

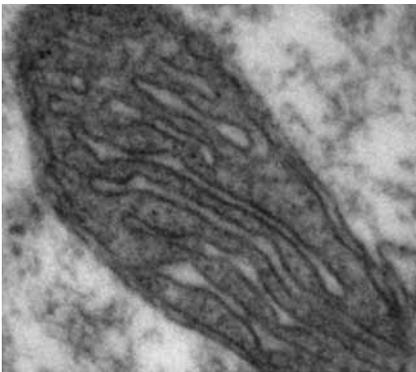
## Nierentransplantation

# Verhindert Kohlenmonoxid den Zelltod?

Bei der Organtransplantation kommt es häufig zu Reperfusionsschäden, wenn das Organ nach kalter Ischämie wieder für die Durchblutung freigegeben wird. Es gibt eine Reihe von Substanzen, die diese Schäden vermindern sollen, aber das optimale Mittel existiert bislang nicht. Aktuelle Arbeiten untersuchen die Funktion von CO-freisetzenden Molekülen, und eine Gruppe aus Kanada stellt dazu jetzt neue Daten vor.

J Urol 2013; 190: 772–778

## mit Kommentar



CORM-3 stabilisiert die Mitochondrienmembran und verhindert so eine Apoptose (Bild: zna).

Der Zusatz von CO-freisetzendem Molekül 3 (CO-releasing molecule 3, CORM-3) zur standardmäßig verwendeten University-of-Wisconsin-Lösung (UW-Lösung) kann die Zellschäden nach Transplantation sowohl in vitro als auch in vivo vermindern. Zu diesem Ergebnis kommen die Wissenschaftler um Alp Sener, die in vitro menschliche Nabelschnurendothelzellen und Tubulusepithelzellen unter 4 Bedingungen untersuchten:

- ▶ Kontrollen (bei 37 °C)
- ▶ Kälteschädigung bei 4 °C
- ▶ Kälteschädigung plus CORM-3
- ▶ Kälteschädigung plus inaktiviertes CORM-3

Weiterhin wurden im Rattenmodell Nierentransplantationen durchgeführt, bei denen die Organe zunächst unter 4 verschiedenen Bedingungen (jeweils unter Kälte) konserviert worden waren:

- ▶ Kontrollen (Standard-UW-Lösung)
- ▶ Standard-UW-Lösung plus CORM-3-Perfusion (Frühperfusion)

- ▶ Standard-UW-Lösung, CORM-3-Perfusion erst vor Replantation (Spätperfusion)
- ▶ Standard-UW-Lösung plus CORM-3-Perfusion plus zusätzliche zweite Perfusion unmittelbar vor Replantation

Beurteilt wurden im In-vitro-Modell der Anteil lebender Zellen, die Expression des Apoptose-regulierenden Bcl-2-Gens und das Potenzial über der Mitochondrienmembran. Bei den transplantierten Ratten werteten die Forscher das Überleben der Tiere sowie die Organfunktion nach der Transplantation aus (anhand der Serumkreatininkonzentration), zusätzlich die Histologie des Nierengewebes.

## Erhöhtes Zellüberleben durch CORM-3

Es zeigte sich in den Zellkulturen ein deutlich erhöhter Anteil lebender Nabelschnurendothelzellen nach CORM-3-Supplementierung gegenüber den kältegeschädigten Zellen (72,3% vs. 4,5%). Das inaktivierte Molekül dagegen führte zu keinem entsprechenden Schutzeffekt. Im Einklang damit stand eine Hochregulation der Bcl-2-Gen-Expression um mehr als das 7-Fache.

Ähnlich sah das Muster bei den Tubulusepithelzellen aus. Das Mitochondrien-Transmembranpotenzial nahm durch den Kälteschaden im Vergleich zu den Kontrollen ab, und dies wurde durch den CORM-3-Zusatz verhindert. Inaktiviertes CORM-3 zeigte auch hier keine Wirkung.

Bei den Ratten fand sich ebenfalls eine Protektion durch die CORM-3-Zugabe, mit ge-

ringeren Kreatininkonzentrationen und längeren Überlebenszeiten gegenüber den Kontrolltieren. Dabei waren die Daten am besten, wenn eine 2-malige Perfusion durchgeführt worden war. Zusätzlich zeigte die frühe Perfusion günstigere Effekte als die späte Perfusion. Die histologische Beurteilung bestätigte die physiologischen Befunde: CORM-3 verminderte die Entzündungszeichen in der transplantierten Niere, mit geringerer Lymphozyten- und Neutrophileninfiltration und weniger glomerulären und tubulären Nekrosen.

## Fazit

CO-freisetzende Moleküle können möglicherweise die Schäden in zu transplantierten Nieren vermindern und das Transplantatüberleben verbessern, folgern die Autoren. Dafür ausschlaggebend scheint der antiapoptotische Effekt von CO zu sein, der wiederum über die Stabilisierung der Mitochondrienmembran vermittelt wird.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

# Vielversprechende Ergebnisse



Prof. Dr. Jens Lutz ist Leiter des Schwerpunkts Nephrologie an der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz

Das Langzeitüberleben von Nierentransplantaten hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert, wobei dies v.a. auf eine Verbesserung des 1-Jahres-Überlebens infolge der reduzierten Zahl akuter Abstoßungen bei verbesserter Immunsuppression zurückzuführen ist. Die langfristige Verlustrate an Nierentransplantaten hat sich allerdings kaum verändert. Der Verlust durch ein chronisches Transplantatversagen bzw. den Tod der Patienten mit funktionierendem Transplantat stehen hierbei im Vordergrund. Das chronische Transplantatversagen ist durch eine zunehmende Fibrose und Tubulusatrophie gekennzeichnet. Diese pathophysiologischen Vorgänge werden durch aku-

te und chronische Abstoßungsreaktionen begünstigt. Aber auch nicht alloantigen-abhängige Faktoren wie der Ischämie-/Reperfusionsschaden im Rahmen der Transplantation spielen eine wesentliche Rolle.

An dieser Stelle setzt die Untersuchung von Sener et al. an, die den Einfluss eines CO-freisetzenden Moleküls (CORM-3) auf den programmierten Zelltod in Nierentransplantaten untersucht. Ziel der Untersuchung ist es, durch eine Freisetzung von Kohlenmonoxid im Transplantat die Expression sog. protektiver Faktoren, die den programmierten Zelltod (Apoptose) verhindern, zu stimulieren. Dadurch soll der initiale Schaden des Transplantats infolge der Ischämie/Reperfusion vermindert und so langfristig Entzündungs- und Fibroseprozesse reduziert werden, sodass dann ein längeres Transplantatüberleben resultiert.

Die In-vitro-Untersuchungen der Autoren zeigen, dass die Behandlung von HUVECs während einer Inkubation bei niedriger Temperatur mit CORM-3 zu einer signifikanten Reduktion apoptotischer Zellen führt. In diese Richtung weisen auch die Ergebnisse der In-vivo-Untersuchungen an einem syngenem Rattentransplantationsmodell hin, die in der Gruppe mit einer Perfusion des Transplantats mit UWLösung in Kombination mit CORM-3 ein signifikant besseres Überleben und besse-

re Nierentransplantatfunktion zeigten als bei den Kontrollen.

Dies sind interessante und vielversprechende Ergebnisse, da auf diese Weise ein zusätzlicher Schutz des Transplantats zumindest in dem gewählten experimentellen Aufbau erreicht werden kann.

