

## Muskelinvasives Harnblasenkarzinom

# Blasenerhaltende Therapie

Die Standardbehandlung beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom umfasst die radikale Zystektomie. In einigen Fällen ist jedoch ein blasenerhaltendes Vorgehen möglich, das auf der möglichst vollständigen transurethralen Resektion des Tumors (TURB) sowie der Radiochemotherapie beruht. Die US-amerikanische „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) hat die langfristige Prognose dieser Patienten analysiert.

J Clin Oncol 2014; 32: 3801–3809

## mit Kommentar

In ihrer gepoolten Sekundäranalyse werten die Autoren die Daten von 468 Patienten (klinisches Tumorstadium T2–4a, kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen) aus. Diese waren zwischen 1988 und 2007 im Rahmen von 5 Phase-II-Studien und 1 Phase-III-Studie nach TURB mittels verschiedener Radiochemotherapie-Schemata behandelt worden. Die Patienten wurden regelmäßig klinisch, zystoskopisch-biopsisch sowie mittels Urinzytologie nachbetreut. Bei Versagen der lokalen Tumorkontrolle wurde bei nicht muskelinvasiven Läsionen eine intravesikale Behandlung erwogen, und bei muskelinvasiven Tumoren erfolgte eine radikale Zystektomie.

Das mediane Alter der Patienten betrug 66 Jahre (Range 34–93) und das mediane Follow-up 4,3 Jahre (alle Patienten) bzw. 7,8 Jahre (Überlebende; n=205). Ein klinisches Stadium T2, T3 bzw. T4a lag in 61 %, 35 % bzw. 4 % der Fälle vor. Eine Komplettremission (CR) fand sich bei 69 % der Patienten.

Nach 5 bzw. 10 Jahren betrug

- ▶ das Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) 57 % bzw. 36 %,
- ▶ das krankheitsspezifische Überleben (Disease Specific Survival; DSS) 71 % bzw. 65 %,
- ▶ die Rate nicht muskelinvasiver Lokalrezidive 31 % bzw. 36 %,
- ▶ die Rate muskelinvasiver Lokalrezidive 13 % bzw. 14 % und
- ▶ die Fernmetastasierungsrate 31 % bzw. 35 %.

Nach 5 Jahren waren 191 Patienten (24 %) aufgrund ihres Blasen Tumors verstorben. 80 % der Überlebenden hatten eine intakte Blasenfunktion. Patienten mit CR nach Abschluss der multimodalen Therapie hatten im Vergleich zu Patienten ohne CR ein signifikant höheres 5- und 10-Jahres-DSS. Nach Zystektomie (n=100; 21 %) betrug das 5- und 10-Jahres-OS 45 % bzw. 18 % und das 5- und 10-Jahres-DSS 60 % bzw. 47 %. Ein höheres T-Stadium (T2 vs. T3/4) war mit einem geringeren 5- und 10-Jahres-OS und -DSS assoziiert. Ältere und jüngere Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich der CR- und der DSS-Rate.

## Fazit

Nach blasenerhaltender multimodaler Behandlung, so das Fazit der Autoren, haben Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom ein vergleichbares langfristiges krankheitsfreies Überleben wie mittels radikaler Zystektomie therapierte Patienten. Aufgrund der geringen Rate muskelinvasiver Rezidive sowie der geringen Spätrezidiv- und der hohen Blasenerhaltungsrate sei diese Therapiestrategie insbesondere für ältere Patienten sowie für Patienten, die ein organerhaltendes Vorgehen wünschen, eine sichere und effektive Alternative zum chirurgischen Vorgehen. Mak et al. empfehlen eine aggressive transurethrale Tumorsektion und betonen die Notwendigkeit einer regelmäßigen zystoskopischen Nachsorge, um gegebenenfalls notwendige weitere Behandlungen rechtzeitig einleiten zu können.

Dr. Judith Lorenz, Künzell

## Kommentar

## Strahlentherapie als mögliche Alternative zur radikalen Zystektomie?



Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend ist Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Die radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie ist der therapeutische Standard beim nicht metastasierten, muskelinvasiven Blasenkarzinom. Zudem legen zahlreiche retrospektive Studien und eine aktuelle Metaanalyse nahe, dass eine erweiterte pelvine Lymphadenektomie gegenüber keiner oder einer eingeschränkt durchgeführten Lymphadenektomie einen Überlebensvorteil für den Patienten generiert. Zusätzlich ist evident, dass eine präoperativ durchgeführte Chemotherapie das Gesamtüberleben von Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom signifikant verbessern kann.

Eine definitive Strahlentherapie in Verbindung mit einer begleitenden, lediglich radiosensibilisierenden Chemotherapie ohne systemischen Effekt soll ausgewählten Patienten ebenfalls ein vergleichbares krankheitsfreies Überleben – mit weitgehend intakter Blase – ermöglichen. Bei diesem Konzept erfolgt die Operation nur als Option im Rahmen einer möglicherweise erforderlichen Salvagetherapie, auf eine systemisch wirksame Chemotherapie wird gänzlich verzichtet. Eine pelvine Lymphadenektomie ist ebenfalls nicht Bestandteil des Behandlungsplans.

Die Analyse von insgesamt 5 Phase-II-Studien und 1 Phase-III-Studie mit insgesamt 468 Patienten mit muskelinvasiven Tumoren, die die US-amerikanische Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) vorgelegt hat, vertritt nun erneut diese These. Diese gepoolte Analyse mehrerer Studien reiht sich in monozentrische Beobachtungsserien aus Zentren mit entsprechender Erfahrung ein.

Die hier behandelten Patienten waren im Median 66 Jahre alt. 61% der Patienten hatten klinisch einen cT2-, 35% einen cT3-, der Rest einen cT4a-Tumor. Patienten mit klinisch positiven Lymphknoten oder Fernmetastasen waren in den Studien ausgeschlossen. Problematisch bleibt damit das hohe Risiko des klinischen Fehlstagings für den Lymphknotenbefall von etwa 30–50% und das bekanntermaßen unsichere klinische Staging in Bezug auf die lokale Ausdehnung des Tumors.

In den hier vorgelegten, methodisch erheblich divergierenden Phase-II/III-Studien wurde die transurethrale Tumorsektion (TURB) mit verschiedenen Chemotherapieschemata und unterschiedlichen Bestrahlungsplänen kombiniert. Die Studien sind demnach sowohl bezüglich der Methodik als auch der resultierenden Ergebnisse nur schwer vergleichbar. Die resultierende Komplettremissionsrate ist auf den ersten Blick ermutigend und betrug nach der multimodalen Therapie über alle Studien 69%. Nach 5 Jahren waren noch 57% der Patienten am Leben, nach 10 Jahren 36%. Für das krankheitspezifische Überleben lagen die entsprechenden Werte bei 71% und 65%. Muskelinvasive Lokalrezidive waren nach 5 Jahren bei 13%, nach 10 Jahren bei 14% der Patienten aufgetreten, nicht muskelinvasive Lokalrezidive bei 31% bzw. 36%. Die Fernmetastasierungsrate lag nach 5 und 10 Jahren bei 31% bzw. 35%.

## Peniskarzinom

# Neue Therapiemethoden erhalten Lebensqualität

Peniskarzinome sind in Deutschland selten, für die betroffenen Männer aber extrem belastend. Seit sich in den letzten Jahren eine möglichst organerhaltende operative Therapie durchgesetzt hat, bleiben den Patienten eine deutlich verbesserte Lebensqualität und sexuelle Zufriedenheit. Die weniger restriktive Operation erfordert aber, wie die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) betont, eine erheblich intensivere Nachsorge und damit mehr Eigenverantwortung und Therapietreue der Männer.

Das krankheitsfreie Langzeitüberleben der Studienpatienten ist demnach, laut den Autoren, nach multimodaler Radiotherapie bei ähnlicher Stadienverteilung vergleichbar den neueren Studien nach primärer, radikaler Zystektomie. Problematisch ist aber insbesondere die hohe Rate an lokalen Rezidiven (präexistente Fernmetastasen lassen sich mit der Operation natürlicherweise ebenfalls nicht vermeiden), die über 5 und 10 Jahre bei insgesamt 44% und 50% lagen.

Dies bedeutet für den Patienten eine engmaschige, belastende und lebenslange Kontrolle des Risikoorgans Harnblase mit der damit verbundenen Morbidität (regelmäßige Zystoskopien, ggf. Biopsien in Narkose) und entsprechend hohen Kosten. Jeder zweite Patient benötigt demnach im Langzeitverlauf eine mehr oder weniger belastende Therapie des lokalen Rezidivs (Salvage-Zystektomie oder TURB mit Instillationstherapie). Erschwerend kommt hinzu, dass typische lokale Probleme eines invasiven Blasenkarzinoms wie Dysurie, Pollakisurie und eine begleitende Harnstauungsniere durch das organerhaltende Vorgehen nicht verbessert werden.

## Fazit

Ohne Zweifel stellt eine multimodale, organerhaltende Therapie, d. h. die maximale TURB, gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie eine mögliche Alter-

„Die Entwicklung zur organerhaltenden Tumorchirurgie beim Peniskarzinom stellt für unsere Patienten einen großen Therapiefortschritt dar“, sagt Prof. Oliver Hakenberg, Generalsekretär der DGU. Basierend auf den evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie des Peniskarzinoms der European Association of Urology (EAU) wird seit 2010 – wenn möglich – mit einem geringeren Sicherheitsabstand zum Tumor operiert, sodass vielen Männern mit frühen Tumorstadien eine Penisteamputation erspart bleiben kann. Wenn der Tumor noch nicht in die umliegenden Gewebe vorgedrungen ist, kann unter Umständen auch eine Lasertherapie oder eine Bestrahlung infrage kommen. „Im Gegensatz zur partiellen oder totalen Penisamputation bedeutet der Organerhalt eine enorme Entlastung für die Betroffenen. Sie können weiterhin sexuell aktiv sein und meist ohne Beeinträchtigung Wasser lassen“, erklärt Prof. Hakenberg. Die weniger radikalen OP-Verfahren brin-

native zur primären Zystektomie dar. Das gilt v. a. für ausgewählte ältere Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Operation oder für Patienten, denen trotz der möglichen Nachteile dieses Vorgehens sehr am Blasenerthalt liegt.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass ein gutes onkologisches Ergebnis nur bei einer kompletten Tumorsektion durch die TURB erzielt wird. Dabei ist der wirkliche Zusatznutzen der Radiochemotherapie über die komplette transurethrale Resektion hinaus anhand der Datenlage nicht eindeutig abschätzbar. Bei gänzlich fehlenden Daten aus kontrollierten, vergleichenden Studien muss dieses Vorgehen daher weiterhin als individuelles Therapiekonzept betrachtet und gegenüber dem Patienten auch so kommuniziert werden, um falsche Hoffnungen zu dämpfen.

