

## Kinderurologie

# Biofeedback bei Blasenentleerungsstörungen

Nicht neuropathische oder funktionelle Blasenentleerungsstörungen sind in der kinderurologischen Praxis keine Seltenheit. Die Behandlung besteht klassischerweise zunächst in einer Urotherapie mit Schulung und Information der Kinder und ihrer Eltern zu Blasenfunktion, Trinkverhalten und ggf. dessen Veränderung. Zusätzlich werden Medikamente eingesetzt, und auch Biofeedback ist in diesem Zusammenhang beschrieben. Die Wirksamkeit von Letzterem ist nicht gesichert. Eine Gruppe aus Kanada hat die bis Herbst 2013 durchgeführten Studien zusammengetragen und bewertet.

J Urol 2015; 193: 274–279

## mit Kommentar

Die derzeitige Evidenz für den Einsatz einer Biofeedback-Therapie bei Kindern mit während des Tages auftretenden funktionellen Blasenentleerungsstörungen ist sehr gering. Zu diesem Schluss kommen Mir Fazeli und Kollegen, die Literaturdatenbanken bis einschließlich August 2013 zu der Frage ausgewertet haben.

Die kanadische Arbeitsgruppe bewertete randomisierte klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr, bei denen neben der Standard-Urotherapie ein Biofeedback als zusätzliche Behandlungsmaßnahme eingesetzt worden war. Es fanden sich insgesamt 5 Studien, von denen 4 mit insgesamt 382 Patienten in eine Metaanalyse einbezogen wurden. Die fünfte Arbeit wurde wegen eines abweichenden und relativ langen Nachbeobachtungszeitraums (18 Monate vs. 6 und 12 Monate in den 4 anderen Arbeiten) nicht in die Auswertung mit einbezogen.

## Keine Verminderung der Inkontinenzepisoden

Bei den 4 Studien der Metaanalyse, mit gepoolten Ergebnissen nach 6 Monaten, zeigte sich im Hinblick auf das Auftreten von Inkontinenzepisoden kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit Biofeedback gegenüber den Gruppen ohne Biofeedback. Ebenso führte das Biofeedback nicht zu einer Verminderung

von Harnwegsinfektionen oder zu einer Verbesserung der maximalen Harnflussrate in der Urodynamik. Lediglich in einer Studie war die durchschnittliche Harnflussrate beurteilt worden, und hier fand sich in der Biofeedback-Gruppe nach 12 Monaten eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu den Ausgangswerten, die in der Kontrollgruppe fehlte.

## Fazit

Die Metaanalyse kann keine Vorteile einer Biofeedback-Therapie bei Kindern mit Blasenentleerungsstörungen bestätigen, so die Autoren. Allerdings waren die eingeschlossenen Studien bis auf eine Ausnahme kleine, monozentrische Untersuchungen, die vermutlich nicht ausreichend gepowert waren, um geringe Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken. Außerdem waren die Definitionen der Outcomes (Inkontinenzepisoden, Urodynamik) nicht objektiv und einheitlich definiert, und die Kontrollinterventionen waren heterogen. Insgesamt, so Fazeli et al., bedeute der mangelnde Nachweis einer Wirksamkeit nicht den Nachweis einer Unwirksamkeit – Subgruppen von Kindern könnten durchaus von einem Biofeedback profitieren. Diese Kinder zu identifizieren, sollte u. a. Ziel zukünftiger Arbeiten sein.

Dr. Elke Ruchalla, Trossingen

## Kommentar

# Biofeedback nur bei Versagen der Standardurotherapie



Dr. Eberhard Kuwertz-Bröking ist Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Münster

Die Autoren berichten, dass aufgrund der aktuellen Studienlage die Evidenz einer Biofeedback-Behandlung bei Kindern mit nicht neurogener Blasenentleerungsstörung nicht zu belegen ist. In ihrer Metaanalyse konnten die Autoren nur 4 Studien mit insgesamt 382 Patienten auswerten, da sie bei ihrer Analyse strenge Anforderungen an epidemiologische und statistische Methoden gestellt haben. In der Bewertung weiterer veröffentlichter Arbeiten kritisieren die Autoren, dass zahlreiche Studien deutliche Mängel aufweisen. Dies betrifft vor allem die Heterogenität der Studienpopulationen, eindeutige Definitionen der Blasenfunktionsstörung, das Fehlen von Kontrollgruppen, retrospektive Auswertungen von Kollektiven aus einzelnen Zentren und zu kleine Studienkollektive. Das Design zukünftiger Studien sollte daher verbessert werden. Notwendig ist auch eine Standardisierung des angewendeten Biofeedbackverfahrens.

Man kann im Wesentlichen 3 Biofeedbackmethoden unterscheiden:

1. Die einfachste Form ist die direkte Visualisierung von Miktionen auf dem Uroflowmeter, die im Rahmen der Standardurotherapie, vor allem auch in Kontinenzschulungen, gerne angewendet wird. Sie wird bei allen Formen der funktionellen Harninkontinenz im Kindesalter genutzt.
2. Die Aktivität der Beckenbodenmuskulatur kann über Klebeelektroden, die am Damm angebracht werden, sichtbar gemacht werden (EMG-Biofeedback). Mithilfe von akustischen Signalen oder kindgerechten computeranimierten Programmen können die Kinder lernen, ihre Beckenbodenmuskulatur während der Miktion zu

entspannen (animierte Biofeedbackmethode). Zahlreiche kindgerechte Geräte mit Übungsprogrammen zur bewussten Entspannung und Anspannung der Beckenbodenmuskulatur werden angeboten.

3. Ein aufwändigeres Verfahren ist die Kombination von EMG-Biofeedback und Uroflowmetrie mit animierten Programmen, das vor allem unter klinischen Bedingungen zur Anwendung kommt.

Fazeli et al. formulieren, dass trotz der fehlenden Evidenz Biofeedbackmethoden bei manchen Subtypen von nicht neurogenen Blasenfunktionsstörungen im Kindesalter hilfreich sein können, dass aber die verfügbare Literatur hier keine Informationen bietet. Hier ist anzumerken, dass die ICCS (International Children's Continence Society) trotz der mangelnden Evidenz eine Biofeedbackbehandlung mit EMG-Kontrolle des Beckenbodens bei Kindern mit dyskoordinierter Miktion (dysfunctional voiding) als zusätzliche Behandlungsmethode dann empfiehlt, wenn eine konsequente Standardurotherapie versagt, besonders auch bei Kindern mit kombinierter Blasen- und Darmentleerungsstörung (bladder and bowel dysfunction). Bei diesen Kindern finden sich häufig die Assoziation von Obstipation mit/ohne Enkopresis, Harninkontinenz tagsüber und in der Nacht und rezidivierende symptomatische Harnwegsinfektionen. Beschrieben sind zusätzliche Risiken: die Persistenz eines vesikoureteralen Refluxes [2] und postentzündliche Nierenparenchymschäden [3]. Normalisierung der Darmentleerung, Beseitigung der Obstipation, Entspannung des Beckenbodens bei Miktion und Vermeidung von Restharn werden als wesentliche Behandlungsziele formuliert [2]. Die Indikation zur Biofeedbackbehandlung (nach ICCS) bezieht sich jedoch nur auf die dyskoordinierte Miktion, charakterisiert durch ein „stakkatoartiges“ Miktionsmuster bei wiederholt durchgeführten Uroflowmetriemessungen und einem pathologischen Beckenboden-EMG-Muster bei Miktion, nicht auf andere Formen der kindlichen nicht organischen Blasenfunktionsstörung.