### Weitere Untersuchungen notwendig

In der letzten Zeit wurde erkannt, dass neben der Apoptose, die lange als einzige Möglichkeit eines programmierten Zelltods angesehen wurde, auch der zufällig und unprogrammiert ablaufenden Nekrose ein genetisches Programm zugrunde liegen kann [1]. Dieser, als Nekroptose bezeichnete Prozess, kann wie die Apoptose zu einem Verlust von Zellen im Organ aber auch zu einer Stimulation von Entzündungs- und Alloantigenreaktionen durch Sekretion bestimmter Moleküle führen, die sowohl das adaptive als auch das angeborene Immunsystem stimulieren können, und auf diese Weise die Transplantatfunktion nach Ischämie/Reperfusion einschränken. Die zugrunde liegenden Mechanismen der beobachteten positiven Effekte sollten in Zukunft auch vor diesem Hintergrund weiter untersucht werden.

Weitere Untersuchungen sollten auch zeigen, dass diese positiven Effekte auch in einem Allotransplantationsmodell vorhanden sind. Zurzeit fehlen diese Daten

noch. Am Ende steht natürlich die Frage, wie sich dieses Konzept in einem klinischen Kontext beim Menschen bewährt. Gerade vor diesem Hintergrund muss die Frage gestellt werden, welche Auswirkungen die Perfusion der Spenderorgane mit CORM-3 auf den Spender nach entsprechender Reperfusion haben. Gibt es hier unerwünschte Wirkungen im Spenderorganismus zu beachten?

Es sollte auch geklärt werden, aus welchem Grund die Transplantate nicht dauerhaft während der gesamten kalten Ischämiezeit mit CORM-3 perfundiert werden können, sondern eine frühe/späte Perfusion mit dieser Substanz notwendig ist, besonders wenn die besten Ergebnisse hinsichtlich einer Organprotektion bei der Kombination aus früher und später Perfusion vorhanden sind.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Untersuchung vielversprechend. Allerdings müssen in Zukunft weitere Untersuchungen die Mechanismen aufklären, sowie die Möglichkeit analysieren, die Methode auch im Allotransplantationsmodell und damit potenziell auch beim Menschen einzusetzen.

Prof. Dr. Jens Lutz, Mainz

### Literatur

1 Linkermann A et al. Am J Transplantation 2013; 13: 2797–2804

## Prostatakarzinom

# Aussagekraft der MRT

Die immer häufiger durchgeführte Bestimmung des PSA-Wertes hat dazu geführt, dass vermehrt die Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom gestellt wird. Dabei werden Tumoren in Frühstadien entdeckt, bei denen sich die Frage stellt, wie aggressiv sie behandelt werden müssen. Bislang beruht diese Entscheidung v. a. auf klinischen Daten und den Ergebnissen der Prostatabiopsie. Möglicherweise kann aber auch die Bildgebung beitragen: Michael Borofsky und seine Gruppe haben die MRT daraufhin untersucht.

Urology 2013; 81: 1279–1283

### mit Kommentar

Der starke Verdacht auf ein Prostatakarzinom gemäß MRT-Befund ist mit ungünstigeren pathologischen Tumorparametern verbunden. Dieses Ergebnis haben die Wissenschaftler der New York University erhalten, die retrospektiv die Daten

von insgesamt 154 Patienten mit Prostatakarzinom ausgewertet haben. Bei den Männern war zwischen August 2007 und September 2009 eine radikale Prostatektomie durchgeführt worden. Zuvor war bei allen eine MRT im 1,5-T-Gerät erfolgt, sowohl mit konventionellen, T2-gewichteten als auch mit funktionellen, diffusionsgewichteten Aufnahmen (DWI). Beurteilt wurde nun der Zusammenhang zwischen den Diagnosen, die ein im Hinblick auf den pathologischen Befund verblindeter Radiologe anhand der MRT-Aufnahmen gestellt hatte, und den endgültigen pathohistologischen Beurteilungen.

Die radiologischen Befunde wurden in 3 Gruppen eingeteilt:

- ▶ kein Tumorverdacht (n=15)
- ▶ nicht eindeutiger Befund im Hinblick auf einen Tumor (n=60)
- ▶ starker Tumorverdacht (n=79)



# Thieme

Möchten Sie auch einmal für die Leser der *Aktuellen Urologie internationale* Fachartikel zusammenfassen? Schreiben Sie an [Redaktion-Urologie@thieme.de](mailto:Redaktion-Urologie@thieme.de)

Als ungünstige pathologische Befunde wurden gewertet:

- ▶ Gleason-Grad  $\geq 4$
- ▶ pathologisches Stadium  $\geq T3$
- ▶ „Upgrading“ des Tumors im Gleason-Score gegenüber der vorläufigen Beurteilung laut Biopsie

### Höherer Gleason-Grad in Gruppe mit starkem Tumorverdacht

Zunächst wurden die beiden Gruppen „kein Tumorverdacht“ und „nicht eindeutiger Befund“ zusammengefasst und der Gruppe mit starkem Tumorverdacht gegenübergestellt. Die Auswertung zeigte bei starkem Verdacht deutlich mehr Tumoren mit ungünstigem Gleason-Grad (39,2% vs. 6,7%) und mit fortgeschrittenem pT-Stadium (48,1% vs. 24%; jeweils  $p < 0,05$ ). Auch ein „Upgrading“ war in dieser Gruppe häufiger notwendig, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich (30,4% vs. 17,3%).

Die multivariate Analyse ergab ein mehr als 6-mal so hohes Risiko für einen Gleason-Grad von 4 oder höher, wenn gemäß MRT ein starker Tumorverdacht geäußert worden war (Odds Ratio [OR] 6,1), das Risiko für ein „Upgrading“ lag mehr als doppelt so hoch (OR 2,47). Das pT-Stadium war nicht unabhängig mit dem MRT-Befund verknüpft.

Eine Subgruppenanalyse untersuchte nur die 55 Patienten, bei denen nach derzeitigen Standards zunächst die Strategie einer engmaschigen Überwachung möglich gewesen wäre. Dafür wurden nun die Gruppen „kein Tumorverdacht“ einerseits und „nicht eindeutiger Befund“ und „starker Tumorverdacht“ andererseits verglichen. Dabei zeigten sich in der Gruppe ohne Tumorverdacht signifikant niedrigere PSA-Konzentrationen und deutlich weniger Patienten mit ungünstigeren pathologischen Befunden: Nur einer von 13 Patien-

ten in der Gruppe ohne Tumorverdacht wies einen pT3-Tumor auf, und keiner einen Gleason-Score von 7 oder mehr. In der Vergleichsgruppe waren es dagegen 20 von 42 Männern: 12 Patienten mit Gleason-Score mind. 7, 5 Patienten mit Stadium mind. pT3 und 5 Patienten mit beiden Parametern.

### Fazit

MRT-Befunde können wesentlich zur Einschätzung eines Prostatakarzinoms beitragen, wenn anatomische und funktionelle Sequenzen herangezogen werden, meinen die Autoren. Darüber hinaus könnte die MRT auch einen Beitrag leisten, wenn es um die Abwägung einer engmaschigen Überwachung oder einer sofortigen Therapie geht, das müssten prospektiv angelegte Studien mit größeren Patientenzahlen herausfinden. Dabei sollte auch der Einsatz von MRT-Kontrastmitteln untersucht werden, ebenso der Beitrag von 3-T-Geräten zu einer möglicherweise noch besseren Befundung.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

### Kommentar

## In geübter Hand ein vielversprechendes Instrument



PD Dr. Hendrik Isbarn ist Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Die Bildgebung beim Prostatakarzinom ist Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. Obgleich durch die Bestimmung des PSA-Wertes, dem bioptischen Gleason-Score und der digital rektalen Untersuchung eine weitgehend realistische Risikostratifizierung der Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom häufig gelingt, kommt es doch bei einem substanziellen Patientenanteil zu einer Fehleinschätzung des Risikoprofils [1]. Dies kann bspw. in einer suboptimalen Behandlungsstrategie resultieren. Entsprechend verlockend ist die Vorstellung, dass durch den Einsatz

bildgebender Verfahren eine noch genauere Risikostratifizierung gelingt.