Zudem erfordert dieses multimodale, integrierte Therapiekonzept ein hohes Maß an Erfahrung und eine sorgfältige und enge Zusammenarbeit der beteiligten Disziplinen Urologie und Strahlentherapie am jeweiligen Zentrum. Sowohl die entsprechende Erfahrung mit diesem integrierten Therapiekonzept als auch der Wille zur unbedingten Kooperation ist aber leider nicht flächendeckend vorhanden.

*Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend, München*

gen allerdings eine veränderte, engmaschige Nachsorge über mindestens 5 Jahre mit sich, um wiederkehrende Tumoren, sogenannte Rezidive, rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die aktuelle EAU-Leitlinie sieht in den ersten beiden Jahren alle 3 Monate, danach halbjährliche Kontrollen vor. Treten bei einem Peniskarzinom Metastasen in den Leistenlymphknoten auf, werden diese entfernt, parallel mit einer Chemotherapie behandelt und in der Nachsorge ebenfalls streng kontrolliert.

„Die Patienten sind dringend aufgefordert, die Nachsorgetermine regelmäßig wahrzunehmen und sich selbst aufmerksam zu beobachten, auch auf kleine Veränderungen zu achten“, rät der DGU-Generalsekretär. „Hautveränderungen, Schwellungen oder Verhärtungen an Eichel oder Vorhaut könnten auf ein Rezidiv hindeuten.“ Symptome, die auch typisch für einen Primärtumor sind. Ausfluss,

nässende Geschwüre oder Blutungen aus der Harnröhre können ebenso erste Anzeichen sein. Betroffene Männer bemerken zunächst meist schmerzlose Veränderungen der Haut oder an Größe zunehmende warzenartige Wucherungen. „Häufig vermuten Männer eine nicht heilende Wunde und lassen wertvolle Zeit verstreichen, bevor sie den Urologen aufsuchen“, warnt DGU-Pressesprecherin Prof. Sabine Kliesch und erinnert an die jährliche gesetzliche Krebsfrüherkennungsuntersuchung beim Urologen ab dem 45. Lebensjahr.

„Insbesondere bei einer Vorhautverengung (Phimose) kann sich bei Erwachsenen ein Peniskarzinom entwickeln, da die Entwicklung einer chronischen Entzündung

karzinomfördernd ist“, sagt Prof. Kliesch. Wichtig sind eine gute Genitalhygiene und regelmäßige Selbstuntersuchung. „Bei Vorliegen einer ausgeprägten Vorhautverengung sollte diese operiert werden, was ambulant erfolgen kann“, so die DGU-Pressesprecherin. Es besteht auch ein Zusammenhang mit Infektionen durch das sexuell übertragbare Humane Papilloma-Virus (HPV). „Ungefähr bei der Hälfte der Peniskarzinome können HPV-Viren nachgewiesen werden. Daher vermutet man, dass diese zu 50% durch karzinogene HPV-Stämme verursacht werden“, so DGU-Generalsekretär Prof. Hakenberg.

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 600 Männer an Peniskrebs. Der Alters-

schwerpunkt liegt um die 60 Jahre, aber auch deutlich jüngere Männer sind betroffen. „Während besonders in Großbritannien zuletzt eine Zunahme auch bei jüngeren Männern verzeichnet wurde, gibt es für Deutschland bisher keine Zahlen“, sagt Prof. Hakenberg und betont die besondere Bedeutung organerhaltender Operationen gerade für jüngere Patienten. Dringenden Handlungsbedarf sieht der DGU-Generalsekretär gegenwärtig bei der Verbesserung der Therapie lymphknotenmetastasierter Stadien des Peniskarzinoms: „Dies kann nur durch eine multimodale Therapie erreicht werden. Eine Verbesserung der Chemotherapie ist dringend notwendig.“

Nach einer Pressemitteilung (DGU)

**Transplantation**

# Schwangerschaftshypertonie bzw. Präeklampsie nach Lebendnierenspende

Lebendnierenspenden nehmen zu und häufiger spenden junge, gesunde Frauen. Hier stellt sich u. a. die Frage, ob durch die Lebendspende künftige Schwangerschaften beeinträchtigt werden können. Da nach einseitiger Nephrektomie die Nierenfunktion kurzfristig um ca. ein Drittel abnimmt und bei Frauen nach Nephrektomie aus anderen Gründen vermehrt Präeklampsien beobachtet wurden, haben Garg et al. diese Frage jetzt retrospektiv untersucht.

N Engl J Med 2015; 372: 124–133

**mit Kommentar**

Die kanadischen Mediziner nahmen 85 Frauen nach einer Lebendnierenspende zwischen 1992 und 2010 und 510 gesunde Frauen in ihre retrospektive Fall-Kontroll-Studie auf. Dabei wurden Spenderinnen und Nicht-Spenderinnen im Verhältnis 1:6 im Hinblick auf Alter, Jahr der Schwangerschaft, Parität und Gesundheitszustand vor der Schwangerschaft verglichen.

Aus verschiedenen Datenbanken wurde dann die Häufigkeit von Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie ab der 20. Schwangerschaftswoche bis zur

12. Woche postpartal berechnet (primärer Endpunkt). Sekundäre Endpunkte umfassten mütterliche und kindliche Sterblichkeit und neonatale Komplikationen.

**Risiko bei Spenderinnen höher**

- ▼ Die Auswertung ergab in der Gruppe der Spenderinnen signifikant häufiger ein Ereignis des primären Endpunkts, und zwar
  - ▶ bei 15 von 131 Schwangerschaften (11%)
  - ▶ im Vergleich zu 38 von 788 Schwangerschaften bei den Nicht-Spenderinnen (5%)



Bild: Iurii Sokolov / Fotolia.com

entsprechend einem fast zweieinhalbmal so hohem Risiko. Auch die Einzelkomponenten für sich genommen traten nach Nierenspende häufiger auf.

Sekundäre Endpunkte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, so war die Rate an Frühgeburten oder Kindern mit geringem Geburtsgewicht vergleichbar. Mütterliche und kindliche Todesfälle traten nicht auf.

Verschiedene Subgruppenanalysen zeigten dann, dass das Alter der Mutter besonders zu dem erhöhten Risiko der Spenderinnen beitrug:

- ▶ Eine 32-jährige (oder ältere) Schwangere hatte nach einer Nierenspende ein mehr als 9-mal so hohes Risiko für eine Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie wie eine gleichaltrige Nicht-Spenderin,
- ▶ während das Risiko bei jüngeren Schwangeren etwa ausgeglichen war.



**Fazit**

Die Spende einer Niere kann das Risiko für Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie in einer späteren Schwangerschaft deutlich erhöhen, obwohl insgesamt der überwiegende Teil der Schwangerschaften problemlos verlief. Diese Daten sollten Anlass sein, zukünftig junge Frauen vor einer Lebendnierenpende über dieses erhöhte Risiko aufzuklären. Ebenso könnte eine engmaschigere Überwachung der betroffenen Schwangerschaften sinnvoll sein.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

**Kommentar**

## Viele Parameter nicht berücksichtigt



**Dr. Sandra Mühlstädt** ist Fachärztin an der Universitätsklinik für Urologie und Nierentransplantation, Martin-Luther-Universität, Halle/Saale



**Prof. Dr. Paolo Fornara** ist Direktor der Universitätsklinik für Urologie und Nierentransplantation, Martin-Luther-Universität, Halle/Saale

Der Begriff der schwangerschaftsassozierten Hypertonie umfasst mehrere Erkrankungen [1]. Bis heute besteht dabei keine international gültige Einigung bezüglich einer Definition der einzelnen Entitäten. Auch treten die beteiligten Faktoren (Hypertonie, Proteinurie, Ödeme, Veränderung von Retentions- und Leberparametern) in verschiedenen Kombinationen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft auf. Eine endgültige Diagnose kann daher oft erst nach Ende der Schwangerschaft gestellt werden. In praxi werden etwa 10% aller Schwangerschaften durch eine Hypertonie kompliziert.

Eine Präeklampsie, auch EPH-Gestose oder Schwangerschaftstoxikose genannt, bezeichnet das Auftreten von Hypertonie, Proteinurie und Ödemen nach der 20. Schwangerschaftswoche. Bei vorbestehender Hypertonie, renalen Grunderkrankungen aber auch Adipositas kommt es gehäuft zum Auftreten einer Präeklampsie [2, 3]. Aus dieser heraus können sich wiederum 2 lebensbedrohliche Krankheitsbilder entwickeln: eine Eklampsie und/oder ein HELLP-Syndrom (HELLP: hemolysis elevated liver enzymes low platelets).

Pathogenetisch liegt eine Entwicklungsstörung des placentaren Gefäßbettes zugrunde. So finden sich laborchemisch erhöhte Spiegel von Fibronectin und des Von-Wilbrand-Faktors als Marker der Endothelfunktionsstörung sowie Zeichen der Thrombozytenaktivierung und der Hyperkoagulabilität. Die Nierenbeteiligung entspricht einer Schwellung des glomerulären Endothels. Folge ist eine Proteinurie. Dies kann in Einzelfällen mit einem akuten Nierenversagen unklarer Prognose einhergehen, wobei der Residualzustand hauptsächlich vom renalen Gewebeschaden abhängt. So gilt bei einer Präeklampsie eine engmaschige Zusammenarbeit von Gynäkologen, Neonatologen und Nephrologen.