Vor Anwendung jeglicher Biofeedbackverfahren ist die Standardurotherapie Behandlungsmethode der ersten Wahl und die Mehrzahl der Patienten kann damit erfolgreich therapiert werden [2]. In der European Bladder Dysfunction Study

Group (EBDS) wurden 105 Kinder mit dyskoordinierter Miktion für die Dauer von 6 Monaten mit Urotherapie alleine (n=50) oder mit Urotherapie plus Beckenbodentraining (n=55, Visualisierung der Miktion mit Uroflowmetrie) behandelt. 12 Monate nach Beginn der Studie waren 52% der Kinder mit Urotherapie alleine geheilt, in der Gruppe mit zusätzlichem Beckenbodentraining lag die Heilungsrate bei 49% [4]. Die Intensität der Urotherapie in dieser Studie, mit 6–12 urotherapeutischen Interventionen in 6 Monaten, mag dazu beigetragen haben, dass Biofeedback den Behandlungserfolg nicht verbesserte. Follow-up-Untersuchungen 18 Monate nach Beginn der Studie zeigen eine weitere Besserung der Problematik. Die Studie zeigt aber auch, dass Besserung und Normalisierung einer Blasenfunktionsstörung häufig sehr viel Zeit und Geduld erfordern. Möglicherweise spielen Reifungsprozesse des Zentralnervensystems hier eine bedeutsamere Rolle als bisher angenommen [5].

#### Fazit

Die Anwendung von Biofeedbackmethoden bei Kindern mit nicht organischer (funktioneller) Blasenfunktionsstörung kann nach heutigem Kenntnisstand bei Kindern mit dyskoordinierter Miktion, vor allem bei gleichzeitiger funktioneller Obstipation (bladder and bowel dysfunction) sinnvoll sein, wenn eine urotherapeutische Behandlung keinen Erfolg zeigt.

*Dr. Eberhard Kuwertz-Bröking, Münster*

#### Literatur

- 1 Chase J, Austin P, Hoebcke P et al. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010; 183: 1296–1302
- 2 Elder JS, Diaz M. Vesicoureteral reflux – the role of bladder and bowel dysfunction. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 640–648
- 3 Leonardo CR, Filgueiras MFT, Vasconcelos MM et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1891–1896
- 4 van Gool JD, de Jong TP, Winkler-Seinstra P et al. Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence. *NeuroUrol Urodyn* 2014; 33: 482–487
- 5 Franco I. The central nervous system and its role in bowel and bladder control. *Curr Urol Rep* 2011; 12: 153–157

#### 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 10 000 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.

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)*

## Ossär metastasiertes Prostatakarzinom

# Zytoreduktive radikale Prostatektomie von Vorteil?

Beim metastasierten Prostatakarzinom wird in der Regel auf eine operative Therapie des Primärtumors verzichtet. Trotz einer antiandrogenen systemischen Behandlung treten jedoch bei einem großen Teil dieser Patienten aufgrund der lokalen Tumorprogression schwerwiegende urogenitale Komplikationen auf. Axel Heidenreich und Kollegen haben im Rahmen einer retrospektiven Durchführbarkeitsstudie untersucht, ob Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom von einer zytoreduktiven radikalen Prostatektomie profitieren.

J Urol 2015; 193: 832–838

## mit Kommentar

In die Behandlungsgruppe wurden 23 Patienten (durchschnittliches Alter 61 Jahre) mit vollständig resezierbarem Prostatakarzinom und maximal 3 ossären Filiae eingeschlossen. Eine viszerale Metastasierung oder ein ausgedehnter Lymphknotenbefall waren Ausschlusskriterien. Nach einer 6-monatigen neoadjuvanten

Therapie mit GnRH-Analoga wurde das Ansprechen auf die antiandrogene Behandlung mittels Bildgebung, Serum-Testosteron und PSA-Wert objektiviert. Bei einem Abfall des PSA-Werts auf  $<1,0$  ng/ml, Remission oder Stable Disease der Knochenmetastasen erfolgte daraufhin eine zytoreduktive radikale

Prostatektomie. Die antiandrogene Behandlung wurde anschließend über weitere 2 Jahre fortgeführt.

Die Kontrollgruppe umfasste 38 Patienten (durchschnittliches Alter 64 Jahre) mit metastasiertem Prostatakarzinom, die ausschließlich eine antiandrogene Behandlung erhielten. Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich der Zeit bis zum biochemischen bzw. klinischen Progress und der Zeit bis zum Auftreten einer Kastrationsresistenz sowie hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS), des progressionsfreien (PFS) und des karzinomspezifischen (CSS) Überlebens verglichen.

Ein Tumorstadium pT2c, pT3a, pT3b bzw. pT4 fand sich bei 3 (13,1%), 7 (30,4%), 12 (52,2%) bzw. 1 (4,3%) der operativ behandelten Patienten. Die Rate operationsbedingter Komplikationen (Lymphozelen, thromboembolische Ereignisse) betrug 8,6%. 21 der 23 Patienten (91,3%) waren postoperativ kontinent.

Nach einem medianen Follow-up von 34,5 Monaten (Range 7–75) in der Behandlungsgruppe bzw. 37 Monaten (Range 28–96) in der Kontrollgruppe betrug

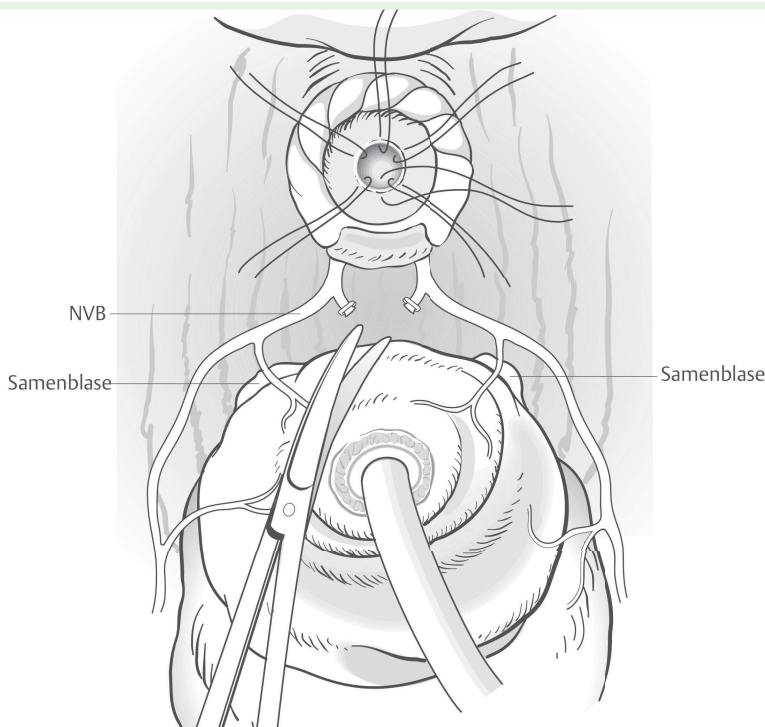
- ▶ die durchschnittliche Zeit bis zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz 40 bzw. 29 Monate ( $p=0,014$ ),
- ▶ das klinische PFS 38,6 bzw. 26,5 Monate ( $p=0,032$ ),
- ▶ die CSS-Rate 95,6 bzw. 84,2% ( $p=0,043$ ) und
- ▶ das OS 91,3 bzw. 78,9% ( $p=0,048$ ).

Während bei keinem der operativ behandelten Patienten lokale Tumorkomplikationen auftraten, wurde im Verlauf bei 11 Kontrollpatienten (28,9%) aufgrund der lokalen Tumorprogression eine palliative chirurgische Intervention erforderlich.

## Fazit

Für Prostatakarzinom-Patienten mit einer geringen ossären Metastasierung, die gut auf eine neoadjuvante antiandrogene Therapie angesprochen haben, kann eine höhere Lebenserwartung angenommen werden. Diese Patienten, so das Fazit der Autoren, profitieren hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle, des OS, des PFS, des CSS sowie der Zeit bis zum Auftreten einer Kastrationsresistenz der Tumorzellen von einer zytoreduktiven radikalen Prostatektomie.

Dr. Judith Lorenz, Künzell



Aszendierende radikale Prostatektomie (Bild: Heidenreich A, Hammerer P. Nervenschonende radikale retropubische Prostatektomie und pelvine Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom. In: Alber P, Heidenreich A, Hrsg. Standardoperationen in der Urologie. 2 Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014).