In der vorgestellten Studie wurde die Fähigkeit des MRT zur Vorhersage prognostisch ungünstiger histopathologischer Parameter evaluiert. Im Wesentlichen sind 2 Punkte dieser Arbeit besonders interessant:

- ▶ Starker Tumorverdacht im MRT war statistisch signifikant mit einer deutlich erhöhten Rate an histopathologisch ungünstigen Charakteristika, wie einem dominierenden Gleason-4-Tumor im Prostatektomie-Präparat und/oder einem Gleason-Upstaging assoziiert. Obgleich die Rate an  $\geq$ pT3 sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen unterschied, sind die prozentualen Unterschiede doch bemerkenswert (6,7% bei Patienten ohne Tumorverdacht im MRT, 28,3% bei nicht eindeutigen Befund und 48,1% bei starken Tumorverdacht), und es ist anzunehmen, dass bei einer höheren Fallzahl dieser Unterschied Signifikanzniveau erreichen würde.
- ▶ Bei Patienten, die aufgrund der klinischen Befunde Kandidaten für eine aktive Überwachung (AS) sind, wurde bei keinem der Patienten, die ein unauffälliges MRT zeigten, ein Gleason-Score  $\geq$  7 im Prostatektomie-Präparat nachgewiesen, und lediglich bei 7,7% zeigte sich ein Tumorstadium  $\geq$ pT3. Hingegen zeigte sich bei 40% der Patienten mit einem nicht eindeutigen oder stark suspekten MRT ein Gleason-Score  $\geq$  7 und bei 19% ein Tumorstadium  $\geq$ pT3.

Beide Punkte zeigen, dass durch ein additives MRT teilweise eine bessere Risikostratifizierung erreicht wird, als wenn lediglich der PSA-Wert, der bioptische Gleason-Score und der Befund der digital rektalen Untersuchung erhoben würde. Bei der Interpretation der vorgestellten Studie sollte allerdings Folgendes berücksichtigt werden: Eine leider deutliche Limitation der Studie ist die nicht eindeutig nachvollziehbare Risikostratifizierung, welche durch den Radiologen vorgenommen wurde. Es existieren internationale Empfehlungen zur Befundung von MRT-Aufnahmen der Prostata. Beispielsweise wurde 2012 von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) die sog. PI-RADS-Klassifizierung zur Befundung von multiparametrischen MRTs der Prostata vorgenommen [2]. Anhand solcher strukturierten Befundungsschemata für die MRT der Prostata können Befunde transparent und reprodu-

zierbar erhoben werden. In der hiesigen Arbeit wurde sich keiner solcher Klassifizierungssysteme bedient, sondern der Radiologe entschied subjektiv, ob ein MRT entweder nicht tumorverdächtig, nicht eindeutig tumorverdächtig oder stark tumorverdächtig ist. Leider ist die MRT-Bewertung des Radiologen für den Leser nicht weiter nachvollziehbar, was die Generalisierbarkeit der Arbeit infrage stellt. Weiterhin sollte erwähnt werden, dass die MRTs sämtlich von einem Radiologen ausgewertet wurden, der über eine hohe Expertise in der Befundung von MRTs der Prostata verfügt. Der klinische Alltag sowie publizierte Daten zeigen immer wieder, dass nicht nur bei der operativen Versorgung des Prostatakarzinoms die Erfahrung des Operateurs eine entscheidende Rolle spielt, sondern dass auch bei der Bewertung von radiologischen Befunden die Expertise des Radiologen einen entscheidenden Einfluss auf die Validität der Befundung hat [3]. Entsprechend ist anzuraten, dass therapeutisch signifikante Entscheidungen lediglich dann durch ein MRT mit beeinflusst werden, wenn ein entsprechend qualifizierter Radiologe dieses befundet hat.

Zusammenfassend demonstriert die vorgestellte Studie, dass die MRT eindeutig das Potenzial besitzt, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms substanziell zu beeinflussen. Jedoch ist die MRT noch weit davon entfernt eine so exakte Darstellung der Prostata zu erlauben, dass auf die übliche weitere Diagnostik beim Prostatakarzinom (PSA, Prostatabiopsie etc.) gar verzichtet werden kann. Dies wird durch die Tatsache unterstrichen, dass knapp 10% der MRTs gar nicht suspekt waren und sogar 39% keinen eindeutigen Befund ergaben, obgleich alle Patienten ein stanzbiotisch gesichertes Prostatakarzinom hatten. Die rasante Weiterentwicklung und Optimierung der bildgebenden Verfahren nebst Expertenempfehlungen zur Interpretation der Befunde lassen es jedoch sehr wahrscheinlich erscheinen, dass der Stellenwert der Bildgebung beim Prostatakarzinom in den nächsten Jahren noch deutlich weiter steigen wird.

PD Dr. Hendrik Isbarn, Hamburg

### Literatur

- 1 Vellekoop A et al. J Urol 2014; 191: 350–357
- 2 Barents JO et al. Eur Radiol 2012; 22: 746–757
- 3 Ruprecht O et al. Eur J Radiol 2012; 81: 456–460

## Nierensteine

# Prophylaktische Antibiose bei Stoßwellenlithotripsie?

Im Hinblick auf die Antibiotikaprophylaxe bei der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) von Nierensteinen gibt es unterschiedliche Auffassungen: Die American Urological Association empfiehlt sie grundsätzlich, im Gegensatz dazu stehen die europäischen Leitlinien, die sie nur bei Risikopatienten empfehlen. Eine Gruppe aus Toronto hat die Wertigkeit gezielter antimikrobieller Prophylaxe untersucht.

J Urol 2013; 189: 2112–2117

## mit Kommentar

Obwohl nur eine gezielte (im Gegensatz zu routinemäßiger) Antibiotikaprophylaxe bei der ESWL von Nierensteinen durchgeführt wurde, war die Rate von Harnwegsinfektionen und asymptomatischen Bakteriurien extrem gering. Zu diesem Ergebnis gelangen John Honey und seine Kollegen, die insgesamt 526 Patienten in ihre prospektive Kohortenstudie aufgenommen haben. Bei allen Studienteilnehmern wurde am Tag der ESWL eine Urinprobe (Mittelstrahlurin) entnommen. Ein Urinstix-Test wurde durchgeführt und eine Kultur angelegt. Zusätzlich wurde 3 Tage nach der Untersuchung erneut Urin zur Kultur entnommen. Eine antibiotische Prophylaxe erfolgte nach Ermessen der behandelnden Urologen bei Risikopatienten (einliegender Nephrostomie-Katheter, infizierte Steine in der Vorgeschichte, kürzliche durchgeführte Interventionen an den Harnwegen und/oder Nachweis von Nitrit und Leukozyten mittels Urin-

stix). Innerhalb von einer Woche nach ESWL wurden die Studienpatienten nach Symptomen wie Fieber, Schmerzen beim Wasserlassen und Notwendigkeit einer antibiotischen Behandlung nach Entlassung befragt. Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit von ABU, HWI, Urosepsis und das Ergebnis der postinterventionellen Kulturen. Sekundärer Endpunkt war die Aussagekraft der Urinstix für einen tatsächlichen Erregernachweis in der Urinkultur.

