

Keimzellendifferenzierung

Verläuft die postnatale männliche Gametogenese androgenunabhängig?

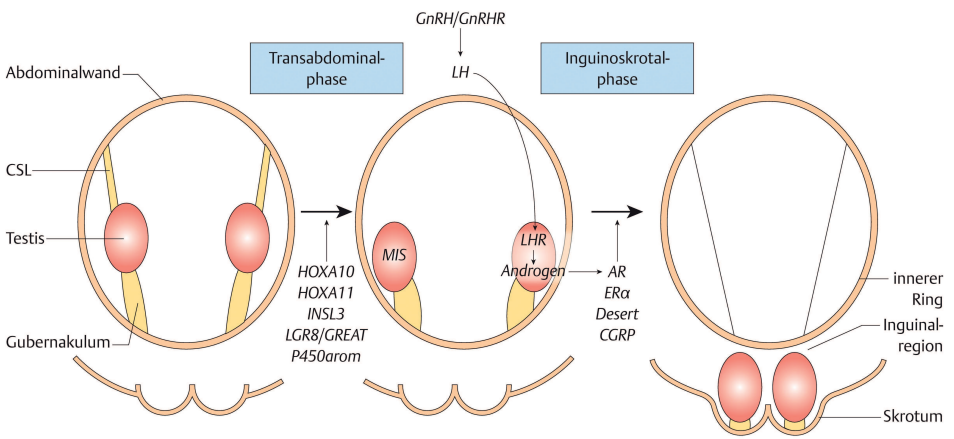
Etwa 3–6 Monate nach der Geburt kommt es zu einer vorübergehenden, starken Aktivierung der kindlichen hypothalamisch-hypophysären Hormonachse (die sog. „Mini-Pubertät“). Der Anstieg der hypophysären Gonadotropine, so die Vermutung, induziert bei männlichen Säuglingen eine verstärkte testikuläre Androgenproduktion, in deren Folge es zu einer Transformation der primitiven Keimzellen (Gonozyten) zu Stammzellen der Spermatogenese (Spermatogonien Typ A) kommt. Eine australisch-niederländische Arbeitsgruppe ist anhand eines Tiermodells der Frage nachgegangen, inwiefern die frühe postnatale Keimzellendifferenzierung einen androgenabhängigen Prozess darstellt bzw. welche Rolle der Androgenrezeptor hierbei spielt.

J Urol 2015; 193: 1361–1367

mit Kommentar

Die Untersuchungen wurden an männlichen Androgenrezeptor-Knockout-Mäusen (ARKO) durchgeführt, die aufgrund einer vollständigen Androgen-Resistenz einen weiblichen Phänotyp (ein weibliches Genitale sowie nicht deszendierte Hoden) aufweisen, sowie an Mäusen der Wildtyp-Variante. Die testikuläre Game-

togenese der Tiere wurde mithilfe immunhistochemischer Nachweisverfahren anhand von Gewebeproben beurteilt, die vor der Geburt am Entwicklungstag 17 (E17), am Tag der Geburt (P0) bzw. 2, 4, 6, 8 und 10 Tage nach der Geburt (P2, P4, P6, P8, P10) entnommen worden waren.



2-Phasen-Theorie des Hodendeszensus und Einfluss assoziierter Gene und Hormone. Die Studie von Li und Kollegen stellt die Rolle des Androgenrezeptors in diesem Prozess nun infrage. (Bild: Steffens J, Anheuser P, Schmidt S. Lageveränderungen und Fehlbildungen. In: Krause W, Weidner W, Sperlin H, Diemer T. Andrologie. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011)

Die „Mini-Pubertät“ von Mäusen findet üblicherweise 2–6 Tage nach der Geburt statt. Sowohl bei den ARKO- als auch bei den Wildtyp-Mäusen waren in den E17- und in den P0-Gewebeproben die Gonozyten im Zentrum der Samenkanälchen nachweisbar. Diese wanderten innerhalb von 2 Tagen nach der Geburt auf die Basalmembran. Die Anzahl der Keimzellen pro Tubulusquerschnitt nahm zwischen E17 und P2 deutlich ab, um im weiteren Verlauf zwischen P4 und P10 signifikant anzusteigen. Die Gesamtzahl der Keimzellen pro Tubulus sowie die Anzahl der auf der Basalmembran lokalisierten Keimzellen waren in allen Entwicklungsstadien bei den ARKO- und den Wildtyp-Mäusen ähnlich.