## Kommentar

Fortsetzung einer  
Debatte

**Dr. Katharina Böhm**  
ist Assistenzärztin an  
der Martini-Klinik,  
Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf



**Prof. Dr. Markus  
Graefen** ist Chefarzt  
an der Martini-Klinik,  
Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Ungefähr 1300 der jährlich neu diagnostizierten 70 000 Prostatakarzinome in Deutschland sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ossär metastasiert. Die Standardtherapie in dieser Indikation ist die Hormontherapie. Eine zusätzliche lokale Therapie wird derzeit nicht empfohlen, da bislang keine ausreichende Evidenz für einen zusätzlichen Nutzen vorliegt.

Aktuell konnten nun Heidenreich und Mitarbeiter an einer kleinen, retrospektiven Patientengruppe zeigen, dass die Durchführung einer radikalen Prostatektomie bei hoch selektionierten Patienten mit einem begrenzt ossär metastasiertem Prostatakarzinom mit einem geringeren Risiko für lokale Komplikationen und einem verbesserten onkologischen Ergebnis assoziiert sein kann [1].

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde der Verlauf von 23 Patienten mit maximal 3 ossären Metastasen nach Operation und einer systemischen Standardtherapie mit dem Verlauf von 38 Patienten, welche alleinig systemisch therapiert wurden, verglichen. Die Zeit bis zur Entwicklung eines kastrationsresistenten Karzinoms (40 vs. 29 Monate), das karzinomspezifische Überleben (96 vs. 84%) und die klinische Progressionsfreiheit (39 vs. 27 Monate)

waren vorteilhaft für die operierten Patienten.

Aufgrund der eingeschränkten Patientenzahl und dem potenziell zugrunde liegenden Selektionsbias kann jedoch keine verlässliche Vorhersage getroffen werden, welche Patienten potenziell von einer lokalen Therapie profitieren und welche nicht. Möglicherweise scheinen Patienten mit Gleason Score  $\geq 8$  in der Biopsie einen Vorteil von einer radikalen Prostatektomie bezüglich einer lokalen Tumorkontrolle zu haben: In der Kontrollgruppe ohne Lokaltherapie wurde bei 30% der Patienten eine palliative Operation (z. B. TURP oder perkutane Nephrostomie) durchgeführt, allesamt bei Patienten mit ungünstigem Gleasonmuster. In der Gruppe, die einer radikalen Prostatektomie zugeführt wurde, waren solche Eingriffe nicht notwendig.

Eine weitere wichtige Erkenntnis aus dieser Studie ist die relativ niedrige Komplikationsrate bei diesen Patienten (13% Clavien-III-Komplikationen), die vergleichbar ist mit Komplikationsraten von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren. Diese Clavien-III-Komplikationen waren meist Folge der Lymphadenektomie, also Lymphozelen, welche durch erneute Drainage oder Marsupialisation behandelt wurden.

### Rolle der radikalen Prostatektomie wird neu definiert

Die vorliegende Arbeit ist teil einer Entwicklung, in welcher die Rolle der radikalen Prostatektomie grundsätzlich neu definiert wird. Wurde noch vor wenigen Jahren der Patient mit einem früh diagnostizierten Prostatakarzinom als „idealer Kandidat“ für eine operative Therapie betrachtet, zeigt sich ein zunehmender Trend hin zur Operation von aggressiveren und lokal fortgeschrittenen Karzinomen [2]. Zum einem liegt dies in der wachsenden Akzeptanz der Aktiven Überwachung von frühen Tumoren und der beginnenden Implementierung der fokalen Therapie, zum anderen aber auch an der Erkenntnis, dass gerade bei aggressiven Tumoren der Krankheitsverlauf durch eine lokale Therapie deutlich verbessert wird. In diese Entwicklung passt die zunehmende Diskussion um die Rolle der zytoreduktiven Prostatektomie bei ossär metastasiertem Prostatakarzinom.

Eine ähnliche Entwicklung hat bereits zuvor beim lymphogen metastasierten Pro-

statakarzinom stattgefunden. Noch vor wenigen Jahren war die palliative systemische Therapie des lymphogen metastasierten Prostatakarzinoms Standard. Eine Operation wurde abgebrochen, wenn während der Lymphadenektomie positive Lymphknoten im Schnellschnitt diagnostiziert wurden.

Nachdem verschiedene Autoren einen Überlebensvorteil für diejenigen Patienten mit Lymphknotenmetastasen ausmachen konnten, die mit einer radikalen Prostatektomie behandelt wurden, hat sich dieses Dogma gewandelt [3–5]. Laut den aktuellen S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms soll eine radikale Prostatektomie bei positiven Lymphknoten nicht mehr abgebrochen werden [6]. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob nicht auch das begrenzt ossär metastasierte Prostatakarzinom lokal untertherapiert wird und eine zusätzliche lokale Therapie Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts sein könnte.

In einer retrospektiven Auswertung von Daten aus den USA zeigten Culp et al. 2013 erstmals einen Überlebensvorteil für Patienten mit fern-metastasiertem Prostatakarzinom, die eine lokale Therapie erhielten [7]. In dieser Studie wurden insgesamt 8185 Patienten ausgewertet, von denen 245 operiert wurden. Es bleibt zu betonen, dass auch dieser Arbeit ein starker potenzieller Bias zugrunde liegt, welcher die Ursache für den Überlebensvorteil sein kann. So schlussfolgern die Autoren auch lediglich, dass ihre Arbeit hypothesenbildend ist und die Rolle der Operationen beim ossär metastasierten Prostatakarzinom in einer randomisierten Studie untersucht werden sollte.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Gratzke und Mitarbeiter bei der retrospektiven Auswertung des Münchner Krebsregisters. Auch hier konnte bei einer kleinen Zahl von hoch selektionierten operierten Patienten mit ossären Metastasen ein Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen systemischen Therapie gefunden werden [8]. In einer weiteren retrospektiven Auswertung der SEER-Daten konnten Fossati et al. aber auch zeigen, dass es ein „Fenster“ für den möglichen Nutzen einer zusätzlichen lokalen Therapie zu geben scheint: Patienten mit einem vorhergesagten karzinomspezifischen Überlebensvorteil von  $>3$  Jahren profi-

tierten von einer Operation, bei Patienten mit einem vorhergesagten karzinomspezifischen Überleben <3 Jahre führte eine lokale Therapie sogar zu einer Reduktion des tatsächlich beobachteten krebspezifischen Überlebens [9]. Es zeigt sich somit, dass eine unkritische Durchführung einer lokalen Therapie sehr wohl auch nachteilig für den Patienten sein kann.

Die aktuellen S3-Leitlinien erwähnen eine lokale Therapie des ossär metastasierten Prostatakarzinoms nicht, sodass eine Operation in dieser Situation eine experimentelle Therapie bleibt, die nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden sollte.

### Lokale Therapie soll in aktueller Studie evaluiert werden

Die oben genannten Arbeiten sind hypothesengenerierend und die diskutierte Studie von der Aachener Gruppe ebnet den Weg, diese Fragestellung weiter zu untersuchen. Dies soll durch die aktuell in Deutschland geöffnete Studie mit dem Titel „Multizentrische prospektive randomisierte Studie zur Evaluierung des Effektes der medikamentösen Standardtherapie mit oder ohne radikale Prostatektomie bei Patienten mit einem begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom“ geschehen.

Primärer Endpunkt ist der Vergleich der tumorspezifischen Überlebenszeit; weitere Studienendpunkte sind die Zeit bis zur Kastrationsresistenz, Zeit bis zur Progression, Gesamtüberlebenszeit und Lebensqualität. Darüber hinaus sollen pro-

gnostische und prädiktive Faktoren untersucht werden. Zur Beantwortung der Fragen werden die Patienten mittels Randomisation (1:1) in 2 Behandlungsgruppen aufgeteilt: In Arm A erhalten die Patienten eine Standardhormontherapie gemäß aktueller S3-Leitlinie. In Arm B erhalten die Patienten zusätzlich zur Hormontherapie (analog zu Arm A) eine radikale Prostatektomie. Alle Patienten werden über 5 Jahre regelmäßig nachbeobachtet.

Wichtigste Einschlusskriterien sind die Beschränkung auf höchstens 3 Knochenmetastasen und ein initialer PSA-Wert von <150 ng/ml, sowie ein lokal resektables Tumorstadium.