## Harnwegsinfektion nur bei einem Patient



Die Daten von insgesamt 389 Patienten konnten im Hinblick auf den primären Endpunkt ausgewertet werden, davon hatten 8 gezielt eine Antibiose erhalten. Bei 106 Patienten fehlten die postinterventionellen Kulturen, und bei weiteren

31 fand sich ein positiver Befund bereits am Tag der ESWL. Ein manifester HWI mit Nachweis von E. coli in der Kultur trat lediglich bei einem der 389 Patienten auf (0,3%), zu einer Urosepsis kam es in keinem Fall. Eine ABU wurde bei 11 Patienten nachgewiesen (2,8%).

Zur Auswertung des sekundären Endpunkts wurden alle 526 Patienten herangezogen. Dabei ergab sich beim Nachweis von Nitrit gemäß Stix eine Sensitivität von 9,7% und eine Spezifität von 95% für einen tatsächlichen Keimnachweis in der Kultur, die Kombination von Nitrit plus Leukozyten änderte diese Zahlen nicht wesentlich.

## Fazit

Die ESWL von Nierensteinen per se ist nach diesen Ergebnissen keine Indikation für die prophylaktische Gabe von Antibiotika, meinen die Autoren. Allerdings, so fügen sie weiter an, gab es in ihrer Studie keine Kontrollgruppe, und die Antibiotikagabe, wenn sie erfolgte, war nicht standardisiert. Daher können allgemeingültige Empfehlungen daraus nicht abgeleitet werden. Weitere Untersuchungen sollten aber die adäquaten Indikationen für eine prophylaktische antibiotische Behandlung klären, ebenso die Wahl des Antibiotikums und die Dauer der Therapie.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

## Ist eine Antibiotikaprophylaxe bei der ESWL notwendig?



Dr. Andreas Neisisus ist Funktionsoberarzt an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz

Bezüglich einer generalisierten periinterventionellen Antibiotikaprophylaxe vor Durchführung einer Extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) gibt es diskrepante Empfehlungen vonseiten der amerikanischen (AUA) und europäischen



(EAU) urologischen Leitlinienkommission. Während in der AUA-Leitlinie immer noch eine universelle Antibiotikaphylaxe vor ESWL empfohlen wird, beschränkt sich die EAU-Leitlinie auf ein selektioniertes Patientengut. Traditionell wird sicherlich in den meisten deutschen Kliniken, aber auch international, eine periinterventionelle Antibiotikaphylaxe vor jeglichen Interventionen bei Nephrolithiasis durchgeführt. Die behandelnden Urologen wissen sich hierdurch in der Regel auf der sicheren Seite und gehen damit jeglichem Vorwurf aus dem Weg, die ihnen anvertrauten Patienten unterbehandelt oder nicht ausreichend geschützt zu haben.

In dieser prospektiven Kohortenstudie haben John Honey und Kollegen nun dieses Dogma der universellen präemptiven Antibiotikaphylaxe vor ESWL auf den Prüfstand gestellt.

### Stärken und Schwächen der Arbeit

Es handelt sich um eine unizentrische Kohortenstudie, d. h. ein hoher Evidenzlevel bleibt den Ergebnissen verwehrt, da keine Randomisierung vorliegt. Nichtsdestotrotz wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten immerhin 526 Patienten prospektiv eingeschlossen.

Nachteilig ist sicherlich, dass die sog. „gezielte“ Antibiotikatherapie nicht im Vorhinein standardisiert, sondern jeweils von dem behandelnden Urologen individuell festgelegt wurde. Primäres Studienziel war die Inzidenz von Harnwegsinfektionen, Urosepsis und asymptomatischen Bakteriurien nach ESWL. Sekundär wurde die Sensitivität und Spezifität von den Urinschnelltest-Parametern Leukozyten und Nitrit (positiv vs. negativ) untersucht.

Alle Patienten hatten eine präinterventionelle Urinanalyse (Schnelltest und Kultivierung am Tag vor ESWL) und innerhalb von 3 Tagen nach Intervention, die letztendlich determinierenden Zielparameter wurden allerdings nur mithilfe eines Fragebogens abgefragt und nicht anhand standardisierter, nachweisbarer Tests evaluiert. Von den letztendlich eingeschlossenen 389 Patienten trat nur bei 0,3% ein HWI, keine Urosepsis und bei 2,8% eine asymptomatische Bakteriurie auf. Insgesamt wurde nur bei 2,1% (!) der Patienten überhaupt eine Antibiotikaphylaxe durchgeführt. Allerdings wurden nur Patienten mit nachweisbar sterilem

Urin (Über-Nacht-Kultur) behandelt und für die weitere Auswertung dann auch eingeschlossen.

Diese Ergebnisse sind erstaunlich gut, sodass man eine generalisierte Antibiotikaphylaxe vor ESWL tatsächlich infrage stellen muss, wenn eine negative Urinkultur am Tag der Therapie vorliegt.

### Voraussetzungen für eine Antibiotikaphylaxe

Diese Praxis ist sicherlich nur bei idealen Kandidaten durchführbar (nicht immun-supprimiert und/oder keine anderweitigen Risikofaktoren, z. B. anatomisch bedingte Obstruktion der ableitenden Harnwege o.ä.). Das mediane Alter des Studienkollektivs war mit  $54 \pm 12$  Jahren auch relativ niedrig.

- ▶ Liegt ein auffälliges Blutlabor oder eine Dilatation der oberen Harnwege vor, sollte eine Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden.
- ▶ Im Falle einer Ableitung (DJ-Stent, Nephrostomie und/oder einliegender Blasenkateter) sollte ebenfalls eine Prophylaxe durchgeführt werden, auch wenn in dieser Studie 15% der Patienten ein DJ einliegen hatten. Vor einer abweichenden Empfehlung müssten größere Studienpopulationen vorliegen. Dies wird so auch von den Autoren als limitierender Faktor aufgeführt.
- ▶ Die Autoren führten eine individuelle Prophylaxe durch, falls kürzlich ein HWI oder eine endoskopische Intervention vorausgegangen war.
- ▶ Die Aussage des Urinschnelltests (Dipstick) mit einem hohen negativ prädiktiven und einem niedrigen positiv prädiktiven Wert wird zu Recht infrage gestellt, dies ist konform zur publizierten Datenlage. Folgerichtig wird empfohlen, dass man sich vor einer geplanten Therapie nur auf die aus Mittelstrahl gewonnene Urinkultur (über Nacht) verlassen kann.

### Fazit

Im Vergleich zu anderen bis dato publizierten Arbeiten muss man sagen, dass es sich hierbei um eine nicht randomisierte Einzelkohorten-Studie handelt, wenn auch mit sehr hoher Teilnehmerzahl. Somit tragen die Erkenntnisse sicherlich positiv zur klinischen Praxis bei, indem sie die EAU-Leitlinienempfehlung der gezielten prophylaktischen im Gegensatz zur universellen Antibiose unterstützen. In Hinsicht auf Patientensubgruppen, die

mit Harnleiterschienen, Nephrostomien und/oder Kathetern versorgt sind, kann anhand dieser Studie noch keine belastbare Empfehlung ausgesprochen werden.

Im Fachgebiet der Urologie werden Patienten im Vergleich zu anderen chirurgischen Fächern eher großzügig mit periinterventioneller Antibiose abgedeckt, sodass eine solche Studie im Zuge der steigenden Resistenzenbildung gegen gängige Antibiotika einen hohen Nutzen aufweist. Dies sollte uns sensibilisieren, unsere gängige Praxis bez. der verabreichten Antibiosen – nicht nur im Zuge der Steintherapie – auf den Prüfstand zu stellen.

Dr. Andreas Neisius, Mainz

### Priapismus

## Nebenwirkung von Methylphenidat

Das am häufigsten zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingesetzte Medikament Methylphenidat kann in seltenen Fällen einen Priapismus auslösen. Dies berichtet die U.S. Food and Drug Administration (FDA) in einer Drug Safety Communication.