Die Nierenlebenspende wiederum ist ein höchst altruistischer Akt. Man spendet eine Niere einem nahestehenden Menschen, um bei diesem ein Fortschreiten der renalen Morbidität zu verhindern. Dabei sind natürlich auch junge Frauen im reproduktiven Alter gelegentlich Spenderrinnen. Völlig unabhängig davon sind Nierenlebenspenden jedoch grundsätzlich hochselektionierte, gesunde Patienten. Randomisierte Studien zur Nierenlebenspende verbieten sich aus ethischen Gründen. So bleiben als mögliche Informationsquelle vor allem retrospektive Studien. Doch inwieweit kann man von diesen allgemeingültige Schlüsse ziehen?

Garg und Kollegen haben eine statistisch sehr aufwendige Arbeit vorgelegt. Doch fehlen bei genauerer Betrachtung Angaben zu Blutdruck, Nierenfunktion, Körpergewicht und Medikation. Auch können infolge der verwandten Datenquelle („provincial health care data“ Kanada) keine Angaben zur Hautfarbe gemacht werden. Doch wäre auch dies von enormer Bedeutung, da das Auftreten einer Hypertonie nach Nierenlebenspende

häufiger in der schwarzen als in der weißen Bevölkerung zu finden ist [4, 5, 6].

Zudem stellt sich die Frage nach einem Untersuchungs-Bias. Sind die Spenderinnen infolge ihrer „Einnierigkeit“ vielleicht überbewertet worden? Auch ist zum Screening der beiden Entitäten schwangerschaftsassozierte Hypertonie und Präeklampsie lediglich ein „hospital-based diagnostic code“ verwandt worden. Die wahren dahinter stehenden Symptome, Blutdruck- und Laborparameter bleiben unbekannt. So reiht sich die Studie ein in die bis dato sehr widersprüchlichen Ergebnisse zur schwangerschaftsassozierten Hypertonie und Präeklampsie bei Nierenlebenspenderrinnen [7, 8].

Zusammengefasst gibt die vorliegende Studie für die klinische Tätigkeit bzw. die Aufklärung junger Lebenspenderrinnen keinen wesentlichen Nutzen. Was sie jedoch gibt, ist ein akademischer Denkanstoß. So kann letztlich nur ein prospektiver Vergleich unter Beachtung aller zu bestimmenden, oben genannten Parameter klären, ob eine schwangerschaftsassozierte Hypertonie bzw. Präeklampsie nach Nierenlebenspende häufiger auftritt.

Dr. Sandra Mühlstädt, Dr. Karl Weigand, Dr. Nasreldin Mohammed, Prof. Dr. Paolo Fornara, Halle (Saale)

**Literatur**

- 1 Keller C. Nierenerkrankungen und Hypertonie in der Schwangerschaft. In: Keller C, Geberth S, Hrsg. Praxis der Nephrologie, 3. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010
- 2 O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: A systemic overview. *Epidemiology* 2003; 14: 368–374
- 3 Dixit A, Girling JC. Obesity and pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 14–23
- 4 Doshi MD, Goggins MO, Li L et al. Medical outcome in African American live kidney donors: A matched cohort study. *Am J Transplant* 2013; 13: 111–118
- 5 Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H et al. Racial variation in medical outcomes among living kidney donors. *N Engl J Med* 2010; 363: 724–732
- 6 Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H et al. Consistency of racial variation in medical outcomes among publicly and privately insured living kidney donors. *Transplantation* 2014; 97: 316–324
- 7 Ibrahim HN, Akkina SK, Leister E et al. Pregnancy outcomes after kidney donation. *Am J Transplant* 2009; 9: 825–834
- 8 Reisaeter AV, Røislien J, Henriksen T et al. Pregnancy and birth after kidney donation: the Norwegian experience. *Am J Transplant* 2009; 9: 820–824

Varikozele

# Geringere Testosteronproduktion

Eine Varikozele kann die Spermatogenese beeinträchtigen und stellt eine der Ursachen für eine primäre oder sekundäre männliche Infertilität dar. Abdel-Meguid et al. haben sich im Rahmen einer prospektiven Untersuchung mit der Frage befasst, ob auch die Produktion von Testosteron (T) durch eine Varikozele negativ beeinflusst wird, und ob sich nach einer operativen Korrektur Veränderungen der T-Serumspiegel nachweisen lassen.

Urology 2014; 84: 1081–1087

mit Kommentar

In die saudiarabische nicht randomisierte Studie wurden 165 Männer zwischen 2009 und 2013 eingeschlossen.

Bei 66 infertilen Patienten mit Varikozele (Gruppe A) erfolgte die mikrochirurgische subinguinale Varikozelektomie. Je 33 infertile (Gruppe B) sowie fertile (Gruppe C) Männer mit Varikozele wurden konservativ behandelt. Bei allen Studienteilnehmern sowie bei weiteren 33 gesunden, fertilen Kontrollprobanden (Gruppe D) wurde zu Studienbeginn der basale T-Serumspiegel bestimmt. Weitere T-Messungen erfolgten nach 6 und 12 Monaten. Bei

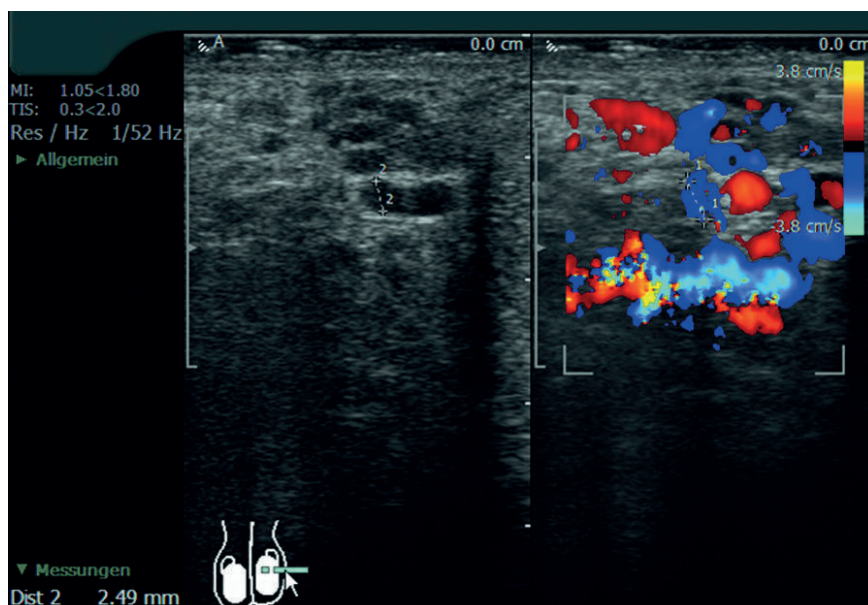
den Patienten mit Varikozele wurde zudem bei Studienbeginn sowie im Rahmen der Follow-up-Vorstellungen ein Spermogramm ausgewertet.

Das durchschnittliche Alter der Patienten der Gruppen A, B, C und D betrug 31,7; 29,3; 32,1 und 32,4 Jahre. Die Patienten der 3 Varikozele-Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der basalen T-Spiegel nicht signifikant (347,4 vs. 339,7 vs. 396,6 ng/dl), hatten jedoch im Vergleich zu den gesunden Probanden (504,8 ng/dl) signifikant niedrigere T-Werte.

Die operativ behandelten Patienten hatten nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangsbefund um durchschnittlich 44,7 ng/dl (12,9%) höhere T-Spiegel ( $p < 0,001$ ). Dieser Effekt war insbesondere in der Subgruppe der hypogonadalen Patienten nachweisbar (basales  $T < 300$  ng/dl; durchschn. Verbesserung 93,7 ng/dl; 40,1%;  $p < 0,0001$ ), nicht jedoch bei den eugonadalen (basales  $T \geq 300$  ng/dl; durchschnittliche Verbesserung 8,6 ng/dl; 2,01%;  $p = 0,1223$ ). Die beobachteten Veränderungen persistierten auch nach 12 Monaten.

Bei den Patienten der Gruppen B und C waren unabhängig vom basalen T während des Follow-up keine signifikanten Veränderungen der T-Spiegel nachweisbar. Nach 6 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied des mittleren T-Spiegels zwischen den Gruppen A und B, nicht jedoch zwischen den Gruppen A und C.

In der Gruppe A kam es 6 Monate nach der Varikozelenresektion bei 20 von initial 28 hypogonadalen Patienten zu einer Konversion zu einem Eugonadismus. Bei keinem der initial eugonadalen Männer dieser Gruppe trat postoperativ ein Hypogonadismus auf. Für die postoperativen T-Veränderungen ergab sich eine inverse signifikante Korrelation mit dem basalen T. Diese Assoziation war bei den hypogonadalen Männern stärker ausgeprägt als bei den eugonadalen. Die Veränderungen der T-Spiegel innerhalb der Gruppe A zeigten zudem eine signifikante positive Korrelation mit der präoperativen und postoperativen Spermienkonzentration.



Varikozele testis eines Infertilitätspatienten (Skrotalsonografie, CeRA, 12-MHz-Linearschallkopf, B&K ProFocus) (Bild: Kliesch S. Diagnostik und Therapie in der Andrologie. In: Keck C, Hrsg. Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis. Stuttgart: Thieme; 2014).

Fazit

Die Studienergebnisse, so die Schlussfolgerung der Autoren, untermauern die Hypothese, dass eine Varikozele die Funktion der Leydigzellen negativ beeinflusst. Nach operativer Korrektur der Varikozele waren – insbesondere in der Subgruppe der zuvor hypogonadalen Männer – deutliche Verbesserungen der im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant niedrigeren basalen T-Spiegel nachweisbar. In zukünftigen Studien, so Abdel-Meguid et al., müsse evaluiert werden, ob ein erniedrigter T-Wert allein bereits eine Indikation zur Varikozelenresektion darstelle.