Für diese offene, randomisierte, multizentrische Therapieevaluierungsstudie werden 500 Patienten gesucht, die bereits in zahlreichen Zentren in Deutschland eingeschlossen werden können. Eine Liste der bislang registrierten Studienzentren kann auf der Homepage der AUO und der Martini-Klinik eingesehen werden. Da die bislang publizierten Studien nicht nur Vorteile sondern vereinzelt auch Nachteile für operierte Patienten mit ossären Filiae gezeigt haben, ist diese Studie von enormer Bedeutung, um solche Patienten zu identifizieren, die tatsächlich von einer lokalen Therapie profitieren könnten.

*Dr. Katharina Böhm, Prof. Dr. Markus Graefen, Hamburg*

### Literatur

1 Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients

with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193: 832–838

- 2 Huland H, Graefen M. Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment? *Eur Urol* 2015; DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.020
- 3 Steuber T, Budaus L, Walz J et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011; 107: 1755–1761
- 4 Engel J, Bastian PJ, Baur H et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57: 754–761
- 5 Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pT<sub>x</sub>N<sup>+</sup> prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999; 161: 1223–1227
- 6 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3. 1, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. (Zugriff am: 13.04.2015)
- 7 Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65: 1058–1066
- 8 Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66: 602–603
- 9 Fossati N, Trinh QD, Sammon J et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol* 2015; 67: 3–6

## Interstitielle Zystitis

# Behandlung mit Natriumpentosanpolysulfat

Zur medikamentösen Therapie der interstitiellen Zystitis bzw. des Blasenschmerzsyndroms (engl. interstitial cystitis / bladder pain syndrome, IC / BPS) ist neben dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin und dem Antihistaminikum Hydroxyzin in den USA und Kanada Natriumpentosanpolysulfat (PPS) in einer oralen Zubereitungsform zugelassen. Das Ziel der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bestand darin, die niedrigste mögliche therapeutisch effektive PPS-Dosis zu evaluieren.

J Urol 2015; 193: 857–862

## mit Kommentar

In die Multicenter-Studie in den USA und Kanada wurden zwischen 2003 und 2011 368 Patienten mit mindestens 6-monatiger IC/BPS-Symptomatik eingeschlossen. Keiner der Studienteilnehmer hatte innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung eine Zystoskopie, eine intravesikale oder eine medikamentöse Behandlung erhalten. Über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten

- ▶ 122 Patienten das von der FDA empfohlene Dosisschema (100 mg PPS 3-mal tgl.),
- ▶ 129 Patienten wurden 1-mal tgl. mit 100 mg PPS behandelt und
- ▶ 118 erhielten ein Placebo.

Die IC/BPS-Beschwerden wurden vor Studienbeginn sowie nach 4, 8, 12, 18 und 24 Wochen mithilfe des ICSI- (O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index) und des PORIS-Fragebogens (Patient's Overall

Rating of Improvement of Symptoms) sowie mithilfe einer numerischen Schmerzskala objektiviert. Der primäre Studienendpunkt umfasste den Anteil von Patienten aller 3 Gruppen, bei denen bei Studienende ein klinisches Ansprechen, d. h. eine mindestens 30%ige Abnahme des ICSI-Scores, zu verzeichnen war. Die Studie wurde maßgeblich von Janssen Research & Development unterstützt.

Die Studie wurde nach einer Interimsanalyse nach einem Zeitraum von 6 Jahren, in dem lediglich 57% der geplanten 645 Patienten rekrutiert worden waren, vorzeitig beendet. 162 Probanden waren von der Studienteilnahme zurückgetreten. Hinsichtlich des primären Studienendpunkts zeigten sich weder zwischen den beiden PPS-Gruppen noch im Vergleich zu Placebo signifikante Unterschiede. Ein deutliches Ansprechen der IC/BPS-Symptomatik zeigten 48 von 118 Patienten (40,7%) der Placebogruppe, 51 von 128 (39,8%) der 1-mal tgl. und 52 von 122 (42,6%) der 3-mal tgl. mit PPS behandelten Patienten.

Die häufigsten, meist als moderat eingestuftem behandlungsbedingten Nebenwirkungen umfassten Blasenschmerzen, Nausea, Kopfschmerzen sowie Exazerbation der IC-Beschwerden. 12 (10,2%), 17 (13,3%) bzw. 14 (11,5%) Patienten beendeten die Studie aufgrund von (meist gastrointestinalen) Nebenwirkungen. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten bei 4, 4 und 0 Patienten der 3 Gruppen auf.

## Fazit

Anhand der Studienergebnisse lässt sich kein therapeutischer Effekt einer Medikation von PPS im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit IC/BPS belegen. Eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse sehen die Autoren unter anderem in der Patientenselektion begründet. So wurden beispielsweise auch Patienten mit milder Symptomatik in die Studie eingeschlossen und Patienten mit bestimmten Komorbiditäten, wie psychosomatischen und depressiven Störungen, nicht von der Teilnahme ausgeschlossen. Nickel et al. empfehlen weitere Untersuchungen, um diejenige Patienten-Subgruppe zu identifizieren, die von einer oralen PPS im Rahmen einer Monotherapie oder eines multimodalen Behandlungskonzepts profitiert.

Dr. Judith Lorenz, Künzell

## Kommentar

## Studie wenig hilfreich



Univ.-Prof. Dr. Arndt van Ophoven ist Leitender Arzt des Schwerpunkts für Neuro-Urologie am Marien Hospital Herne

Natriumpentosanpolysulfat (PPS) ist ein aus Buchenholz gewonnenes, semisynthetisches Polysaccharid. Das Heparinoid PPS ist das einzige in den USA von der FDA zugelassene orale Medikament zur Behandlung des chronischen Blasenschmerzsyndroms/interstitielle Zystitis (BPS/IC). Das Wirkkonzept von PPS basiert einerseits auf Ersatz der muzinösen Deckschicht des Urothels, andererseits auf einer Veränderung der natürlichen Adhärenz der Blasenschleimhaut infolge erhöhter Wasserbindung (sog. Coating-Effekt). Die Bildung einer zusätzlichen Wasserschicht zwischen Urothel und Blaseninhalt soll dabei die Adhärenz von Bakterien, Kristallen und Proteinen vermindern und der potenziell schädigende Einfluss dieser Substanzen auf das Urothel hiermit verringert werden.



Bild: Dynamic Graphics

Die häufigste Nebenwirkung der PPS-Therapie in der empfohlenen Dosis von ca. 300–400 mg pro Tag ist bei 10% der Patienten Übelkeit. Insbesondere von Frauen wird eine Alopezie besonders gefürchtet (Rate ca. 2,5%). Diese scheint jedoch vollständig reversibel zu sein. Wegen der oralen Bioverfügbarkeit von höchstens 5% und einer bis zu 11-monatigen Latenzzeit bis zum Wirkeintritt, muss das Präparat stets über einen langen Zeitraum eingenommen werden [1]. Höhere Dosen von bis zum 900 mg in der Therapie des BPS/IC erhöhen die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen und weisen keine höhere Wirksamkeit auf, wie Vorgängerstudien, u. a. auch von Curtis Nickel, dem Autor der rezensierten Arbeit, bestätigten [2].

In einer Metaanalyse aus dem Jahre 1997 kamen Hwang und Koautoren nach Analyse von insgesamt 4 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien zur Schlussfolgerung, dass „PPS in der oralen Therapie von Schmerz, Harndrang und Pollakisurie effektiver als ein Placebo ist, in der Therapie der Nykturie jedoch nicht“ [3]. Eine Steigerung der PPS-Wirksamkeit durch tägliche Applikation von 3x5000E unfraktioniertem Heparin, hat sich im klinischen Alltag infolge eines anspruchsvollen hämatologischen Monitorings des Patienten nicht bewährt [4].

2015 wurden nun oben zusammengefasste Langzeitergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur Wirksamkeit der zugelassenen Tagesdosis von 300 mg sowie zur Anwendung einer erniedrigten Dosis von lediglich 100 mg veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um die Ergebnisse einer Dosisfindungsstudie, welche von der FDA zum Zulassungszeitpunkt als sog. Post-Marketing-Studie oder Nachsorgestudie im Weiteren verlangt worden war.