Aufgrund der aufgetretenen Fälle hat die FDA die Fachinformation für Methylphenidat geändert und das seltene aber ernstzunehmende Risiko Priapismus aufgenommen. Patienten, die Methylphenidat einnehmen und bei denen eine Erektion auftritt, die mehr als 4 Stunden andauert, sollten sofort einen Arzt aufsuchen, rät die FDA. Dabei ist es wichtig, dass alle männlichen Patienten über die Symptome informiert werden. Besonders Jungen vor der Pubertät könnten andernfalls möglicherweise das Problem nicht erkennen oder aus Scham niemandem davon erzählen.

Weiterhin macht die FDA darauf aufmerksam, dass auch das ADHS-Medikament Atomoxetin einen Priapismus bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen hervorrufen kann und dass hier sogar mehr Fälle bekannt seien.

Nach einer Pressemitteilung (FDA)

## Harnleiterverletzung

# Visualisierung der Ureteren in der Abdominalchirurgie

Die iatrogene Harnleiterverletzung ist eine schwerwiegende Komplikation im Rahmen abdomineller Eingriffe. Insbesondere bei Beckentumoren oder z.N. Radiatio ist die Identifizierung der Harnleiter oft schwierig. Die präoperative Einlage von Double-J-Stents ist zwar hilfreich, aber invasiv und u. U. mit Komplikationen behaftet. Eine alternative Möglichkeit der Harnleitervisualisierung stellen Floris Verbeek und Kollegen vor.

J Urol 2013; 190: 574–579

## mit Kommentar

Mittels Nahinfrarot-Fluoreszenzbildgebung können nach Gabe von Methylenblau intraoperativ die Ureteren in Echtzeit deutlich dargestellt werden, wie sich in der Machbarkeitsstudie der niederländischen Arbeitsgruppe zeigte. Zwölf Patienten im mittleren Alter von 48 Jahren mit einem mittleren BMI von 23 kg/m<sup>2</sup> wurden in die Studie einbezogen. Die durchgeführten Operationen waren radikale Hysterektomie (n=4) oder Trachelektomie (n=4), jeweils mit Lymphadenektomie, Zystektomie und Harnableitung (n=3) und eine Debulking-Operation bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (n=1). Nach Standard-Laparotomie wurden zunächst die Ureteren aufgesucht und freipräpariert. Danach wurde das Mini-FLARE™-System (FLARE: Fluorescence-Assisted Resection and Exploration) mit der Strahlenquelle (700nm) über dem Operationsfeld positioniert, und die Patienten erhielten über einen peripheren Zugang über 5 min Methylenblau intravenös. Aufnahmen und Darstellung des fusionierten Bildes aus fluoreszierenden Strukturen und Operationssitus auf einem Monitor erfolgten 0 bis 5, 15, 25, 35, 45 und 60 min nach der Injektion. Drei verschiedene Dosen (0,25, 0,5 oder 1,0 mg/kg Körpergewicht) wurden untersucht.

Alle Ureteren konnten innerhalb von 10 min nach Gabe von Methylenblau, das über die Nieren ausgeschieden wird, problemlos visualisiert werden, und das Sig-

nal war bis zu 60 min nach der Gabe nachweisbar. Bei Beurteilung des Signal-Rausch-Verhältnisses gab es dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 verschiedenen Dosierungen – schon 0,25 mg/kg Methylenblau waren für eine gute Darstellung der Harnleiter ausreichend. Unerwünschte Wirkungen aufgrund des Farbstoffs wurden nicht beobachtet.

## Fazit

Die Autoren schlussfolgern, dass die Technik der Nahinfrarot-Fluoreszenzbildgebung erfolgreich zur intraoperativen Darstellung der Ureteren verwendet werden kann. Dabei genügt schon eine geringe Dosierung des als Fluoreszenzfarbstoff verwendeten Methylenblaus, um eine optimale Visualisierung zu erreichen. Auf diese Weise lassen sich Komplikationen im Zusammenhang mit einer Verletzung der Ureteren vermeiden und die Operationszeit kann durch das leichtere Auffinden der Harnleiter verkürzt werden. Die Methode könnte sich auch bei laparoskopischen Eingriffen als hilfreich erweisen, bei denen das Retroperitoneum nicht direkt palpieren werden kann. Allerdings kann Methylenblau nur bei Patienten mit ausreichender Nierenfunktion eingesetzt werden, weitere Fluoreszenz-Kontrastmittel werden derzeit entwickelt.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

## Innovatives Verfahren



Dr. Simone Bier ist Assistenzärztin an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen



Prof. Dr. Christian Schwentner ist leitender Oberarzt an der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen

Die Identifikation der Ureteren während Bauch- und Beckenoperationen ist ein wichtiger intraoperativer Schritt um iatrogene Harnleiterverletzungen zu vermeiden oder frühzeitig zu erkennen – v.a. vor dem Hintergrund, dass Harnleiterverletzungen einer erhöhten Morbidität u.a. durch genitoureterale Fisteln, Nierenfunktionseinschränkungen und Infektionen unterliegen.

Die Studiengruppe um Floris Verbeek identifiziert die Ureteren von 12 Patienten intraoperativ mittels Gabe einer Niedrigdosis Methylenblau und Detektion des Signals mithilfe eines Mini-FLARE-Imaging-Systems. Bereits an Tiermodellen wurde die Möglichkeit getestet und nun in dieser Studie erstmalig auf den Menschen übertragen. Neben der Darstellung des Harnleiters spielte die angemessene Dosierung des Methylenblaus eine zentrale Rolle.

## Vorteil: geringe Invasivität

Die Einlage von DJ-Stents ist ein bekanntes und viel beschriebenes Verfahren, um die Ureteren intraoperativ zu identifizieren und Ureterverletzungen vorzubeugen. Vor allem bei offenen Operationen spielt das Erkennen des Harnleiters durch Tasten eine große Rolle. Mittels leuchtenden Harnleiterschienen kann die Identifikation bei minimalinvasiven Operationen gewährleistet werden. Nachteil des Ver-

fahrens ist natürlich die Invasivität der DJ-Stent-Implantation, die mit einem erhöhten Risiko für Infektionen, Harnleiterverletzungen und nicht zuletzt Hämaturie einhergehen kann [1,2]. Die fehlende Invasivität von Verbeeks Verfahren ist ein enormer Vorteil gegenüber der präoperativen DJ-Stent-Einlage. Höchstwahrscheinlich weist diese fluoreszenzgestützte Harnleiterdarstellung auch bei minimalinvasiven Eingriffen aufgrund der dort vorliegenden fehlenden taktilen Identifikationsmöglichkeiten Vorteile auf, bislang wurde dies jedoch noch nicht klinisch eruiert.

Die Studiengruppe um Berland publiziert 2007 in einem kleinen Patientenkollektiv von 10 Patienten die Darstellbarkeit

der Harnleiter mittels intraoperativer Markierung durch ein Radiopharmazeutikum. In diesem Studienkollektiv wurden die Untersuchungen nur bei offenen Eingriffen durchgeführt, jedoch propagieren die Autoren eine mögliche Übertragung auf minimalinvasive Eingriffe [3].