Dr. Judith Lorenz, Künzell

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

## Kommentar

## Erfolg einer Varikozelentherapie schwer messbar



Prof. Dr. Herbert Sperling ist Chefarzt an der Urologischen Klinik der Kliniken Maria Hilf GmbH, Mönchengladbach

In einer prospektiven, nicht randomisierten, kontrollierten Untersuchung wurde die Hypothese untersucht, ob das Vorliegen einer Varikozele einen Einfluss auf den Testosteronwert hat und ob die Varikozelentherapie den Testosteronwert steigert. Untersucht wurden hierzu 66 Männer mit einer Varikozelentherapie, denen Kontrollgruppen von 33 Männern mit Varikozele und Infertilität und 33 Männern mit Varikozele und Fertilität gegenübergestellt wurden. Der 4. Arm beinhaltete 33 weitere Männer, die fertil waren und keine Varikozele aufwiesen. Gleichzeitig wurden die Varikozelenträger in hypogonadale und eugonadale Patienten unterteilt. Hypogonadal waren die Männer mit einem Testosteron < 300 ng/dl. Die primären Zielparameter waren die Testosteronunterschiede bzw. die Veränderungen des Spermioграмms nach 6 und 12 Monaten bei den Männern mit nachgewiesener Varikozele.

Die Ausgangstestosteronwerte der Behandlungsgruppe lagen bei 347,4 ng/dl, die der varikozelenträgenden infertilen Kontrollgruppe 339,7 ng/dl; die fertilen Varikozelenträger zeigten ein Testosteron von 396,6 ng/dl und die Kontrollgruppe ohne Varikozele mit nachgewiesener Fertilität einen Testosteronwert von 504,8 ng/dl. Die Therapiegruppe der Varikozelenträger wies einen signifikanten Testosteronanstieg von 44,7 ng/dl nach 6 Monaten mit gleichbleibendem Nachweis nach 12 Monaten auf. Die Kontrollgruppen der infertilen bzw. fertilen Männer mit Varikozelen zeigten keine Testosteronveränderung. Weiterhin wurde festgestellt, dass der Testosteronanstieg mit einer Verbesserung der Spermienkonzentration einherging.

Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Varikozelenträger einen signifikant niedrigeren Testosteronwert haben als eine nicht varikozelenträgende Kontrollgruppe. Die Varikozelentherapie führt zu einer signifikanten Testosteronverbesserung bei hypogonadalen Männern, jedoch nicht bei eugonadalen. Gleichzeitig zeigt sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Ausgangstestosteronwert und der Spermienkonzentration.

Die explizite Zusammenfassung der Studie wurde deshalb vorangestellt, um den großen Aufwand der Untersucher zu dokumentieren, denn dies ist sicherlich eine der Stärken dieser prospektiven Untersuchung. Eine nicht randomisierte Studie ist sicherlich als Schwäche der Untersuchung zu werten. Nichtsdestotrotz werden in dieser Untersuchung 2 wesentliche Aspekte der skrotalen Pathologie erfasst (Testosteron und Spermienproduktion).

Dass sich durch die Varikozelentherapie eine Verbesserung der Spermienparameter erzielen lässt, ist in den letzten Jahren wiederholt nachgewiesen worden, hierbei insbesondere im Jahr 2013 in der Arbeit von Smit et al. [1]. Hier wurden an 49 Männern mit einer Varikozele nach der Varikozelendissektion über einen Zeitraum von 2 Jahren die DNA-Fragmentationsrate sowie die Schwangerschaftsinduktion nachuntersucht. Es zeigte sich in dieser Arbeit, dass nach der Varikozelendissektion die Spermienparameter und die DNA-Fragmentationsrate als Ausdruck der Spermienintegrität signifikant verbessert waren. Nebenbefundlich ist zu bemerken, dass sich eine Spontanschwangerschaftsrate von 37% mit weiteren 24% Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion nachweisen ließ. Die Rotterdamer Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass die Varikozelendissektion zu einer Fertilitätsverbesserung bei varikozelenträgenden Männern führt.

Eine weitere Korrelation von klinischen Parametern und Samenanalyse bei Patienten mit einer Varikozele wurde 2010 von Al-Ali et al. vorgestellt [2]. In dieser Arbeit zeigte die österreichische Arbeitsgruppe eine strenge Korrelation zwischen einer abnehmenden Spermienkonzentration bei Zunahme des Varikozelengrades aber einem nahezu persistenten respektive eher zunehmendem Testosteronwert in Korrelation zum Varikozelengrad. Das heißt, je größer die Varikozele desto größer das

Testosteron. Dies steht in kompletter Kontradiktion zu der hier vorliegenden Arbeit von Abdel-Meguid.

In Übereinstimmung mit der hier vorliegenden Arbeit lässt sich ebenfalls aus dem Jahr 2010 die Arbeit von Patel und Sigman heranziehen [3], die sich der Aufgabe gewidmet hat, die Größendifferenzen der Hoden von infertilen Männern mit und ohne Varikozele zu untersuchen. Zusammenfassend ließ sich hier festhalten, dass eine testikuläre Größendifferenz häufiger bei infertilen Männern mit Varikozele als bei solchen ohne nachzuweisen ist. Dies lässt sich übertragen auf die Diskrepanz der Testosteronwerte der infertilen Kandidaten im Vergleich zu den fertilen Probanden respektive der eugonadalen Kontrollgruppe.

All diese Arbeiten zeigen die Schwierigkeit der Erfassung der Erfolgsparameter einer Varikozelentherapie. Durch die verschiedenen Parameter Testosteron, Spermienkonzentration, Motilität oder auch Morphologie, DNA-Fragmentation und als komplexeste Fragestellung Schwangerschaft ist eine sichere Analyse des Einflusses einer Varikozelentherapie äußerst schwierig. Es bleibt somit abschließend festzuhalten, dass diese Arbeit für die Befürworter der Varikozelenoperation als Positivum gewertet werden kann, dies ist ja auch durch die Metaanalyse von Baazeem et al. [4] mit einer Verbesserung der Odds-Ratio zugunsten der Varikozelentherapie hinreichend unterstützt worden. Nichtsdestotrotz bleibt es für uns Urologen von äußerster Wichtigkeit, die Patienten respektive Paare über diese multifaktorielle Einflussnahme aufzuklären.

Prof. Dr. Herbert Sperling,  
Mönchengladbach

### Literatur

- 1 Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF et al. Decrease Sperm DNA-fragmentation after Surgical Varicocele associated with Increased Pregnancy. *J Urol* 2013; 189: S146–150
- 2 Al-Ali BM, Marszalek M, Shamloul R et al. Clinical Parameters and Seminal Analysis in 716 Austrian Patients with Varicocele. *Urology* 2010; 75: 1069–1073
- 3 Patel SR, Sigman M. Prevalence of Testicular Size Discrepancing Infertile Men with and without Varicocele. *Urology* 2010; 75: 566–568
- 4 Baazeem A, Belzile E, Ciampi A et al. Varicocele and Male Factor Infertility treatment: A new Matter Analysis an Review of the Role of Varicocele Repair. *Eur Urol* 2011; 60: 796–808



## Hodenverletzungen

# Bei jungen Sportlern häufiger als gedacht

Der Hauptteil aller Sportverletzungen tritt im muskuloskeletalen Bereich auf, die Hoden sind demgegenüber selten betroffen. Die Häufigkeit dieser Verletzungen könnte aber auch unterschätzt werden. Zwei amerikanische Urologen stellen nun aktuelle Daten zur Häufigkeit und ergriffenen Präventionsmaßnahmen vor.

Urology 2014; 84: 1485–1489

## mit Kommentar



Bild: ccvision

Bei anonymisierten Befragungen geben männliche Jugendliche und junge Männer deutlich häufiger beim Sport erlittene Hodenverletzungen an als bislang angenommen. So das Ergebnis der Erhebung von Jared Bieniek und Joel Sumfest, die entsprechende Fragebögen an 1700 Schüler und Studenten von 3 High Schools und 2 Colleges verschickt hatten.

Darin ging es beispielsweise darum,

- ▶ ob jemals eine Hodenverletzung beim Sport aufgetreten war,
- ▶ ob das beim Training und / oder bei Wettkämpfen der Fall gewesen war,
- ▶ bei welcher Sportart die Verletzung aufgetreten war,
- ▶ ob Schutzmaßnahmen im Sinne von Suspensorien getragen worden waren und

- ▶ ob ihnen entsprechende Verletzungen bei Teamkollegen bekannt waren.

Insgesamt wurden 731 Fragebögen vollständig ausgefüllt und zurückgeschickt, knapp zwei Drittel stammten von Schülern ( $n=467$ ), der Rest von Studenten ( $n=264$ ), mit einem Durchschnittsalter von 16,4 bzw. 20,0 Jahren. Insgesamt berichteten 18% der Teilnehmer von einer beim Sport aufgetretenen Hodenverletzung (High School: 18,4%; College: 17,2%), am häufigsten kam das vor bei Lacrosse (48,5%), Ringen (32,8%), Fußball (25,6%) und Baseball (21,0%). Bei den anderen, vor allem Nicht-Kontakt-Sportarten lag die Rate entsprechender Verletzungen bei 8,7%.

Nur 12,9% der Sportler trugen zumindest zeitweise ein Suspensorium, am höchsten lag die Rate bei Lacrosse- bzw. Baseball-Spielern (51,5 bzw. 40,6%), in den übrigen Gruppen waren es weniger als 10% der Befragten. War einmal eine Hodenverletzung aufgetreten, führte das insgesamt nur bei 20,1% der Sportler zu einer Verhaltensänderung mit Tragen eines Suspensoriums, am häufigsten war die Veränderung auch hier wieder bei Lacrosse und Baseball. Insgesamt wurde ein Suspensorium häufiger beim Wettkampf getragen als im Training, obwohl umgekehrt beim Training häufiger Hodenverletzungen auftraten. Weiterhin trugen Jungen aus den High Schools häufiger einen Hodenschutz als die College-Sportler (14,7 vs. 7,2%).

Wurde die Häufigkeit von Hodenverletzungen bei Sportlern mit bzw. ohne Suspensorium verglichen, fand sich eine Gesamtrate von 29,5 bzw. 16,0% ( $p=0,002$ ). Aufgeschlüsselt nach Sportart traten numerisch (wenn auch nicht statistisch signifikant) ebenfalls mehr Verletzungen bei Verwendung entsprechender Schutzkleidung auf (64,7 bzw. 31,3% bei Lacrosse-Spielern und 26,8 bzw. 18,3% bei Baseball-Spielern).

Mehr als ein Drittel der Teilnehmer berichtete schließlich, dass bei Teamkollegen entsprechende Verletzungen aufgetreten waren (36,4%), am häufigsten bei Lacrosse-Spielern (84,4%).