Die Anzahl der Sertoli-Zellen pro Tubulus nahm in beiden Mauspopulationen zwischen E17 und P4 zu und blieb im weiteren Verlauf konstant. Die ersten proliferierenden Keimzellen waren am 2. postpartalen Tag nachweisbar, wogegen proliferierende Sertoli-Zellen in allen Entwicklungsstadien detektierbar waren. Sowohl bei den ARKO- als auch den Wildtyp-Mäusen war der Anteil proliferierender Keimzellen pro Tubulus 4–6 Tage nach der Geburt am größten, um daraufhin bis zum 10. Lebenstag leicht abzunehmen.

Fazit

Die Ergebnisse am Mausmodell belegen, so das Fazit der Autoren, dass die Migration der Gonozyten vom Zentrum der Samenkanälchen zur Tubulus-Basalmembran sowie die postpartale Transformation der Keimzellen in A-Spermatogonien nach der Geburt beginnen und unabhängig von einer Androgen-Blockierung bzw. dem Vorhandensein des Androgenrezeptors über einen Zeitraum von 10 Tagen regelrecht ablaufen. Falls diese Ergebnisse an menschlichem Gewebe reproduzierbar sein sollten, so Li et al., dürfe angenommen werden, dass die humane Keimzellendifferenzierung möglicherweise über eine direkte oder indirekte, nicht androgenvermittelte Gonadotropin-Stimulation erfolgt. Diese Erkenntnisse könnten neue hormonelle Therapieoptionen für Jungen mit ausbleibendem Hodendeszensus (Kryptorchismus) eröffnen.

Dr. Judith Lorenz, Künzell

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

Kommentar

Schlüsselfunktion der Androgene zunehmend infrage gestellt



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

Sowohl in Metaanalysen als auch in randomisierten Studien wird der Therapieerfolg sowohl von humanem Choriongonadotropin (hCG) als auch von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) im Hinblick auf den Deszensus des Hoden gerade einmal mit etwa 20% angegeben. Zudem liegt die Re-Aszensionsrate im weiteren Verlauf bei 20–25%. Abgesehen von den möglichen Nebenwirkungen muss die „Hormontherapie“ deshalb zumindest für die Induktion des Hodendeszensus letztendlich als ungeeignet gewertet werden.

Aber auch im Hinblick auf die Stimulierung der Keimzellreifung und damit die Verbesserung des Fertilitätspotenzials bleiben im Zusammenhang mit der Hormontherapie viele Fragen offen. Li et al. aus der Arbeitsgruppe um John Hutson, die sich bereits seit mehreren Jahren intensiv mit der (Patho-)Physiologie der frühen Geschlechtszellentwicklung beschäftigt, lieferten mit der hier vorliegenden exzellenten tierexperimentellen Arbeit einen weiteren wichtigen Beitrag, der die vermeintlich zentrale Bedeutung der Androgene für die Geschlechtszellentwicklung im Säuglingsalter erheblich infrage stellt.

Geschlechtszelltransformation und Mini-Pubertät finden zeitgleich statt, haben aber möglicherweise keinen kausalen Zusammenhang

Sobald die Urgeschlechtszellen (Gonozyten) die Basalmembran des Tubulus erreicht haben (bei Nagetieren zwischen dem 1. und 4. Lebenstag, beim menschlichen Säugling zwischen der 8. und 12. Lebenswoche) beginnt die für die spätere

Spermatogenese essentielle Umwandlung in A-Spermatogonien, bzw. zu einem kleineren Teil in Ad-Spermatogonien, die dem späteren adulten Stammzellpool entsprechen. Störungen bei der Migration sowie bei der Transformation können beim Malsdeszensus testis zu einer deutlichen Verringerung bzw. zu einem Verlust der Ad-Spermatogonien führen. Die Tatsache, dass die Geschlechtszell-Migration und -Transformation genau zeitlich mit der „Mini-Pubertät“ und dem damit verbundenen Anstieg der Serum-Gonadotropine und des Testosterons stattfinden, wurde über viele Jahre als Hinweis für einen unmittelbaren kausalen Zusammenhang gewertet