Vanbeek et al. zeigen mit ihrer Studie ein innovatives Verfahren, welches in der Zukunft sicher noch eine große Rolle spielen wird. Das Erkennen der markierten Harnleiter v. a. bei minimalinvasiven Operationen sollte in der klinischen Anwendung weiter untersucht werden und könnte eine einfache, weniger invasive Alternative zur DJ-Stent-Implantation darstellen. Nachteil des Verfahrens ist, dass ein Einsatz bisher nur bei Patienten ohne Nieren-

funktionseinschränkung möglich ist und dass es keine taktile Erkennung von Harnleitern, wie nach DJ-Stent-Einlagen, bei offenen Operationen ermöglicht. Vorteil ist neben der geringeren Invasivität sicherlich die schnelle Verfügbarkeit. Zeigen sich intraoperativ nicht erwartete Schwierigkeiten bei der Identifikation des Harnleiters, könnte so in Zukunft eine einfache und kurzfristige intraoperative Markierung möglich sein.

*Dr. Simone Bier, Prof. Dr. Christian Schwentner, Tübingen*

#### Literatur

- 1 Chahin F et al. JLS 2002; 6: 49–52
- 2 Anita J et al. Archives of Gynecology and Obstetrics 2013; 288: 1061–1066
- 3 Berland TL et al. J Am Coll Surg 2007; 205: 608–611

#### Induratio penis plastica

## Medikamentöse Behandlung

Bei der Induratio penis plastica (IPP) werden operative Maßnahmen wegen des Risikos von Verletzungen des Gefäß-Nerven-Bündels und Penisverkürzung fast nur bei schweren Verkrümmungen mit Plaquebildung (Endstadium der IPP) angewendet. Über eine neue, minimalinvasive Behandlungsmöglichkeit im früheren Stadium berichten Gelbard et al.

J Urol 2013; 190: 199–207

#### mit Kommentar

Die enzymatische Therapie mit von Clostridium histolyticum gewonnener Kollagenase kann die physischen und psychischen Befunde bei einer IPP deutlich bessern. Zu diesem Ergebnis gelangt die Arbeitsgruppe aus den USA und Australien, die in 2 identischen prospektiven, randomisierten Phase-III-Doppelblindstudien (IMPRESS I und II) von September 2010 bis April 2012 insgesamt 832 Patienten behandelt hat.

Eingeschlossen wurden Männer mit IPP mit einer dorsalen Peniskrümmung zwischen 30 und 90°. Patienten mit geringerer, stärkerer oder ventraler Verkrümmung wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Kollagenase (n=551) oder Placebo (n=281) zugewiesen. Bis zu 4 Behandlungszyklen im Abstand von 6 Wochen wurden durchgeführt, bei jedem Zyklus wurde 2-mal im

Abstand von 24 bis 72 Stunden Kollagenase oder Placebo am Ort der stärksten Krümmung in den Penis injiziert. Ein bis 3 Tage nach der zweiten Injektion eines jeden Zyklus erfolgte eine manuelle Streckung des Penis durch einen Prüfarzt, die dann 3-mal täglich vom Patienten selbst wiederholt wurde. Primäre Endpunkte der Studie waren die prozentuale Veränderung der Peniskrümmung sowie die Veränderung in der Subskala „Einschränkungen durch die Symptomatik“ (wie schmerzhafte Erektionen, ästhetische Gesichtspunkte und Behinderung beim Geschlechtsverkehr) des Peyronie Disease Questionnaire (PDQ).

#### Abnahme der Peniskrümmung durch Kollagenaseinjektion



Die gepoolte Auswertung beider Studien nach 52 Wochen zeigte eine Verminde-



MRT-Befund einer IPP-Plaques im dorsalen Abschnitt des Penis (Bild: Beyersdorff, Asbach, Zaspel: Induratio penis plastica (IPP), aus: Beyersdorff, Asbach, Zaspel, Hrsg.: Thieme Radbase).

rung der Peniskrümmung um im Mittel 34% (17°) in der Kollagenasegruppe und um 18,2% (9,3°) in der Placebogruppe ( $p < 0,0001$ ). Ebenso hatte die subjektive Beeinträchtigung gemäß PDQ in der Verumgruppe deutlich stärker abgenommen als in der Kontrollgruppe (im Mittel -2,8 vs. -1,8 Punkte).

Lokale Nebenwirkungen (Penis und Leistenregion) traten bei 464 (84,2%) im Behandlungsarm und bei 36,5% im Placeboarm auf. Die meisten Nebenwirkungen wurden als leicht bis mäßig ausgeprägt klassifiziert. Am häufigsten (mind. 45% der Teilnehmer betroffen) waren penile

Ekchymosen, Penisschwellungen und -schmerzen. Penisverkürzungen traten nicht auf. Zu schweren Nebenwirkungen kam es bei 6 Männern: in jeweils 3 Fällen kam es zu einer Penisfraktur während Geschlechtsverkehrs, welche operativ versorgt wurde. Von 3 relevanten Hämatommen wurde eines operativ revidiert, ein weiteres aspiriert. Nahezu alle mit Kollagenase behandelten Männer (98,4%) hatten nach einem Jahr Antikörper gegen das Enzym entwickelt, systemische immunologische Reaktionen wurden nicht beschrieben.

### Fazit

Die Injektionsbehandlung mit Kollagenase kann bei einer ausgeprägten IPP hilfreich sein, folgern die Autoren, und ist dabei relativ gut verträglich. Allerdings waren Männer mit ventraler Peniskrümmung und mit kalzifizierten Plaques von der Studie ausgeschlossen, sodass für diese Gruppen keine Aussage getroffen werden kann.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

### Kommentar

## Kollagenase von Clostridien doch gut für den Mann?



Dr. Eugen Plas ist Vorstand der Urologischen Abteilung des Hanusch Krankenhauses in Wien

Die Autoren berichten in dieser Studie über eine innovative, minimalinvasive Technik zur Behandlung der Induratio penis plastica (IPP; Peyronie's disease, PD). Bekanntermaßen tritt diese Erkrankung gehäuft mit der Dupuytren'schen Kontraktur oder Veränderungen an der Planta pedis auf, weshalb die Autoren, nach vielversprechenden Ergebnissen zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur 2009 [1], diese Therapie auch für die Behandlung der IPP untersuchten. In einer randomisierten, doppelblinden Studie an

initial 836 gescreenten Männern, konnten nach Studienende schließlich 401 Patienten in der Verumgruppe und 211 in der Placebogruppe evaluiert werden.

Alle Männer erhielten zumindest 2 intraläsionale Injektionen mit 0,58 mg Kollagenase vom Clostridium histolyticum oder Placebo gefolgt von einer manuellen Streckung (3-mal Wiederholung) für mind. 30s durch den behandelnden Arzt 24–72 Stunden nach der Injektion. Des Weiteren wurde der Patient instruiert, diese mechanische Streckung und Dehnung der Korpora auch zu Hause 3-mal täglich in gleicher Weise innerhalb der injektionsfreien Intervalle durchzuführen. War das Ergebnis bereits nach der ersten Behandlung zufriedenstellend für den Patienten oder den Arzt, folgten keine weiteren Injektionen. Maximal wurden 8 Injektionen (4 Behandlungszyklen) im Abstand von jeweils 6 Wochen durchgeführt. Ausschlusskriterium war u. a. das Vorliegen einer kalzifizierten Plaque, da hier die intraläsionale Injektion nicht erfolgreich appliziert werden konnte bzw. keine ventrale Deviation.