## Fazit

Hodenverletzungen sind bei jungen Sportlern häufiger als gedacht, und nur selten wird entsprechende Schutzkleidung angelegt, so die Autoren. Erstaunlicherweise allerdings waren nach Auswertung der Fragebögen Hodenverletzungen insgesamt sogar häufiger, wenn ein Suspensorium getragen wurde, als ohne diese Maßnahme. Ob derartige Schutzbekleidung unwirksam ist oder möglicherweise sogar zu entsprechenden Verletzungen beitragen kann, müssten weitere Studien klären. Als Einschränkung muss ein Recall Bias der Befragten gelten, fügen die Mediziner hinzu. Weiterhin wurde nicht gesichert, ob tatsächlich eine Hodenverletzung vorlag oder eine andere Verletzung im Leistenbereich. Ebenso wurden die genaue Ätiologie und der Schweregrad der Verletzung nicht erfragt.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

## Schützt ein Hodenschutz den Hoden?



Prof. Dr. Christian Lorenz ist Direktor der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie am Klinikum Bremen-Mitte

Es handelt sich nicht um eine wegweisende Publikation, die hier Eingang in das Journal of Urology gefunden hat. Die Problematik von Hodenverletzungen im Sport und deren Prävention rechtfertigt allerdings das Erscheinen. Welchen Einfluss auch latente Traumen auf die Hodenentwicklung und die Fertilität des Mannes haben, ob sie am Ende sogar geeignet sind, Malignome zu induzieren, ist im Fluss. Das englische Wort awareness beschreibt den Umgang mit diesen Ungewissheiten treffend.

### Wie ist die Datenlage?

Der Ansatz, in Einrichtungen Daten zu gewinnen, die in schul- bzw. collegeübergreifenden, dem Breitensport verpflichteten Sportverbände der USA organisiert sind, ist sinnvoll. Doch wie kommt man zu verwertbaren Ergebnissen – mit Fragebögen allein? Immerhin war die Rücklaufquote höher, wenn Lehrer oder Trainer ihn anonym im Schulsport verteilten und wieder einsammelten. Dann allerdings mit dem Risiko, dass auch der nicht ambitionierte Schüler mangels sportlicher Betätigung über keine derartigen Ereignisse berichtete, der College-Student hingegen schon und sogar differenziert für mehrere Sportarten.

Ob die aus der Erinnerung heraus abgegebene Selbsterklärung über durchgemachte Hodenverletzungen dann aber eine valide Datenbasis ergibt? Wie relevant ist ein solches Ereignis tatsächlich?

Man wünschte sich belastbarere Daten. Publikationen zu dieser Thematik sind selten und nicht typischerweise in der engeren Fachliteratur beheimatet. Breiteren Raum nehmen die Themen Unfall und

Sport aber auch Risiken durch sportliche Betätigung in der pädiatrischen Literatur ein. Auch lohnt ein Verweis auf das ebenfalls erwähnte Pädiatrische Trauma-Register der USA, das Daten aus 50 Traumazentren der USA zusammenfasst. Allerdings hat es in einem 10-Jahres-Zeitraum (1990–1999) keinerlei Hodenverletzungen dokumentiert [1].

So lässt sich der Ansatz der Autoren für die Datenerhebung in dieser Publikation im Nachgang rechtfertigen. Wohl aber doch mit der Kritik, eine eher vage Momentaufnahme zu erzeugen, verglichen mit einer ebenfalls in der Arbeit zitierten Publikation aus dem Jahr 1978, die sich 2 ganze Schuljahre Zeit nahm, um in einer Region (Seattle/USA) und durch eigens geschultes Personal Daten relevanter Unfälle ereignisse (solche, die temporäre Sportunfähigkeit nach sich zogen!) zu sammeln [2].

### Was lehren uns diese Daten?

Die hier detektierten Risikosportarten für Hodenverletzungen scheinen mit Blick auf Fußball als Breitensport auch für hiesige Verhältnisse von Bedeutung. Für Sportarten wie Lacrosse, Wrestling oder Baseball mag das weniger zutreffen, auch wenn es in Deutschland eigene Ligen gibt. Wir müssten andere Sportarten in den Fokus rücken (Radsport, Mountain-Biking, Skisport), die im deutschsprachigen Raum weit höher im Kurs stehen und vergleichbare oder höhere Risiken für die Hoden bieten [3, 4].

Wenn nur 12,9% der in der Publikation Befragten in diesen Teamsportarten Hodenschützer verwendeten (mit der höchsten Rate bei Baseball und Lacrosse), wird ein mögliches Potenzial in der Unfallprävention offensichtlich, selbst wenn erst das erlittene Trauma für 48,3% bzw. 68,8% der Befragten in diesen Disziplinen Anlass war, sich auf das Tragen eines Hodenschutzes zu verlegen.

Der Beweis, dass dies ausreichenden Schutz vor Hodenverletzungen bietet, konnte in der Arbeit allein vom Ansatz der Datenerhebung her nicht erbracht werden. In der Diskussion wird dies punktuell sogar infrage gestellt, bis hin zur These, dass der Hodenschutz von vornherein ungeeignet sein bzw. selbst zu den geschilderten Verletzungen beigetragen haben könnte. Eine schwierige Gemengelage, die die Autoren folgerichtig zu einer ausgesprochen weichen Konklusion veranlasst. Es ist die Bias aus vager Erinne-

rung, Selbstanzeige ohne jegliche ärztliche oder anders objektivierbare Dokumentation, dem Fehlen von Kontrollgruppen und der Unkenntnis eventueller pathologischer Begleitbefunde bei den Befragten (Varikozele, Leistenhernie, Hodenposition?), die am Ende eine wissenschaftliche Aufarbeitung der Daten verhindert. Gut, dass die Autoren selbst einige der Limitationen einräumen.

### Umsetzung im Alltag

Die American Academy of Pediatrics (AAP) als Dachorganisation von inzwischen 60000 Kindermedizinerinnen der USA hat in einer Empfehlung zu körperlichen Untersuchungen bei Sportlern empfohlen, dass Knaben mit einem solitären Hoden oder Hodenhochstand (wie auch immer möglich, d. A.) angewiesen werden sollten, einen Hodenschutz in Risiko-Sportarten zu tragen, die nach dem Risiko eines Körperkontakts klassifiziert sind [5]. Die Autoren unseres Artikels sind aufgrund ihrer Untersuchungen der Überzeugung, dass diese Empfehlungen dergestalt erweitert werden sollten, dass jeder Jugendliche oder junge Erwachsene, der Kontaktsportarten betreibt und einen Einzelhoden, einen Z.n. Orchidopexie oder jegliche Form einer Hodenatrophie aufweist, darauf aufmerksam gemacht werden sollte, Hodenschutz zu tragen, solange nicht andere Untersuchungen zur Effektivität dieser Hodenschützer vorliegen.

Ein Blick in die Diskussion in der eingangs erwähnten Arbeit [1] mag dies unterstreichen. Dort wurden bereits Zweifel an der geringen Inzidenz von Hodenverletzungen im Trauma-Register geäußert, weil sie im Gegensatz zur tatsächlichen Vulnerabilität des Hodens aufgrund seiner exponierten Lage zu stehen und die Realität im jeweiligen Kontaktsport nicht abzubilden scheint. Zudem existieren einschlägige Fallberichte über fatale sportbedingte Hodenverletzungen. Auch das Verhalten der Teamkameraden, von Trainern und Schiedsrichtern im Falle tätlicher Auseinandersetzungen und wahrnehmbarer genitaler Verletzungen sollte eine gebührende Bewertung und ein selbstkritisches Umdenken erfahren.

### Fazit

Es gibt Sportarten mit einem höheren Risiko für Hodenverletzungen und es gibt Jugendliche und junge Männer mit erhöhten individuellen Risiken, wenn sie solche Sportarten betreiben. Dies sollte kommuniziert und auf die Möglichkeit der Prä-



vention hingewiesen werden. Die in unseren Fachgesellschaften in Arbeit befindliche, gemeinsame S2-Leitlinie „Akutes Skrotum“ wird die Problematik der Hodenverletzungen im Sport sicher streifen.

*Prof. Dr. Christian Lorenz, Bremen*

#### Literatur

- 1 Wan J, Corvino TF, Greenfield SP et al. Kidney and testicle injuries in team and individual sports: data from the national pediatric trauma registry. *J Urol* 2003; 170: 1528–1533
- 2 Garrick JG, Requa RK. Injuries in High School Sports. *Pediatrics* 1978; 61: 465–469
- 3 Mack D. Verletzliche Hoden. Im Internet: <http://www.forumgesundheitsportal.at/portal27/portal/gesundheitsportal/content/contentWindow?action=2&viewmode=content&contentid=10007.689383>; Stand: 29.06.2015
- 4 Frauscher F, Klauser A, Stenzl A et al. US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. *Radiology* 2001; 219: 427–431.
- 5 Rice SG. Medical conditions affecting sports participation. *Pediatrics* 2008; 121: 841–848

#### World Continence Week

## Große Resonanz

Wie jedes Jahr wurde in der letzten Juniwoche wieder zu deutschlandweiten Aktionen zum Thema Inkontinenz aufgerufen. Die diesjährige 7. WCW zeichnet sich dabei durch eine besonders hohe Veranstaltungs- und Teilnehmerzahl aus und durch Aktionen in den Innenstädten.

Während 2009 insgesamt 52 Veranstaltungen in 39 Städten verzeichnet wurden, waren es in diesem Jahr ganze 145 Veranstaltungen in 97 deutschen Städten. Neben etablierten Patientenveranstaltungen wie Telefonhotlines und Aufklärungstagen gab es dieses Jahr einige Highlights: In Rheine machten Klinikclowns mit Offen-

#### Ausschreibung

## C.E. Alken-Preis 2015

Die C.E. Alken-Stiftung fördert die klinische und experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Urologie, indem sie jährlich auf diesem Gebiet ausgezeichnete deutschsprachige Wissenschaftler und Kliniker zum Vortrag einlädt und einen Preis für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten verleiht.

Der C.E. Alken-Preis umfasst die Urkunde, eine Dotierung von 10000 SFr. und die Berechtigung zur Teilnahme an den regelmäßigen, jährlichen Preisträgersitzungen. Der Preis kann geteilt werden.