Genau diese Hypothese hinterfragen Li et al., indem sie das immunhistochemisch aufbereitete Hodengewebe von normalen Mäusen mit dem Hodengewebe von Androgenrezeptor-knock-out-Mäusen mittels konfokaler Lasermikroskopie vergleichen. In dem relevanten Zeitfenster unmittelbar vor der Geburt bis zum 10. postpartalen Tag, in dem bei der Maus die Transformation der Geschlechtszellen zeitgleich mit der Mini-Pubertät stattfindet, fanden sie keine Unterschiede zwischen den Knock-out-Mäusen und dem Wildtyp, weder im Hinblick auf den Grad der Migration und Proliferation der Geschlechtszellen noch auf die Anzahl von Sertoli-Zellen und den jeweiligen Geschlechtszelltypen pro Tubulus. Die Autoren kommen so zu dem Schluss, dass Androgene keinen entscheidenden Einfluss auf die Migration und die nachfolgende Transformation der Geschlechtszellen in adulte Stammzellen haben. Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit vorausgegangenen tierexperimentellen Untersuchungen aus den Jahren 2012 und 2013, die darauf hinweisen, dass der Androgenrezeptor weder für die Geschlechtszellmigration noch für die normale Spermatogenese, aber auch für den normalen Deszensus nicht essentiell ist [1–3].

Bedeutung der Mini-Pubertät umstritten

Unabhängig davon wird die Bedeutung der Mini-Pubertät für die Geschlechtszellentwicklung im Säuglingsalter auch beim Menschen schon seit längerem hinterfragt. In einer von Bartholdt 2004 veröffentlichten prospektiven Longitudinalstudie wurden während des ersten Lebensjahres Hormonspiegel im Serum und im Urin engmaschig kontrolliert [4]. Dabei fanden sich keinerlei Unterschiede zwi-

schen gesunden Säuglingen und Patienten mit einem Malsdeszensus testis.

Umgekehrt zeigen sowohl sekundär aszendierte Pendelhoden als auch das Hodengewebe bei erworbenem Hodenhochstand (acquired cryptorchidism) keine Unterschiede in der Histologie im Hinblick auf Tubulus- und Basalmembranqualität, Sertoli-Zellen, Leydig-Zellen und differenzierten Geschlechtszellindex, obwohl beide Gruppen eine normale Mini-Pubertät durchlaufen haben [5–7].

Selbstverständlich können die Ergebnisse aus den Tierversuchen nicht ohne Weiteres auf die Geschlechtszellentwicklung beim Menschen übertragen werden. Nichtsdestotrotz deutet jedoch bereits zum jetzigen Zeitpunkt vieles daraufhin, dass die Androgene keineswegs die entscheidenden Faktoren für die Umwandlung der Gonozyten in die Ad-Spermatogonien sind. Vielmehr scheinen nicht androgene Faktoren wie Inhibin B und Anti-Müller-Faktor – wahrscheinlich von den Sertoli-Zellen ausgehend – diese Umwandlung zu initiieren und zu steuern [8].

Fazit

Zur Induktion des Deszensus hat sich die Hormontherapie inzwischen als ungeeignet erwiesen. Inwieweit sie tatsächlich einen positiven Einfluss auf die langfristige Geschlechtszellentwicklung hat, wenn sie im Laufe des Säuglingsalters als neoadjuvante Therapie eingesetzt wird, bleibt bis auf Weiteres unklar. Speziell hCG sollte aber aufgrund der unkalkulierbaren Nebenwirkungen zur Behandlung des Hodenhochstands nicht mehr angewendet werden.

Auch die Indikation zur GnRH-Therapie (Kryptocur[®]) sollte zurückhaltend gestellt werden und nur nach ausführlicher Aufklärung der Eltern über Nutzen und Risiken. Eine Anwendung nach dem 12. Lebensmonat sollte aufgrund der dann höheren Nebenwirkungen in jedem Fall vermieden werden.

Nach dem aktuellen Erkenntnisstand bleibt die Standard-Orchidopexie im Alter um den 12. Lebensmonat der Goldstandard in der Behandlung des Malsdeszensus testis.