### Standardisierung der Methode schwierig

Dies sind auch bereits die wesentlichen Informationen dieser Publikation – anhand einer großen Patientenanzahl bei moderat ausgeprägter IPP (beinahe 80% der Deviationen betragen lediglich 30–60°) wurde eine neue Behandlungsmethode evaluiert. Das interessante ist sicherlich die große Patientenanzahl sowie der Studienaufbau, kontrovers zu diskutieren ist der Einsatz der intraläsionalen Injektionstechnik sowie die postinterventionelle physikalische Manipulation sowohl durch den Untersucher als auch den Betroffenen. Gerade diese Maßnahmen sind nur schwer zu standardisieren und können Ergebnisse wesentlich beeinflussen. Bemerkenswert ist, dass nach 52 Wochen beinahe 60% der Patienten eine Verbesserung ihrer Deviation erfuhren, verglichen mit 30% in der Placebogruppe, wobei bei 78% der Männer (Verum) bzw. 88% (Placebo) der gesamte Therapiezyklus mit 8 Behandlungen durchgeführt wurde. Gerade in der frühen Form der IPP-Therapie könnte diese Technik anhand der bisherigen Daten eingesetzt werden, ausgedehnte, insbesondere kalzifizierte Plaques brauchen weiterhin der operativen Sanierung und stellen für diese Methode keine Indikation dar.

### Hohe Nebenwirkungsrate

Trotz der hohen Akzeptanz der Patienten war die Nebenwirkungsrate mit über 80% beträchtlich, wobei darauf verwiesen wird, dass es unter lokalen Therapiemaßnahmen zu einer raschen Besserung kam. Trotzdem traten bei 4 Männern interventionspflichtige Läsionen, u. a. Penisfraktur 14 Tage nach der Injektion, auf, bei einem Mann wurde ein subkutanes Hämatom abpunktiert. Leider wurden keine histologischen Präparate gewonnen, die den eigentlichen Effekt der Kollagenase an der Tunica albuginea darstellen. Gerade dies hätte zusätzliche Information liefern können, welchen Umbauprozess die Kollagenase lokal am Corpus cavernosum verursacht bzw. ob ein Zusammenhang mit der Injektionsstelle, der mechanischen Manipulation und der Frakturstelle nachweisbar war.

### Fazit

Für die breitflächige Anwendung der intraläsionalen Injektion von Kollagenase vom Clostridium histolyticum ist es derzeit zu früh, da sie auch noch nicht von der FDA oder EMA bewilligt wurde und somit nur Off-label verwendet werden kann. Diese Resultate anhand des großen untersuchten Kollektivs sind jedoch sicherlich vielversprechend und werden in Zukunft gerade in der frühen Form der IPP-Therapie Anwendung finden. Hierbei wird zu klären sein, welcher Mann eine Therapie benötigt oder nicht, da in ca. 50% der Fälle eine Stabilisierung der Deviation, bei 10–15% eine spontane Verbesserung und bei 35–40% eine progrediente Verschlechterung nachweisbar ist [2]. Nicht außer Acht zu lassen sind die Nebenwirkungen, die, wenn auch nur lokal, bei beinahe allen Patienten auftreten und eine entsprechende Compliance des Patienten, insbesondere der sexuellen Karenz post interventionell, voraussetzen. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die operative Interventionen erfordern, müssen dem Patienten vor dieser Therapie dargestellt werden.

Dr. Eugen Plas, Wien

### Literatur

- 1 Lawrence C et al. N Engl J Med 2009; 361: 968–979
- 2 Schaeffer AJ, Burnett AL. J Androl 2012; 33: 3–14

## PREFERE

## Chance für Forschung und Patienten

Vor genau einem Jahr, im Januar 2013, fiel der Startschuss für die deutsche Prostatakrebs-Studie PREFERE, eine der größten klinischen Studien auf dem Gebiet der Onkologie. Sie soll erstmals alle 4 empfohlenen Therapien zur Behandlung eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms miteinander vergleichen. Jetzt ziehen die Urologen eine erste Bilanz.

„Wir sind mit dem Start zufrieden“, sagt der urologische Studienleiter Prof. Michael Stöckle. Rund drei Viertel der erforderlichen Krankenhäuser haben sich bundesweit bereits erfolgreich dem aufwendigen Verfahren zur Qualitätssicherung unterzogen und können seit durchschnittlich 3 Monaten als Studienzentren Patienten in die Studie aufnehmen. 80 Männer mit einem Niedrigrisiko-Karzinom wurden bereits rekrutiert. „Jetzt im zweiten Jahr müssen die Zahlen allerdings deutlich ansteigen, damit wir bis 2016 auf die erforderliche Zahl von mehr als 7000 Studienteilnehmern kommen“, sagt Prof. Stöckle. Ohne die Beteiligung möglichst vieler niedergelassener Urologen, die ihre Patienten über die Studie informieren, ist das jedoch nicht möglich. Aus dem Grund appellieren DGU-Generalsekretär Prof. Oliver Hakenberg und BDU-Präsident Dr. Axel Schroeder noch einmal an alle Urologen, sich an der Studie zu beteiligen. „Die erforderlichen PREFERE-Informationsmaßnahmen für die niedergelassenen Urologen werden bundesweit angeboten“, betont Dr. Schroeder.

Die Patienten-Rekrutierung erfolgt nach exakten Vorgaben: Bei Verdacht auf Prostatakrebs stellt der Urologe seine Diagnose. Wenn der Patient die Auswahlkriterien erfüllt, informiert ihn der Arzt über die 4 leitliniengerechten Therapiemöglichkeiten und die Studie. Signalisiert der Patient Teilnahmebereitschaft, händigt ihm der Urologe das Aufklärungsvideo mit der Begleitbroschüre aus und überweist ihn an ein Studienzentrum. Dort wird die Gewebeprobe durch einen besonders erfahrenen Pathologen nochmals beurteilt, um die exakte Diagnose zu sichern. Anschließend wird der Patient nach Überprüfung randomisiert, das bedeutet, dass der Tumorkranke von den 4 zurzeit empfohlenen Behandlungsformen maximal 2 ablehnen darf, dann aber nach dem Zufall-

sprinzip einer der 2 oder 3 anderen Therapiealternativen zugeordnet wird – eines der besten wissenschaftlichen Verfahren in der medizinischen Forschung, das dennoch häufig Misstrauen auslöst. „Viele Menschen haben grundsätzlich erst einmal Angst, an einer Studie teilzunehmen“, weiß Prof. Stöckle. Die Patienten befürchten, dass sie dann keine optimale Behandlung bekommen oder dass sie durch die Randomisierung Willkürlichkeit ausgesetzt sind und keinen Einfluss mehr auf die Behandlung nehmen können. „Dabei muss bedacht werden, dass die Patienten immer, auch wenn sie sich in Absprache mit dem behandelnden Arzt für eine Therapie entscheiden, willkürlich entscheiden.“ Denn bislang fehle der qualitativ höchste Nachweis der Gleichwertigkeit der 4 Behandlungsstrategien in Bezug auf die Tumorheilung. Genau aus dem Grund soll mithilfe der PREFERE-Studie nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin erforscht werden, ob eine Behandlungsform den anderen in irgendeiner Weise über- oder unterlegen ist.

Zu den Behandlungsoptionen gehören die radikale Prostatektomie (operative Entfernung der Prostata), die perkutane Strahlentherapie (Bestrahlung von außen), die Low-Dose-Brachytherapie (Bestrahlung von innen mittels implantierter Seeds) oder die Active Surveillance (aufmerksame Beobachtung).

Die Therapie, die der Patient nach der Randomisierung erhält, wird gemäß der aktuellen S3-Leitlinie durch erfahrene Spezialisten in den Studienzentren mit nachgewiesener hoher Behandlungsqualität durchgeführt. Danach übernimmt der niedergelassene Urologe die Nachsorge des Patienten bis zum Ende der Studie 2030, mind. jedoch über einen Zeitraum von 13 Jahren.