Die Vergabe des Preises erfolgt durch den Beirat der C.E. Alken-Stiftung an Wissenschaftler und Kliniker, die zur Einreichung ihrer Unterlagen aufgefordert wurden oder ihre Unterlagen aufgrund der Ausschreibung einreichen.

heit und Humor auf das „Tabuthema“ in der Fußgängerzone aufmerksam. In Stolberg fanden Gespräche in ungezwungener Atmosphäre auf dem Wochenmarkt statt. Am Klinikum Lüneburg gab es jeden Tag eine Veranstaltung, in Dortmund waren es auf Initiative des Seniorenbüros sogar 25 verschiedene Events und in Villingen-Schwenningen gab es mit rund 120 Zuhörern die größte Veranstaltung unter der Leitung von Prof. Daniela Schultz-Lampel, Direktorin des Kontinenzentrums Südwest am Schwarzwald-Baar Klinikum und Mitglied im Expertenrat der Deutschen Kontinenz Gesellschaft. Eine Besonderheit erwartete auch Teilnehmer in Bielefeld: Die Bestsellerautorin Giulia Enders („Darm mit Charme“) war mit einem Vortrag über den Darm angekündigt.

Die Unterlagen, eine hervorragende Arbeit oder Präsentation, das Schriftenverzeichnis mit der Auflistung der Impactfaktoren und ein Curriculum vitae sind **bis zum 30. September** des Jahres elektronisch an untenstehende Email oder als CD an untenstehende Adresse zu senden:

*Herrn Prof. H. Danuser  
Klinik für Urologie Klinik  
Luzerner Kantonsspital  
6000 Luzern 16, Schweiz*

*hansjoerg.danuser@bluewin.ch*

Über die Zuerkennung des Preises entscheidet der Beirat der C.E. Alken-Stiftung. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

*Nach einer Pressemitteilung  
(C.E. Alken-Stiftung)*

„Diese große Resonanz zeigt deutlich, wie wichtig es ist, über Inkontinenz offen zu sprechen. Inkontinenz ist eine Volkskrankheit mit ca. 9 Mio. Betroffenen in Deutschland. Man kann also ruhig darüber reden und sich Hilfe suchen“, sagt Isabelle Braun, Geschäftsführerin der Deutschen Kontinenz Gesellschaft. Auch außerhalb der World Continence Week sind die durch die Deutsche Kontinenz Gesellschaft zertifizierten ärztlichen Beratungsstellen und Kontinenz- und Beckenboden-Zentren ein geeigneter Ansprechpartner.

*Nach einer Pressemitteilung (Deutsche Kontinenz Gesellschaft)*

### PREFERE-Studie

## Urologen begrüßen Fortführung

Für die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und den Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BDU) ist die weitere Förderung der PREFERE-Studie durch die Deutsche Krebshilfe und die gesetzlichen sowie privaten Krankenversicherungen eine wichtige Entscheidung zum Wohle der Patienten. „Nur durch derartige Studien kann evidenzbasiert die optimale Behandlung unserer Prostatakrebs-Patienten gesichert und medizinischer Fortschritt erzielt werden“, betont DGU-Generalsekretär Prof. Oliver Hakenberg. Beide Verbände wiederholen ihre uneingeschränkte Unterstützung der weltweit größten Studie zur Therapie beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom.

„Die Frage der Therapie beziehungsweise angemessenen Vorgehensweise beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom ist wissenschaftlich nicht geklärt. Ob Männer mit einem begrenzten Prostatakarzinom radikal operiert oder bestrahlt werden oder besser eine Brachytherapie oder Active Surveillance erhalten sollten, ist aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht zu entscheiden. Diese Frage soll mit der bisher einzigartigen PREFERE-Studie geklärt werden“, erklärt BDU-Präsident Dr. Axel Schroeder. Einzigartig, weil sie aufgrund der Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe und die Krankenkassen komplett unabhängig von Pharmakologie und Industrie ist.

Mit dem nun erfolgten zweiten Förderbescheid stellt die Deutsche Krebshilfe einen weiteren Teilbetrag der grundsätzlich von ihr vorgesehenen Gesamtfördersumme von 13,5 Mio.€ für die Studie bereit. Die gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen steuern über die Gesamtlaufzeit der Studie eine Summe von 11,5 Mio.€ bei. Nun ist sichergestellt, dass wissen-

schaftlich notwendige Fragen weiter geklärt werden können.

„Bislang ist unklar, ob der Patient, unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen und Komplikationen, von einer der vier infrage kommenden Behandlungsoptionen auf lange Sicht mehr profitiert als von den anderen“, sagt Prof. Oliver Hakenberg. Um mit größtmöglicher Zuverlässigkeit Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der angewendeten Behandlungen zu gewinnen und Einflüsse anderer Faktoren, wie etwa dem Lebensalter der Patienten, auszuschließen, wird die Studie randomisiert durchgeführt. Das heißt, die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip einer der vier Therapien zugeteilt. Da die Therapiealternativen derart weit auseinander liegen, also im Extrem zwischen Operation und Abwarten, hat der Patient die Möglichkeit, zwei der Alternativen abzuwählen. Anschließend wird er per Zufallsprinzip einer der beiden verbliebenen Optionen zugewiesen.

„Alle vier Optionen entsprechen selbstverständlich den aktuellen wissenschaftlichen Behandlungsleitlinien“, erklärt BDU-Präsident Dr. Axel Schroeder und betont, dass Teilnehmer einer klinischen Studie immer einen großen Zusatznutzen und Vorteile gegenüber einer Behandlung außerhalb einer Studie haben. Dazu gehört eine studienbedingte kostenfreie Zweitbegutachtung der Gewebeprobe.

Die Behandlung selbst kann gesicherter kaum sein: Sie erfolgt in eigens zertifizierten Studienzentren, meist große Kliniken, mit nachgewiesener hoher Behandlungsqualität durch erfahrene Spezialisten. Teilnehmen können Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, bei denen die Erkrankung noch nicht weit fortgeschritten ist und die bisher noch nicht behandelt worden sind.

Die Patienten-Rekrutierung erfolgt über den behandelnden Urologen, der die Dia-

gnose Prostatakrebs stellt, den Patienten aufklärt und berät: über die Erkrankung, über Behandlungsoptionen und über die Möglichkeit, an der Therapiestudie PREFERE teilzunehmen. Wenn ein Patient Interesse an der Studie hat und die Auswahlkriterien erfüllt, überweist ihn sein Arzt an ein Studienzentrum in der Nähe beziehungsweise nach Wahl. Dort wird dann die Gewebeprobe durch besonders geschulte und erfahrene Pathologen nochmals beurteilt, um die exakte Diagnose zu sichern. Dr. Schroeder: „Männer, die an der Studie teilnehmen, werden nach Abschluss der Erstbehandlung über einen Zeitraum von mindestens 13 Jahren intensiv nachbetreut – in der Regel beim vertrauten niedergelassenen Urologen, der intensiv mit dem Studienzentrum zusammenarbeitet.“ Während der Studiendauer werden die Teilnehmer regelmäßig zu ihrer Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Behandlung befragt. Auch diese Daten fließen in die Studie ein und sind somit maßgeblich wichtig. Umfangreiches Informationsmaterial der Deutschen Krebshilfe sollte in allen Praxen und Kliniken ausliegen und ist im Internet unter [www.prefere.de](http://www.prefere.de) zu finden.

*Nach einer Pressemitteilung (DGU)*

### Blasenkrebs

## Oft ein Zufallsbefund

Harnblasenkrebs ist die zweithäufigste urologische Tumorerkrankung. Der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BDU) macht deshalb wiederholt darauf aufmerksam, dass ein Tumor in der Blase zunächst ohne charakteristische Symptome wächst. „Ein gesetzliches Früherkennungsprogramm gibt es zurzeit nicht“, sagt BDU-Präsident Dr. Axel Schroeder. „Auch verschiedene Blasenkrebs-Schnelltests, die seit einiger Zeit Schlagzeilen machen, sind noch nicht weit genug entwickelt, um für ein generelles Screening in der Bevölkerung geeignet zu sein.“ Umso wichtiger sei eine risikoadaptierte Früherkennung für Personen mit einem erhöhten Gefährdungspotenzial, so der Neumünsteraner Urologe weiter.

Das Robert Koch-Institut verzeichnet jährlich rund 29000 Neuerkrankungen. 2010 erkrankten 21 550 Männer und 7240 Frauen in Deutschland an Blasenkrebs.

### An unsere Leser

Die Kosten für unsere Zeitschrift sind auch im vergangenen Jahr gestiegen. Wir bitten daher um Verständnis, wenn wir uns gezwungen sehen, den Bezugspreis für die „Aktuelle Urologie“ ab dem 1. Januar 2016 neu festzusetzen: das Jahresabonnement mit €313,- (ermäßigter Preis für Weiterbildungsassistenten, Studenten und Schüler €181,-), Institutionelles Abonnement €523,-, Vorzugspreis für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Urologie €232,- zuzüglich Versandkosten Inland €26,20, Europa €38,80, Weltweit €47,40. Einzelheft €59,- zuzüglich Versandkosten ab Verlagsort.

Damit sind Männer fast 3-mal so oft betroffen wie Frauen. Blasenkrebs ist die vierthäufigste Krebsart des Mannes. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt bei Männern 72 Jahre, bei Frauen etwa 74 Jahre. Aber auch jüngere Männer und Frauen können erkranken.

