außer maligne Melanome)
- ▶ Verabreichung einer experimentellen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Z1D1
- ▶ jeder Zustand, welcher nach Meinung des Prüfers eine Beteiligung an dieser Studie ausschließen würde

Die beteiligten Zentren (☐ Kasten) nehmen gerne Patientenzuweisungen für die Studie entgegen. Der erste Patient für die Studie konnte im August 2014 eingeschlossen werden, sodass mit einem Ende der Rekrutierung für August 2015 gerechnet wird.

### Korrespondenz:

Heidrun Rexer

MeckEvidence

Seestr. 11

17252 Schwarz

E-mail: AUO@MeckEvidence.de

Nach einer Pressemitteilung (AUO)