Dass eine Studie stets langsam anläuft, ist für Prof. Stöckle ein bekanntes Phänomen. „Viele Patienten, aber auch einige Mediziner, müssen erst eine mentale Hemmschwelle überwinden, bevor sie sich zu einer Teilnahme bereit erklären“, sagt er. Es habe hohe Priorität, dass in Deutschland hinsichtlich Forschungsstudien größere Akzeptanz geschaffen und bez. der PREFERE-Studie das Wissen um deren Sinnhaftigkeit vermittelt werde: „Jeder Betroffene muss lernen, dass medizinischer Fortschritt, gerade in Kernfragen wie dem Prostatakarzinom, nur mit Studien möglich ist!“ Besonders PREFERE gilt als große

Chance für die deutsche Urologie, gemeinsam mit den Fachbereichen Strahlentherapie, Pathologie und Medizinphysik ein einzigartiges Projekt mit internationaler Bedeutung durchzuführen.

Nach einer Pressemitteilung (DGU)

## Prostatakarzinom

## Enzalutamid verlängert Überleben

Ergebnisse der PREVAII-Studie zeigen, dass der Androgenrezeptor-Blocker Enzalutamid das Überleben bei 29 % der Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) erhöht und bei 81 % das Fortschreiten der Krankheit verzögert. Diese Daten wurden auf dem Genitourinary Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in San Francisco vorgestellt.

In der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden 1717 Männer mit mCRPC, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten, in 2 Gruppen randomisiert:

- ▶ Enzalutamid oder
- ▶ Placebo plus Standard-Hormontherapie.

Die Teilnehmer hatten sich vorher bereits einer Operation oder Strahlentherapie sowie einer Hormontherapie unterzogen. Primäre Endpunkte der Studie waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben.

Das Ergebnis: Enzalutamid verlangsamte bzw. stoppte das Tumorwachstum bei 59 % der Patienten verglichen mit 5 % im Placebo-Arm. Außerdem verzögerte Enzalutamid signifikant die Notwendigkeit einer Chemotherapie. Im Mittel war eine Chemotherapie bei den Patienten im Enzalutamid-Arm 17 Monate später notwendig als bei den Patienten im Placebo-Arm.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Obstipation sowie Rücken- und Gelenkschmerzen. Dazu kamen die Nebenwirkungen der Hormontherapie wie Gewichtszunahme und Hitzewallungen. Insgesamt war Enzalutamid gut verträglich – in beiden Gruppen beendeten 6 % der Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig.

Nach einer Pressemitteilung (ASCO)

**Metastasiertes Nierenzellkarzinom**

# Studienteilnehmer gesucht!

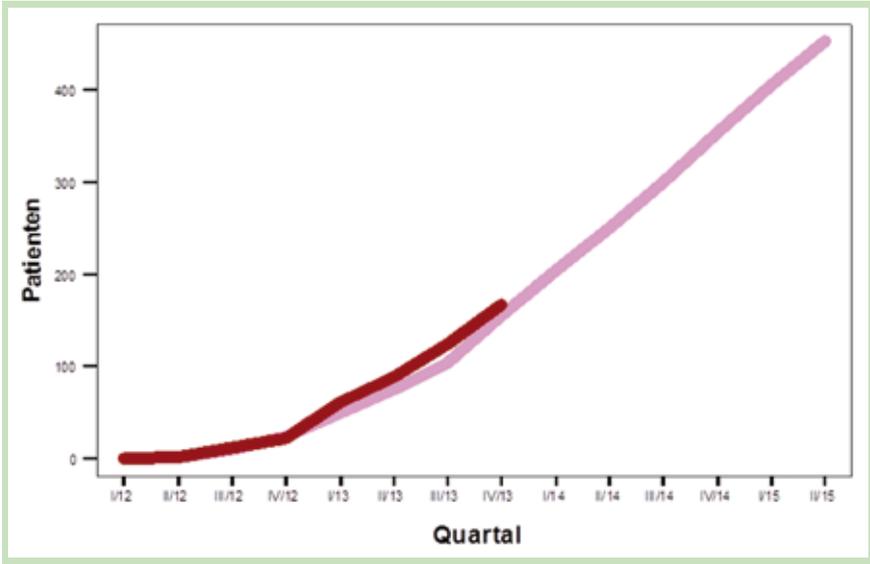
Für die Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms stehen mehrere zugelassene Arzneimittel zur Verfügung, darunter auch die Wirkstoffe Sorafenib und Pazopanib. Die sequenzielle Verabreichung von zielgerichteten Substanzen stellt zwar ein Standardvorgehen dar, allerdings gibt es noch keine validen Daten dazu, wie der Stellenwert einer definitiven Sequenztherapie einzuschätzen ist. Deshalb soll mit der SWITCH-2-Studie geklärt werden, ob die Reihenfolge der Verabreichung beider Präparate eine unterschiedliche Wirkung begründet.

544 Patienten in ca. 80 Studienzentren, davon ca. 60 in Deutschland, 9 in Österreich und 13 in den Niederlanden, werden in die Studie eingebracht. Alle Patienten werden mit jeweils beiden Prüfpräparaten behandelt, jedoch in unterschiedlicher Reihenfolge.

- ▶ In Arm 1 erhalten die Patienten zunächst 2-mal täglich 400mg Sorafenib und nach einer kurzen Behandlungspause 800 mg Pazopanib täglich.
- ▶ In Arm 2 erhalten die Patienten zunächst 800mg Pazopanib täglich gefolgt von 2-mal täglich 400 mg Sorafenib, ebenfalls nach einer kurzen Behandlungspause.

In beiden Armen wird der Therapiewechsel durch Progression unter Ersttherapie oder nicht tolerierbarer Toxizität ausgelöst. Alle Patienten werden einer engmaschigen Überwachung in den Wochen 0, 2, 4, 8, 12 und später alle 4 Wochen unterzogen. Die Bewertung des Tumors wird mittels CT/MRT und RECIST-Kriterien alle 2 Zyklen (8 Wochen) vorgenommen.

Hauptziel der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS), gemessen als Zeit zwischen Randomisierung und Datum von Progression oder Tod in der Zweitlinientherapie, also der zweiten Sequenz als Gesamt-PFS im Vergleich der beiden Sequenzen. Als Nebenziele werden die Zeit bis zur Progression in der Zweitlinientherapie, die Zeit bis zum Versagen der Erstlinientherapie, deskriptives PFS in Erst- und Zweitlinientherapie, Gesamtüberleben, Krankheitskontrollrate, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit beider Therapien ausgewertet. In einem



**Abb. 1** Bisheriger Rekrutierungsverlauf (Soll-Rekrutierung: Rosa, Ist-Verlauf: Dunkelrot).



**Abb. 2** Teilnehmende Studienzentren.

translationalen Forschungsprogramm werden Untersuchungen zu zirkulierenden Tumorzellen, Genveränderungen und Protein-Biomarkern durchgeführt.

Es handelt sich um eine sog. IIT-Studie, die von der TU München gesponsert wird. Studienleiter ist Prof. J. Gschwend. Die 1:1-randomisierte, offene, kontrollierte, internationale Studie startete im 2. Quartal 2012 mit der Patienteneinbringung; die Rekrutierung soll bis Frühjahr 2015 laufen. Den aktuellen Stand der Rekrutierung

sehen Sie in **Abb. 1**. **Abb. 2** zeigt die teilnehmenden Studienzentren. Besonders wichtig bei der Vorauswahl geeigneter Patienten ist, dass diese noch nicht mit einem TKI anbehandelt sein dürfen. Für nähere Informationen wenden Sie sich bitte an den Projektkoordinator Dr. Stefan Feldner, 0761/1524219 und stefan.feldner@iomedico.com, oder an Frau Rexer, 039827/79677 und SWITCH@MeckEvidence.de.

Nach einer Pressemitteilung (AUO)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.