Mögliche Symptome wie Blut im Urin, Schmerzen oder Störungen beim Wasserlassen treten oft erst spät auf, sind unspezifisch und können auch gänzlich andere Ursachen haben. BDU-Präsident Schroeder: „Häufig wird der Tumor als Zufallsbefund etwa bei einer Ultraschalluntersuchung entdeckt, überwiegend in frühen Stadien. Dennoch sind etwa 25–30% der Tumoren bei Diagnosestellung nicht mehr oberflächlich, sondern bereits in die Blasenmuskulatur eingewachsen oder haben auf andere Organe übergreifen.“

„Hauptrisikofaktor ist Tabakkonsum“, sagt Dr. Axel Schroeder. Nach Angaben der Deutschen Krebshilfe sind 30–70% aller Blasenkrebskrankungen auf Zigarettenrauchen zurückzuführen. Auch der, meist berufliche, Kontakt mit krebserregenden Stoffen, wie aromatischen Aminen, die in der Gummi-Industrie, in Farben und in der chemischen und pharmazeutischen Industrie zum Einsatz kommen, erhöht das Risiko. Daher wird Blasenkrebs zum Teil auch als Berufskrankheit anerkannt. Chronische Harnwegsinfekte und bestimmte Medikamente sind weitere Risikofaktoren. Familiäre Häufungen werden beobachtet, ebenfalls gibt es Hinweise auf genetische Faktoren bei der Entstehung von Harnblasenkrebs. Gezielte Früherkennung für diese Risikogruppen hält der Präsident des Berufsverbandes für sinnvoll.

Das Internet-Tool [www.risikocheck-blasenkrebs.info](http://www.risikocheck-blasenkrebs.info) kann die Einschätzung des individuellen Blasenkrebsrisikos durch einen Urologen unterstützen. „Der Risiko-Check ist in 12 verschiedenen Sprachen verfügbar und wird regelmäßig aktuellen Änderungen angepasst. Verifiziert wurde er von der IQUO in Berlin, dem Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen in Deutschland e.V.“, erklärt Dr. Gerson Lüddecke, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie an der Universität Gießen, der den kostenlosen Online-Check entwickelt hat.

Schnelltests auf urinlösliche Blasenkrebsmarker kommen bei der Früherkennung

inzwischen zum Einsatz und können die Diagnostik unter Umständen ergänzen. „Während herkömmliche Tests nur ‚positiv‘ oder ‚negativ‘ anzeigen, können die neuesten Verfahren die Wahrscheinlichkeit, dass ein Tumor in der Harnblase vorliegt, quantifizieren“, sagt Dr. Lüddecke. Eine Blasenpiegelung zur sicheren Diagnostik ersetzen sie dennoch nicht. Vor freiverkäuflichen Blasenkrebs-Schnelltests warnen die Experten. „Die Früherkennung von Harnblasenkrebs gehört in die Hände eines erfahrenen Urologen“, so Dr. Axel Schroeder.

*Nach einer Pressemitteilung (BDU)*

### Urolithiasis

## DGU gibt neue Leitlinie heraus

**Harnsteine fallen längst in die Kategorie der Volkskrankheiten: Weltweit gehören sie zu den häufigsten Erkrankungen, in vielen Ländern mit stark zunehmender Tendenz. In Deutschland hat sich die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen seit Mitte der 1980er-Jahre verdreifacht.**

„Wir gehen heute davon aus, dass etwa jeder Zehnte einmal im Leben einen Harnstein entwickelt, von denen dann grob jeder Vierte später erneut Steine bekommt“, sagt Prof. Thomas Knoll, Chefarzt der Sinfelfinger Klinik für Urologie und zugleich der Vorsitzende des Arbeitskreises Harnsteine der Akademie der Deutschen Urologen. Da Harnsteine hierzulande seit einigen Jahren hinter Prostataerkrankungen die zweithäufigste Diagnose urologischer Kliniken sind, hatte die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) ihn als Koordinator für die Erstellung einer neuen „Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis“ bestellt. Als Leitlinie der Qualität S2k hat die Arbeit einen umfassenden Konsensusprozess durchlaufen. Nach Worten von DGU-Präsident Prof. Stephan Roth wird die Bedeutung von Steinerkrankungen und der neuen Leitlinie beim 67. DGU-Kongress vom 23.–26. September 2015 in Hamburg mit einem Forum unterstrichen.

Die neue Harnstein-Leitlinie soll die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit Urolithiasis in Klinik und Praxis unterstützen, aber auch Patienten über Nieren- und Harnleitersteine informieren. Blasen-

steine, bei denen eine andere Kausalität als bei Steinen des oberen Harntrakts vorliegt, sind in der Leitlinie nicht berücksichtigt. Die zunehmende Häufigkeit von Harnsteinerkrankungen wird in der Leitlinie sowohl auf veränderte Lebensumstände und Ernährungsgewohnheiten zurückgeführt. Übergewicht, Bewegungsmangel, Diabetes sowie fortgeschrittenes Lebensalter und männliches Geschlecht sind laut Prof. Knoll bekannte Risikofaktoren. Aber auch eine verbesserte medizinische Diagnostik hat dazu geführt, dass Harnsteine häufiger als früher nachgewiesen werden.

Die neue Urolithiasis-Leitlinie, die eine Version von 2009 ersetzt, greift insbesondere aktuelle Entwicklungen in der bildgebenden Diagnostik und in der Intervention auf. So wird die Notwendigkeit diagnostischer Röntgenuntersuchungen wie etwa der Ausscheidungsurografie aufgrund ihrer Strahlenbelastung hinterfragt, stattdessen Ultraschall und Computertomografie weiter gestärkt. Gleiches gilt für operative Eingriffe, bei denen in immer mehr Fällen endoskopische Verfahren erste Wahl sind. Deutlicher herausgearbeitet wurde in der neuen Leitlinie zudem der therapeutische Umgang mit speziellen Risikogruppen wie Kindern und Schwangeren. Breiteren Raum nehmen auch die Themen Stoffwechselfeldiagnostik und Metaphylaxe ein, für die gut nachvollziehbare Handlungsvorschriften entwickelt wurden. Besonders die therapeutische Nachsorge ist nach Worten von Leitlinien-Koordinator Prof. Thomas Knoll sehr wichtig und wird häufig vernachlässigt: „Wenn der Schmerz erst einmal weg ist, vergessen viele die Harnsteine bald wieder. Ohne Metaphylaxe liegt das Rezidivrisiko, abhängig von der Art der Steine, jedoch über 50%. Eine risikoadaptierte Nachsorge kann dies deutlich senken.“

An der Leitlinienarbeit waren 11 Arbeitskreise (AK) der Akademie der Deutschen Urologen, darunter der AK Kinderurologie, 13 weitere Fachgesellschaften und Berufsgruppen sowie auch ein Patientenvertreter beteiligt. Die neue „S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis“, deren Herausgeber die DGU ist, wurde kürzlich auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) unter der Registernummer 043-025 veröffentlicht.

*Nach einer Pressemitteilung (DGU)*



## Teilnehmer gesucht

## Studie zur Therapie beim NMIBC



In der Phase-III-Wirksamkeitsstudie zur intravesikalen Instillation von Mistel-Extrakt bei oberflächlichem Blasenkarzinom (AB 40/11 der AUO) wird weltweit erstmals ein Mistel-Präparat mit einer onkologischen Standardtherapie verglichen.

Nicht muskelinvasive Harnblasenkarzinome (NMIBC) können in Abhängigkeit von bestimmten Risikofaktoren Rezidive bilden oder einen Progress entwickeln. Entsprechend der aktuellen Leitlinie soll bei diesen Patienten eine adjuvante Behandlung durchgeführt werden. Eine sofortige postoperative Installation einer Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko um ca. 12% und ist für Patienten der Niedrig-Risiko-Gruppe ausreichend, für Patienten in der intermediären Risikogruppe werden weitere Blaseninstillationen empfohlen.

Hinsichtlich der Wahl des Medikaments, der optimalen Dosierung und der Dauer der adjuvanten Behandlung liegen keine einheitlichen Empfehlungen vor. Erste Untersuchungen zum Einsatz des Mistel-extrakts abnobaVISCUM® 900 im Rahmen einer Dosisfindungsstudie ergaben Hinweise darauf, dass die Therapie mit diesem Mistelextrakt eine vergleichbare Wirksamkeit bei möglicherweise geringeren Nebenwirkungen haben könnte. Deshalb soll dieser Therapieansatz in einer klinischen Phase-III-Studie im 2-stufigen adaptiven Design geprüft werden.

Hauptstudienziel ist dabei die Zeit bis zum Tumorrezidiv. Nebenziele sind die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie, die Wahrscheinlichkeit für Rezidiv und Progression nach einem Jahr, das Tumor-Grading sowie die Lebensqualität.

Die Behandlung besteht im Studienarm aus einer Instillationstherapie mit abnobaVISCUM® 900, im Kontrollarm aus der Therapie mit MMC 40 mg. Dabei erhalten beide Arme zunächst eine Induktionstherapie mit wöchentlichen Instillationen über 6 Wochen. Danach folgt eine Erhaltungstherapie von Woche 12–48, die in der Gruppe mit dem Mistel-Präparat alle 6 Wochen, in der Kontrollgruppe mit MMC alle 12 Wochen durchgeführt wird.

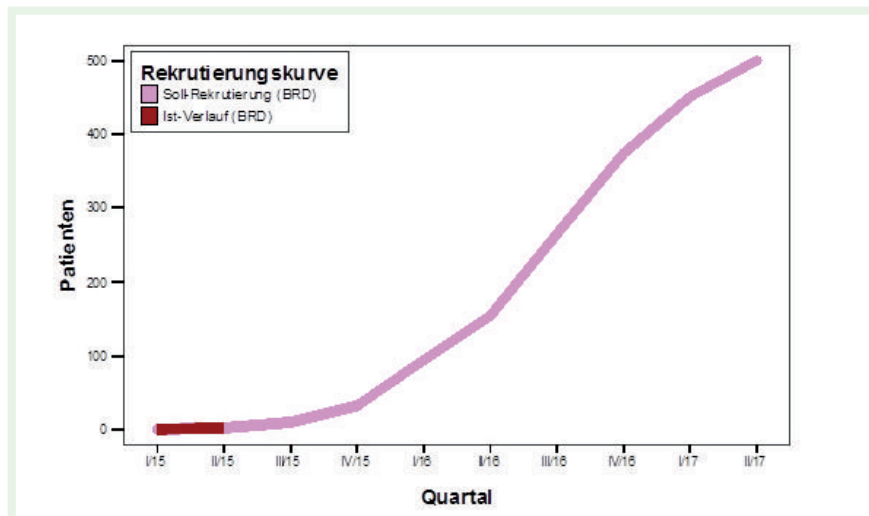


Abb. 1 Bisheriger Rekrutierungsverlauf

Eine Nachbeobachtungsphase von 12 Monaten schließt sich für beide Gruppen an die Erhaltungstherapie an.