Die Studie, welche im Studienregister des US-Gesundheitsministeriums unter NCT00086684 gelistet wird, wurde im Januar 2013 abgebrochen, da keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte.

Nickel und Kollegen fassen somit in der 2015 veröffentlichten Analyse korrekt zusammen, dass „ein Behandlungseffekt im Vergleich zum Placebo bezüglich einer PPS-Monotherapie in der aktuell vorgeschriebenen Dosis (von 300 mg) als auch in einem Drittel dieser Dosis in der über 24 Wochen laufenden Studie nicht beobachtet werden konnte“.

Die negativen Studienergebnisse befeuern die Diskussion zur Wirksamkeit von PPS und des zugrundeliegenden therapeutischen Konzepts. Die Autoren scheuen in ihrer Diskussion jedoch dezidiert, dem Präparat eine Wirkung abzuspochen. Es müsse bedacht werden, so die Autoren entschuldigend, dass pharmakologische Therapiestudien, welche nach einer Zulassung des angewandten Medikaments durchgeführt würden, mit erschwerter Patientenrekrutierung zu kämpfen hätten (Medikament auf Rezept erhältlich). Folglich würden frühzeitige Studienabbrüche sowie ein hohes Risiko, Patienten mit Vortherapie mittels des untersuchten Präparats einzuschließen, drohen. Derartige Studien, wie auch die Vorliegende, könnten daher verstärkt unerkannte, vorherige Non-Responder als Ursache der Erfolglosigkeit eingeschlossen haben. Die gleiche Arbeitsgruppe hatte im Jahr 2005 an 380 Patienten beschrieben, dass Dosissteigerungen auf 600 bzw. 900 mg pro Tag keine statistische jedoch klinisch signifikante Symptomlinderung erzielen konnten, die in allen 3 Gruppen vergleichbar war. Es wurde geschlussfolgert, dass wohl die Therapiedauer und weniger die Dosis für den Erfolg bedeutsam sei [2].

Überzeugender waren die Ergebnisse einer kombinierten oralen und intravesikalen PPS-Anwendung, über die Davis im Jahre 2008 im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie berichtete [5]. 41 Frauen erhielten dabei 400 mg flüssiges PPS 2-mal pro Woche intravesikal sowie 2x200 mg tgl. in Tablettenform. Der Placebo-Vergleich bezog sich jedoch lediglich auf die Instillationen, das orale PPS erhielten über insge-

samt 18 Wochen alle eingeschlossenen Patienten. Die oben erwähnte milde Alopezie wurde bei 4 Patienten beobachtet, davon 1-mal in der Placebo-Gruppe. In der Abschlussuntersuchung nach Therapiewoche 18 konnte in der Verum-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung in allen Lebensqualität-Domänen des SF36-Fragebogens im Vergleich zum Placebo beobachtet werden.

Zusammenfassend kann die vorliegende Arbeit keine überzeugende Hilfestellung für Abwägungen zur Wirksamkeit von PPS bei BPS/IC oder zur Dosierung des Präparats geben. Vermutlich hat PPS seinen höchsten Wert in einer Kombinationstherapie und dieses auch nur in einem multimodalen Therapiekonzept. Infolge der oben skizzierten Datenlage und seiner FDA-Zulassung ist es Bestandteil der AUA-Therapieleitlinien, in Deutschland stellt seine orale oder intravesikale Anwendung eine Selbstzahlerleistung dar. Zusammenfassend hilft die vorliegende Studie dem Urologen im Alltag nicht, bezüglich Indikation und Dosis einer oralen PPS-Anwendung bei BPS/IC zu entscheiden.

*Univ.-Prof. Dr. Arndt van Ophoven, Herne*

#### Literatur

- 1 Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1997; 49 (5A Suppl.): 93–99
- 2 Nickel JC, Barkin J, Forrest J et al. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology* 2005; 65: 654–658
- 3 Hwang P, Auclair B, Beechinor D et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology* 1997; 50: 39–43
- 4 van Ophoven A, Heinecke A, Hertle L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005; 66: 707–711
- 5 Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO et al. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol* 2008; 179: 177–185

## 67. DGU-Kongress

## Urologen wollen Psychoonkologie stärken

Rund 30 % aller Krebspatienten sind durch ihre Erkrankung so stark belastet, dass sie therapeutische Hilfe durch Psychoonkologen oder psychoonkologisch tätige Psychologen benötigen. Doch längst nicht jeder Patient kann sich für diese Hilfe öffnen. Während jüngere weibliche Patienten dem psychotherapeutischen Angebot gegenüber in vielen Fällen aufgeschlossen sind, ist der Zugang zu einem Großteil der uroonkologischen Patienten schwierig.

„In der Uroonkologie behandeln wir viele ältere, an Prostatakrebs erkrankte Männer, die es nicht gelernt haben, über sich und ihre Gefühle zu sprechen“, sagt Prof. Peter Herschbach, Direktor des Roman-Herzog Krebszentrums (RHCCC) und der Sektion Psychosoziale Onkologie des Klinikums rechts der Isar München. Viele Männer nehmen entsprechende Unterstützungsangebote nicht in Anspruch, obwohl therapeutische Hilfe sinnvoll und notwendig wäre und ihre Lebensqualität deutlich verbessern könnte. Über den Stellenwert der Psychoonkologie in der Urologie referiert Prof. Herschbach auf dem 67. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), der vom 23.–26. September 2015 in Hamburg stattfindet.

„Angesichts der Tatsache, dass wir rund ein Viertel aller Krebserkrankungen in Deutschland behandeln, ist es mir ein Anliegen, die Psychoonkologie auf unserer Jahrestagung zu thematisieren und in un-

serem Fachgebiet zum Wohle der Patienten zu stärken. Prostatakrebspatienten sind dabei sicherlich eine große Zielgruppe“, sagt DGU- und Kongresspräsident Prof. Stephan Roth. Das Prostatakarzinom ist mit rund 65 000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Todesursache bei Männern in Deutschland.

Der Kampf gegen Krebs ist nicht nur eine körperliche, sondern für viele Betroffene auch eine tiefgreifende psychische Belastung. Angst und Erschöpfungszustände sind häufige Begleiterscheinungen. Beispielsweise haben ca. 20% aller Prostatakrebspatienten mindestens eine psychische Diagnose. Die Psychoonkologie ist mittlerweile ein integraler Bestandteil der Behandlung und verankert in den Zertifizierungskriterien für onkologische Zentren sowie in den onkologischen S3-Leitlinien und im Nationalen Krebsbehandlungsplan. Das Fachgebiet beschäftigt sich unter anderem mit folgenden Fragen: Welchen Belastungen sind Krebspatienten unterworfen? Woran erkennt man Patienten, die Hilfe brauchen? Welche psychologische Unterstützung hat sich bewährt?

„Jeder Patient geht, je nach Persönlichkeit und persönlicher Lebenssituation, unterschiedlich mit seiner Erkrankung um“, sagt Prof. Herschbach. Um herauszufinden, wer professionelle Hilfe benötigt, hat sich das sogenannte Distress Screening etabliert. Anhand von wenigen Fragen, die der Patient beantworten muss, kann der Arzt erkennen, ob der Patient behandlungsbedürftigen psychischen Belastungen ausgesetzt ist und ggf. einen Psychoonkologen hinzuziehen. Bei den an Prostatakrebs erkrankten Männern benötigen insgesamt danach 20% professionel-

le Hilfe, wobei laut Prof. Herschbach erfahrungsgemäß ältere Männer mit der Situation oftmals besser zurecht kommen als jüngere, die besonders unter begleitenden sexuellen Funktionsstörungen leiden. Sie haben nicht nur Angst vor einer Ausbreitung der Erkrankung, sondern auch vor dem drohenden Verlust des männlichen Selbstwertgefühls. Grundsätzlich ist es sinnvoll, die Frauen mit ins therapeutische Boot zu holen. Der Direktor des Roman-Herzog Krebszentrums: „Es sind oft die Frauen, die ihre Partner für psychoonkologische Begleitung empfänglich machen. Männer können ihre Probleme und Ängste nach meiner Erfahrung schlecht kommunizieren – das übernehmen nicht selten die Frauen.“

Die richtige Kommunikation zwischen Arzt und Patient spielt bei der Behandlung eine zentrale Rolle. „Eines unserer Anliegen ist es, die kommunikative Kompetenz der onkologisch tätigen Ärzte zu verbessern. Die Lebensqualität der Patienten kann davon abhängen, wie der Arzt die Diagnose Krebs übermittelt, welche Worte er wählt, wie empathisch er auf den Patienten eingeht“, sagt Prof. Herschbach. Dass die Art der Gesprächsführung bedeutsam für die emotionale Situation des Patienten sein kann, zeige sich auch etwa bei Prostatakrebspatienten, die sich für eine Active Surveillance entscheiden. „Anhand von Daten aus Längsschnitt-Studien hat sich erwiesen, dass die Patienten, die von ihrem Arzt umfassend informiert worden sind, denen der Ablauf genau und laienverständlich erklärt worden ist, psychisch nicht stärker beeinträchtigt sind als Patienten, die operiert worden sind“, so der Psychoonkologe.

Auf dem DGU-Kongress in Hamburg wird er deshalb appellieren, die kommunikative Fachkompetenz der Urologen weiter zu schulen und die Patienten in jedem Einzelfall gezielt auf psychoonkologischen Unterstützungsbedarf hin zu prüfen („DistressScreening“). „Beides wollen wir als Fachgesellschaft unterstützen, denn wir haben großes Interesse daran, die Psychoonkologie noch stärker im Behandlungsablauf zu etablieren und unseren Patienten professionelle Mittel und Wege an die Hand zu geben, um die Belastungen ihrer Krebserkrankung auch seelisch gut zu bewältigen“, sagt DGU-Präsident Prof. Stephan Roth.

Nach einer Pressemitteilung (DGU)



Bild: hikrcn / Fotolia.com



## Präventionsgesetz

### Jungensprechstunde integrieren!

Es war überfällig und wird von der Ärzteschaft in weiten Teilen kritisiert: Dennoch begrüßen die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) und der Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. (BDU) das jüngst verabschiedete Gesetz zur Stärkung der Gesundheitsförderung und der Prävention der Großen Koalition als einen Schritt in die richtige Richtung. Wie die Bundesärztekammer, monieren auch die Urologen die fehlende strukturelle Einbindung ärztlicher Organisationen und deren Kompetenz. Mit eigenen Initiativen, wie der Etablierung einer „Jungensprechstunde“, steuern DGU und BDU dagegen.

„Weder medizinische Fachgesellschaften noch Berufsverbände wurden bei der Entwicklung des Präventionsgesetzes ausreichend einbezogen“, bedauert BDU-Präsident Dr. Axel Schroeder. „Auch bei der weiteren Umsetzung, etwa bei der Besetzung der Nationalen Präventionskonferenz, ist eine Beteiligung der Ärzte bisher nicht vorgesehen; selbst die Ausgestaltung der geplanten Gesundheitsuntersuchungen obliegt ausschließlich dem G-BA“, betont DGU-Generalsekretär Prof. Oliver Hakenberg. Wenn der Gesetzgeber von kostenneutraler Umstrukturierung

der Gesundheitsuntersuchungen und erweiterten Untersuchungsintervallen spreche, könne nicht einmal eine Einschränkung für die Bürger ausgeschlossen werden, fürchten die Urologen.

„Deshalb müssen wir weiter versuchen, Einfluss bei der Umsetzung des Gesetzes zu nehmen, selbst proaktiv bleiben und eigene Initiativen weiterverfolgen“, sagt Prof. Hakenberg. DGU und BDU engagieren sich im Rahmen ihrer gemeinsamen Öffentlichkeitsarbeit seit mehr als zehn Jahren mit regelmäßigen Presseinformationen, Patientenforen, Ratgebern zu häufigen urologischen Erkrankungen und auf ihrer Homepage ([www.urologenportal.de](http://www.urologenportal.de)) für seriöse medizinische Aufklärung und die Gesunderhaltung der Bevölkerung. Zuletzt starteten sie im Frühjahr eine Internet-Kampagne zur Aufklärung über Hodenhochstand bei Jungen unter dem Motto: Früher behandeln, Langzeitfolgen reduzieren.

Mit den männlichen Jugendlichen haben die Urologen zudem eine wichtige Zielgruppe in ihren Fokus gerückt, um die Männergesundheit langfristig zu verbessern. Die Einführung einer „Jungensprechstunde“ beim Urologen, analog zur „Mädchensprechstunde“ beim Frauenarzt, soll auch den Jungen in der Pubertät einen ärztlichen Ansprechpartner bieten und damit eine Lücke im Männerleben schließen. BDU-Präsident Dr. Schroeder:

„Wir wollen die Jungen frühzeitig sensibilisieren und ihr Gesundheitsbewusstsein wecken, sodass der Gang zum Arzt so selbstverständlich wie bei Mädchen und Frauen wird.“ Mit bundesweiten Fortbildungen qualifizieren BDU und DGU die niedergelassenen Urologinnen und Urologen für dieses neue Versorgungsangebot.

Gleichzeitig kooperieren die Urologen mit der Ärztlichen Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e. V. (ÄGGF) bei der gesundheitlichen Bildung von Jungen in Schulen. Begleitet wird die gemeinsame Initiative der Fachgesellschaft und des Berufsverbandes der Urologen außerdem von einer Broschüre „Starke Infos für Jungen“ und demnächst mit einem eigenen Internetauftritt für die Zielgruppe.

Vor diesem Hintergrund begrüßen die Urologen, die im Präventionsgesetz beschlossene Ausweitung der Kinder- und Jugenduntersuchungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr. „DGU und BDU hoffen sehr, mit den Verantwortlichen ins Gespräch zu kommen und unser Konzept der Jungensprechstunde, das die von der Regierung angestrebte Prävention in Lebenswelten bereits umsetzt, in die gesetzlichen Präventionsanstrengungen zu integrieren“, so Dr. Schroeder.

*Nach einer Pressemitteilung (DGU)*

## Enuresis

### Selten nur ein Stressproblem

In ganz Deutschland starten derzeit viele Kinder ins Schulleben. Selbst wenn die Freude überwiegt, bedeutet der Schulbeginn auch einen neuen Tagesrhythmus. Manche Erstklässler reagieren darauf, indem sie wieder einnässen, andere waren vielleicht noch gar nicht trocken. Viele Eltern machen sich große Sorgen und suchen nach den Ursachen. Dabei spielen psychische Ursachen meist nicht die Hauptrolle – viele andere Störungen können individuell vorliegen.

Zuhause oder in der Öffentlichkeit wird häufig darüber geschwiegen, doch spätestens bei Klassenfahrten oder Tagesausflügen tritt das Tabuthema unangenehm zu Tage. „Dabei ist das Einnässen beim Schul-

kind keine Seltenheit und oft auch keine besorgniserregende Angelegenheit“, so Dr. Martin Claßen, Chefarzt für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Links der Weser und Mitglied im Expertenrat der Deutschen Kontinenz Gesellschaft.

Oft führen Eltern das Einnässen auf psychische Probleme des Kindes zurück, dabei trifft das in den wenigsten Fällen zu. „Das Trockenwerden ist eine komplexe Aufgabe, die individuell stattfindet und nicht von heute auf morgen abgeschlossen ist. Nächst ein Kind nachts ein, liegt die Ursache häufig an einer Reifungsverzögerung der Blasenkontrolle und bessert sich in der Regel von ganz allein“, erklärt Dr. Claßen. Er rät Eltern deshalb, vor dem 6. Lebensjahr des Kindes Ruhe zu bewahren und auch darüber hinaus positiv zu begleiten sowie gemeinsam nach einer Lösung zu suchen. „Zusätzlicher Druck durch die Eltern hilft nicht“, warnt der



Bild: nadezhda1906 / Fotolia.com

Kinder- und Jugendmediziner aus Bremen.