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, offene, 2-armige, randomisierte Studie, die an 31 Zentren in Deutschland und einem Zentrum in Kairo durchgeführt wird. Es sollen insgesamt 546 Patienten eingeschlossen werden. Das 2-stufige adaptive Bauer-Köhne-Design sieht eine Zwischenauswertung vor, wenn zwei Drittel der Patienten die 2-jährige Studienzeit (ein Jahr Therapie, ein Jahr Follow-up) erreicht haben bzw. ein Rezidiv aufgetreten ist. Weist die Zwischenauswertung einen Erfolg oder ein Versagen der zu prüfenden Therapie aus, so wird die Studie beendet, andernfalls wird sie fortgesetzt bis zum Erreichen der notwendigen Gesamtpatientenzahl.

Die Studie startete im Frühjahr 2015 und soll die erforderlichen Patienten in 2 Jahren rekrutieren. Den bisherigen Rekrutierungsverlauf entnehmen Sie bitte **Abb. 1**. Wenn Sie Patienten in die Studie einbringen möchten, wenden Sie sich bitte an eines der teilnehmenden Studienzentren in Ihrer Nähe (**Tab. 1**). Die Ein- und Ausschlusskriterien sind:

### Einschlusskriterien

1. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung
2. Männliche oder weibliche ambulante Patienten
3. Alter zwischen 18 und <80 Jahren
4. Komplett reseziertes oberflächliches Blasenkarzinom (Grad Ta) (Musculus

detrusor Proben aus der TUR müssen vorliegen) mit mittlerem Risiko gemäß Klassifikation der EAU (2013) und einer sofortigen postoperativen Frühinstillation von 40 mg MMC und mit vollständiger Nachresektion, sofern indiziert

5. Karnofsky-Performance-Status von 50–100% (entspricht dem ECOG Performance Status von 0–2)
6. Lebenserwartung von  $\geq 2$  Jahren ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses
7. Normale Nieren- und Leberfunktionen, normale Herz- und Hämatologie-Profile (Patienten mit Laborwerten, die gering außerhalb der Normwerte liegen, können eingeschlossen werden, außer der Prüfer betrachtet die Abweichung als klinisch signifikant)
8. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen zum Screening einen negativen Schwangerschaftstest ( $\beta$ -HCG-Test) haben. Alle weiblichen Patienten müssen eines der folgenden Kriterien erfüllen:
  - ▶ postmenopausale Amenorrhoe von mindestens 12 Monaten nach Einstellung aller exogenen hormonellen Behandlungen und mit einem FSH-Level im postmenopausalen Bereich
  - ▶ Dokumentation einer irreversiblen chirurgischen Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, aber keine Tubenligatur.
  - ▶ Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter müssen vom Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einverständniserklärung bis 12 Wochen nach der letzten Instillation eine effektive Methode der Empfängnisverhütung

nutzen (Pearl-Index < 1, z. B. orale Kontrazeptiva, andere hormonelle Kontrazeptiva [Vaginalprodukte, Hautpflaster, oder implantierbare oder injizierbare Produkte], oder mechanische Produkte, wie intrauterine Mittel oder Barrieremethoden [Diaphragma, Spermizide])

**Ausschlusskriterien**

- 1. Patienten mit lokal infiltriertem oder metastasiertem Blasenkarzinom (Grad T2 oder höher), Tumoren Grad Ta mit niedrigem oder hohem Risiko (gemäß EAU-Klassifikation 2013), Vorliegen von Tumoren des oberen Harntrakts oder von Läsionen, welche nicht vollständig durch die TURB entfernt wurden
- 2. Patienten mit Harnwegsinfektion, benigner prostatischer Obstruktion Grad II oder III, neurogener Harnblase, Stressinkontinenz, Blasen- oder Urethradivertikeln, Fisteln oder Urethralstenosen
- 3. Patienten mit akuter systemischer Erkrankung, wie entzündliche Infektionen mit Fieber > 38 °C
- 4. Patienten mit vorangegangenen Rezidiv des oberflächlichen Blasenkarzinoms oder Radiotherapie der Harnblase oder anderer intravesikaler Therapie innerhalb der letzten 6 Monate, oder Patienten mit vorangegangener Misteltherapie
- 5. Patienten mit anderer vorangegangener oder begleitender Malignität oder CIS
- 6. Patienten mit vorangegangener oder begleitender systemischer Chemo- oder Immunotherapie, insbesondere mit Vincaalkaloiden, Bleomycin und Doxorubicin, oder Patienten, die mit Pyroxidin-Hydrochlorid (Vitamin B6) behandelt werden
- 7. Unbehandelte Gerinnungsstörungen oder ungenügende Antikoagulationstherapie
- 8. Leukozytenzahl < 4000/mm<sup>3</sup> oder Thrombozytenzahl < 100 000/mm<sup>3</sup>
- 9. Serumkreatinin > 1,7 mg/dL
- 10. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf die Hilfsstoffe der Studienmedikation (Mononatriumphosphat, Bi-Natriumphosphat, Ascorbinsäure)
- 11. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf Mistelprodukte und MMC

**Tab. 1** Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten
Berlin ATURO	Dr. Jörg Schröder, Tel.: 030/88 66 35–00, Email: joerg.schroeder@aturoberlin.de
Berlin City West	PD Dr. Frank Christoph, Tel.: 030/89 15 025, Email: christoph@urologie-citywest.de
Berlin VIVANTES	Dr. Dimitrios Manos, Tel.: 030/13 022–63 62, Email: dimitrios.manos@vivantes.de
Berlin Pankow	Dipl.-Med. Roger Zillmann, Tel.: 030/48 5–38 68, Email: uropraxispankow@t-online.de
Bonn	Dr. Reinhold Schaefer, Tel.: 0228/95 73 70, Email: schaefer@urologie-bonn.de
Darmstadt	Dr. Haiko Machemer, Tel.: 06 151/42 027–0, Email: haiko_machemer@gmx.de
Duisburg	Dr. med. Andreas Swoboda, Tel.: 0203/50 03 04–20, Email: swoboda@urologicum-duisburg.de
Eisleben	Dr. med. Ralf Eckert, Tel.: 03 475/25 00 59, Email: r.eckert@onlinemed.de
Erkrath	Dr. Wolfgang Rulf, Tel.: 02 104/43 048, Email: erkrath@urologie-neandertal.de
Essen	Prof. Dr. med. Dr. h. c. Herbert Rübben, Tel.: 0201/723–32 10, Email: herbert.ruebben@uk-essen.de
Göttingen	Dr.med. Marc Eric Bode, Tel.: 0551/49 50–413, Email: marc-eric.bode@urologie-am-groner-tor.de
Hamburg	PD Dr. Henrik Suttman, Tel.: 040/69 21 440, Email: henrik.suttman@gmx.de
Heinsberg	Herr Aloys Lappenküper, Tel.: 02 452/31 13, Email: aloys.lappenkueper@web.de
Karlsruhe	Dr. med. Michael Rug, Tel.: 0721/22 080, Email: rug@dr-rug.de
Kempfen	Dr. Jan Marin, Tel.: 02 152/89 92–90, Email: jan.marin@urologie-kempfen.de
Kiel	PD Dr. med. Jan Lehmann, Tel.: 0431/26 04–29 11, Email: lehmannkiel@arcor.de
Kirchheim/Teck	Dr. med. Robert Rudolph, Tel.: 07 021/32 00, Email: r.rudolph@dgn.de
Köln	Dr. med. Jörg Klier, Tel.: 0221/36 20–25, Email: info@drklier.de
Langenfeld	Dr. Eberhard Mumperow, Tel.: 02 173/82 426, Email: dr.mumperow@gmx.de
Leipzig	Dipl.-Med. Wito de Schultz, Tel.: 0341/90 23–85 77, Email: Wito-De-Schultz@t-online.de
Marburg Uni	Prof. Dr. med. Axel Hegele, Tel.: 06 421/586–2575, Email: hegele@med.uni-marburg.de
Marburg Praxis	Dr. med. Maren Schwickardi, Tel.: 06 421/96 44–0, Email: webmaster@urologie-marburg.de
Markkleeberg	Dr. Matthias Schulze, Tel.: 0341/35 42–755, Email: info@praxis-schulze.de
Michelstadt	Dr. med. Alwin Weber, Tel.: 06 061/92 57 77, Email: weber@urologie-odenwald.de
Mühlacker	Dr. Armin Weigl, Tel.: 07 041/56 22, Email: urologie.muehlacker.weigl@arcor.de
Mülheim	Prof. Dr. Tim Schneider, Tel.: 0208/94 06 79–00, Email: T.SCHNEIDER@PUR-R.DE
Nürtingen	Dr. Susan Feyerabend, Tel.: 0170/38 09 233, Email: praxis@studienurologie.de
Remscheid	Dr. Marc König, Tel.: 02 191/29 19 07, Email: koenig@pandamed.de
Wesel	Dr. med. Andreas Stammel, Tel.: 0281/47 55 590, Email: dr.stammel@urologie-wesel.de
Wolfsburg	Dr. med. Armin Leitenberger, Tel.: 05 361/ 80–17 40, Email: armin.leitenberger@klinikum.wolfsburg.de
Würselen	Dr. med. Thomas Pulte, Tel.: 02 405/45 26–80, Email: T.Pulte@uro-euregio.de

- 12. Patienten, welchen innerhalb eines Zeitraums von 4 Wochen vor Visite 1 unter Beobachtung irgendein anderes experimentelles Medikament verabreicht wurde
  - 13. männliche Patienten, welche die Zeugung eines Kindes oder eine Samenspende planen, von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 3 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation
  - 14. männliche Patienten, welche nicht bereit sind, Barrieremethoden zur Verhütung einzusetzen, d. h. Kondome und Spermizide, vom Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 12 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation
  - 15. Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch
  - 16. Patienten, die nicht regelmäßig nachgesorgt werden können oder die einem adäquaten Follow-up und einem protokollgemäßen Verhalten nicht zustimmen
- H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO*  
**Korrespondenz:**  
*Frau H. Rexer, MeckEvidence*  
*Seestr. 11, 17252 Schwarz*  
*AUO@MeckEvidence.de*