So individuell jedes Kind ist, so unterschiedlich können aber auch die Ursachen für das Einnässen oder die kindliche Inkontinenz sein. Die Verbindung von Blasenentleerungsmuskel, Schließmuskel und der Wahrnehmung der Blasenfüllung

spielen dabei eine wichtige Rolle. Stimmt einer dieser Faktoren nicht, kommt es zu einer Funktionsstörung der Blase, zu einer Harn- oder Stuhlinkontinenz. Verhaltensauffällige Kinder oder Kinder mit ADHS sind beispielsweise häufiger von einer Harninkontinenz betroffen, weil die Aufmerksamkeit für die Meldung der Blase gestört ist.

Tritt das Einnässen erst nach Schulbeginn wieder auf, können zudem äußerliche Einflüsse wie unangenehme Schultoiletten eine Ursache sein. Möglicherweise trinkt das Kind auch neuerdings vor dem Schlafengehen, weil das Trinken durch den neuen aufregenden Tagesablauf schlicht vergessen wird. Schulstress ist meist nur ein zusätzlich begünstigender Faktor für das Einnässen.

Eltern betroffener Kinder sollten in keinem Fall den Gang zum Arzt scheuen. Vielmehr sollte vertrauensvoll ein klärendes und offenes Gespräch gesucht werden. „Da das Problem so häufig auftritt, können viele niedergelassenen Kinderärzte damit auch gut umgehen und erfolgreich unterstützen“, sagt Dr. Martin Claßen. Wichtig dabei ist, dass jedes Kind individuell und ganzheitlich betrachtet wird. Es empfiehlt sich nicht, den Blick etwa nur auf die Psyche zu beschränken, sondern zunächst mögliche urologische, neurologische und psychologische Ursachen abklären zu lassen. Der betreuende Arzt kann das Kind dann, falls nötig, zu einem Spezialisten überweisen, beispielsweise an einen Arzt, der durch die Deutsche Kontinenz Gesellschaft als ärztliche Beratungsstelle zertifiziert ist. Die Adres-

sen der ärztlichen Beratungsstellen finden sich auf der Website der Gesellschaft unter [www.kontinenz-gesellschaft.de](http://www.kontinenz-gesellschaft.de). Ärzte für Kinderurologie/Kinder- und Jugendmedizin sind speziell gekennzeichnet und die Postleitzahlsuche ermöglicht es, Ärzte in der Nähe zu finden. In keinem Fall sollte über das Thema geschwiegen werden. Vielmehr sollten Eltern ihren Kindern Mut machen: Du wirst trocken!

Die Deutsche Kontinenz Gesellschaft bietet weitere Informationen zum Thema in ihrer Broschüre Einnässen beim Kind und stellt ein „Trink- und Pipiprotokoll“ inklusive Checkliste für den Arztbesuch.

*Nach einer Pressemitteilung (Deutsche Kontinenz Gesellschaft)*

## Buchbesprechung



### Recht für Ärzte von A-Z

Frank, Diane R. und Schmid, Wolfgang A.

Stuttgart: Thieme; 1. Auflage 2014, ISBN 978-3-13-176051-7

In dem 93 Kapitel umfassenden Nachschlagewerk werden allen Medizinern – unabhängig ihrer Tätigkeit in der stationären oder der ambulanten Versorgung – praktische Hinweise zu haftungsrechtlichen Fragestellungen vermittelt. Dies geschieht hierbei in alphabetischer Sortierung, sodass eine schnelle und leichte Orientierung gewährleistet wird.

Bereits im Vorwort wird auf die Tatsache verwiesen, dass die tägliche Arbeit im medizinischen Umfeld zunehmend von juristischen Vorgaben, Fallstricken und rechtlichen Sanktionen geprägt wird. Im Rahmen des Studiums ist jedoch eine explizite Vorbereitung auf dieses rechtlich verworrene und durchregulierte Umfeld meist nur oberflächlich gegeben. Die juristische Sensibilisierung bezüglich sich ergebender Haftungsfragen erfolgt daher oftmals im Nachhinein mit dem Auftreten einer konkreten juristischen Problematik. Um dies zu vermeiden, wurden die häufigsten haftungsrechtlichen Probleme aufgearbeitet.

Die Themenauswahl, mit Themen wie Arzt-Werbung, Vorteilsannahmen, Sponsoring, Praxisaufgabe bzw. Praxisabgabe, Kooperationen, Referentenverträge und IT-rechtliche Fragestellungen, stellt dabei nur einen Auszug der typischen Fallstricke des Alltags dar.

Jedes Kapitel gliedert sich dabei in einer klaren Struktur. Die Einleitung erfolgt mit einem realistischen Fall aus dem Alltag, sodass dem Leser die Möglichkeit gegeben wird, sich eine Meinung und eine Vorgehensweise zu diesem zu überlegen. Im Anschluss erfolgt eine stichpunktartige Übersicht zu den in dem Fall versteckten Rechtsgrundlagen. Unter Berücksichtigung dieser erfolgt eine verständliche Erklärung der juristischen Problematiken mit einer abschließenden Bewertung des Szenarios. Abgerundet wird das Kapitel über eine stichpunktartige Zusammenstellung der „Dos and Don'ts“ sowie einem farblich hervorgehobenen Reminder.

Zusammenfassend stellt das Buch ein übersichtliches und orientierendes Nachschlagewerk für alle Mediziner zur Bewusstmachung möglicher Haftungsfälle dar. Gerade bei den täglich konfrontierenden Fragestellungen, wie beispielsweise Sponsoring oder Geschenkkannahmen, hebt es die bestehenden Problematiken hervor und legt die rechtliche Situation anschaulich dar. Das einheitliche Konzept der einzelnen Kapitel gestaltet den Umgang mit dem Buch sehr einfach und unkompliziert. Die Formulierungen sind auch für Nicht-Juristen klar, verständlich und nachvollziehbar gewählt. Die Länge der Kapitel verhindert ein vorzeitiges Ermüden und regt gegenteilig sogar dazu an, auch andere Kapitel nachzuschlagen. Es stellt jedoch ein Übersichtswerk zur Orientierung mit Verweis auf die zu beachtenden Rechtsgrundlagen dar. Im Falle von konkreten Fragestellungen wird dem Suchenden daher die Hinzunahme eines Rechtsbeistands und / oder weiterer Literatur nicht erspart bleiben.

*Dr. Patrick Levien, Assistenzarzt der Urologischen Klinik, Mainz*

AUO

# Therapie des unbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten RCC

AUO

Arbeitsgemeinschaft  
Urologische Onkologie

Seit 2006 konnten durch die Einführung von Multikinase-Inhibitoren und Angiogenesehemmern deutliche Fortschritte bezüglich des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erreicht werden [1]. Doch auch mit diesen modernen Substanzen ist mittlerweile ein Wirkplateau mit medianen Überlebenszeiten von etwa 30 Monaten bei

Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erreicht. [2–6]. Jetzt wird mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren eine weitere innovative Strategie im Rahmen von klinischen Studien geprüft.

A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214, CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 214) – AN 36/15 der AUO

Aktiviert zytotoxische T-Lymphozyten greifen prinzipiell Tumorzellen an. Ihr Aktivierungsstatus kann aber auch gebremst werden – z. B. durch inhibitorische Rezeptoren, wie etwa das auf der T-Zelle exprimierte Checkpoint-Molekül CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4). Biologischer Sinn dieser Hemmung ist die Verhinderung von überschießenden Immunreaktionen etwa gegen den eigenen Körper. Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen CTLA-4, der bereits seit 2011 zur Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms zugelassen ist. Der Wirkstoff hat als erste Therapie seit 30 Jahren die Überlebenszeiten bei diesem Tumor verlängert und kann bei einem Teil

der Patienten ein Langzeitüberleben induzieren. [7]

Ebenfalls auf der T-Zelle wird das Checkpoint-Molekül PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) exprimiert, das an die Liganden PD-L1 und PD-L2 bindet, die sich auf zahlreichen Tumoren finden. Auch dadurch wird die Aktivierung der T-Zelle unterdrückt, sodass der Tumor der Attacke durch das Immunsystems entgehen kann. Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper, der PD-1 und dessen inhibitorisches Signal hemmt und dadurch einer Deaktivierung von aktivierten T-Lymphozyten durch Tumorzellen über diesen Signalweg entgegensteuert. Aktiviert T-Zellen kön-

nen in den Tumor einwandern und in der Folge den Tod der Tumorzellen bewirken.

In der randomisierten Phase-II-Studie CheckMate -010 hat Nivolumab bereits eine vielversprechende klinische Aktivität bei Patienten mit einem fortgeschrittenen vorbehandelten Nierenzellkarzinom (RCC, renal cell cancer) vom primär klarzelligen Typ als Monotherapie gezeigt [8]. Die Daten einer großen prospektiv randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (CheckMate -025, Vergleich gegen Everolimus) werden erwartet. [9]

In der randomisierten zweiarmligen Phase-III-Studie CheckMate 214 soll geprüft werden, ob die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab einer etablierten herkömmlichen Therapie mit dem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor (hier Sunitinib) in Bezug auf progressionsfreies und Gesamtüberleben überlegen ist. Die Behandlung erfolgt dementsprechend in der Prüfgruppe mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg. Das Präparat wird jeweils i. v. verabreicht und zwar 4-mal alle 3 Wochen, daran anschließend wird Nivolumab 3 mg/kg i. v. alle 2 Wochen verabreicht. In der Kontrollgruppe erhalten die Patienten 4 Wochen tgl. 50 mg Sunitinib gefolgt von 2 Wochen Behandlungspause (Abb. 1). Die Behandlung wird in beiden Armen bis zum Auftreten einer Progression fortgesetzt.

Hauptziel der Studie ist dementsprechend das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit mittlerem („intermediate“) und ungünstigem („poor“) Risikoprofil. Als sekundäre Ziele werden PFS und OS in jeder Risikogruppe verglichen sowie die objektive Ansprechrates (ORR) bewertet.

Es werden für die Studie weltweit knapp 1100 Patienten mit unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom mit Klarzellkomponente benötigt. Diese multinationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie wird in Deutschland unter der Leitung von PD Dr. Sascha Pahernik (Universitätsklinikum Heidelberg) in 12 Zentren durchgeführt, denen Patienten zugewiesen werden können. Kontaktdaten zu den Zentren finden Sie in Tab. 1, für eine Vorabprüfung sind wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien in Tab. 2 gelistet. Die Randomisierung in der Studie erfolgt stra-

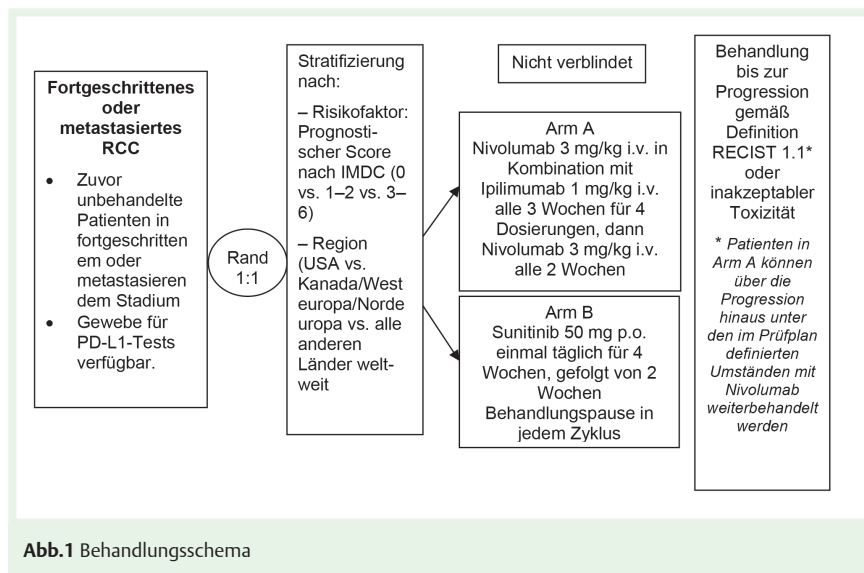


Abb. 1 Behandlungsschema

tifiziert, dabei ist die Kohorte von Patienten mit „favourable“ Risikoprofil bereits ausgeschöpft, diese Patientengruppe kann also nicht mehr in die Studie eingebracht werden.

In Deutschland wurden zum Zeitpunkt 1. Juli 2015 21 der 70 benötigten Patienten randomisiert, dies sind 30%. Da die Studie weltweit sehr schnell rekrutiert und bereits 50% der Gesamtstichprobe randomisiert wurde sowie mit einem weiteren Anstieg der Einschlussgeschwindigkeit gerechnet werden muss, wird das Ende der Rekrutierungsphase bereits spätestens Mitte Dezember 2015 erwartet.

Daher bleibt für die weiteren 70% der benötigten Patienteneinschlüsse an den deutschen Studienzentren nur noch wenig Zeit. Diese Zulassungsstudie stellt einen wesentlichen Schritt dar im Bemühen, das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom signifikant zu verlängern.

#### Korrespondenz:

H. Rexer, MeckEvidence  
Seestr. 11, 17252 Schwarz  
AUO@MeckEvidence.de

Nach einer Pressemitteilung (AUO)

#### Literatur

- Schmiedinger M et al. Treat Rev 2010, 36: 416–424
- Motzer RJ et al. N Engl J Med 2014, 370: 1769–1780
- Motzer RJ et al. N Engl J Med 2013, 369: 722–731
- Motzer RJ et al. J Clin Oncol 2014, 32: 2765–2772
- Postow MA et al. J Clin Oncol 2014, doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358
- Michel MS et al. J Clin Oncol 2014, 32 (Suppl 4): Abstract #393
- Hodi FS et al. N Engl J Med 2010, 363: 711–723
- Plimack ER et al. Clin J Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4553)
- Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (Check-Mate 025) Im Internet: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01668784>

Tab. 1 Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten
Aachen	Prof. Dr. Axel Heidenreich, Tel.: 0241/808–93 74, Email: aheidenreich@ukaachen.de
Erlangen	Dr. Peter Goebell, Tel.: 09 131/822–31 22, Email: peter.goebell@waldkrankenhaus.de
Frankfurt	Prof. Dr. Lothar Bergmann, Tel.: 069/63 01–51 21, Email: l.bergmann@em.uni-frankfurt.de
Hamburg	PD Dr. Gunhild von Amsberg, Tel.: 040/74 105–87 74, Email: g.von-amsberg@uke.de
Hannover	Prof. Dr. Viktor Grünwald, Tel.: 0511/532–40 77, Email: Gruenwald.Viktor@mh-hannover.de
Heidelberg	PD Dr. Sascha Pahernik, Tel.: 06221/56-39 689, Email: sascha.pahernik@med.uni-heidelberg.de
Homburg	PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann, Tel. 06 841/16–24 700, Email carsten.ohlmann@uniklinikum-saarland.de
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel. 03 641/93–52 06, Email marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Magdeburg	Prof. Dr. med. Martin Schostak, Tel.: 0391/67–15 036, Email: martin.schostak@med.ovgu.de
München	Prof. Dr. med. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40–55 34, Email: margitta.retz@lrz.tu-muenchen.de
Münster	PD Dr. E. Herrmann, 0251/834–99 49, Email: herrmae@ukmuenster.de
Ulm	Dr. T. Schnöller; 0731/500–58 080; Email: thomas.schnoeller@uniklinik-ulm.de

Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Histologische Bestätigung eines RCC mit Klarzell-Komponenten	Bekannte oder aktuelle ZNS-Metastasen
Fortgeschrittenes oder metastasierendes RCC (Stadium IV)	Vorherige systemische Anti-Krebs Therapie (adjuvante und neo-adjuvante Therapie mit Ausnahmen erlaubt)
Messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1	Vorherige Behandlung mit Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörpern
Bereitstellung einer Tumorbiopsie für die PD-L1 Analyse (archiviertes oder frisches Gewebe muss an Zentrallabor gesendet werden, eine Analyse muss vor Randomisierung jedoch NICHT durchgeführt werden).	Systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednisonäquivalent täglich) oder sonstigen Immunsuppressiva