Prof. Dr. Wolfgang Rösch, Regensburg

Literatur beim Verfasser

Jungensprechstunde

Neues Fortbildungsangebot

Mit eigens konzipierten Fortbildungsveranstaltungen für niedergelassene Urologen geht die Einführung der Jungensprechstunde in der Praxis in eine neue Phase. Nach der Devise „Männergesundheit beginnt beim Jungen“ engagieren sich BDU und DGU seit Jahren für die medizinische Information männlicher Jugendlicher und die gesundheitliche Bildung von Jungen in Schulen. Parallel dazu etablieren Deutschlands Urologen die sog. Jungensprechstunde, um ihnen bereits in der Pubertät einen ärztlichen Ansprechpartner an die Seite zu stellen. Die ersten Fortbildungen werden ab April 2016 auf den urologischen Regionalkongressen in Münster, Augsburg, Ludwigs-hafen und Berlin angeboten.

„Wenn wir die Männergesundheit langfristig verbessern wollen, müssen wir schon die Jungs erreichen, ihr Gesundheitsbewusstsein schärfen und ihr An-

sprechpartner werden, bevor die Angst vor dem Arztbesuch überhaupt entsteht“, sagt BDU-Präsident Dr. Axel Schroeder. Funktionieren werde das nur, wenn wir die Jungen nicht wie bisher nach der letzten Untersuchung beim Kinderarzt allein lassen, sondern sie dort abholen und ihnen analog zur Mädchensprechstunde die Jungensprechstunde anbieten und sie im besten Fall wie der Frauenarzt lebenslang begleiten, so BDU-Präsident Dr. Schroeder weiter.

Nachdem die Broschüre „Starke Infos für Jungen“ bereits im Umlauf und die Webseite www.jungensprechstunde.de sehr erfolgreich online ist, wird nun die strukturelle Voraussetzung geschaffen, um die urologischen Fachärztinnen und -ärzte zu qualifizieren und das neue Versorgungsangebot in den urologischen Praxen zu verankern. „Die Workshops bilden die prägenden Inhalte und die logistische Integration in die Praxis ab“, sagt BDU-Pressesprecher Dr. Wolfgang Bühmann.

Die langjährige Vorsitzende der Ärztlichen Gesellschaft zur Gesundheitsförde-

rung e.V. (ÄGGF e.V.), Dr. Gisela Gille, die über wertvolle Erfahrungen bei der Einführung der Mädchensprechstunde verfügt, sowie Marthe Kniep, Familientherapeutin und Mitglied des Dr. Sommer-Teams auf BRAVO.de, sorgen als Referentinnen, gemeinsam mit Dr. Bühmann, für den notwendigen Praxisbezug im Rahmen der Fortbildungsreihe.

Auch altersgerechte Impfungen, und dazu zählt für den Berufsverband ausdrücklich die HPV-Impfung für Jungen, stehen auf der Agenda dieser Fortbildungsreihe. Zertifizierte Impfkurse, die die Abrechnungsvoraussetzung über die Kassenärztlichen Vereinigungen ermöglichen, werden zeitnah zu den Workshops mit angeboten.

Die Termine der Workshops und Impfkurse auf den kommenden urologischen Regionalkongressen sind online unter www.bund-der-urologen.de oder auf dem Urologenportal abrufbar.

Nach einer Pressemitteilung (BDU)

Harnblasenkarzinom

Orthotope ileale Ersatzblase: Verbesserte Nierenfunktion durch T-Pouch?

Ob die Durchführung einer antirefluxiven Implantation der Ureteren im Rahmen einer radikalen Zystektomie mit ilealer orthotoper Neblasenanlage bei Patienten mit Harnblasenkarzinom einen Einfluss auf die Nierenfunktion im langfristigen Verlauf besitzt, haben Eila C. Skinner und Kollegen in einer unizentrischen Studie untersucht.

J Urol 2015; 194: 433–440

mit Kommentar



PD Dr. Georgios Gakis ist Oberarzt an der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen



Prof. Dr. Arnulf Stenzl ist Ärztlicher Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen

Dazu wurden insgesamt 484 Patienten mit klinisch nicht metastasierten Harnblasenkarzinom über einen Zeitraum von knapp 8 Jahren im Rahmen eines 1:1 randomisierten Phase-III-Studiendesigns in jeweils 2 Gruppen verteilt. Die verwendeten Neblasenformen waren die Neblasenanlage nach Studer [1] und die sogenannte T-Pouch-Neblase, welche in diesem Zentrum in den vergangenen Jahrzehnten entwickelt und etabliert worden ist [2].

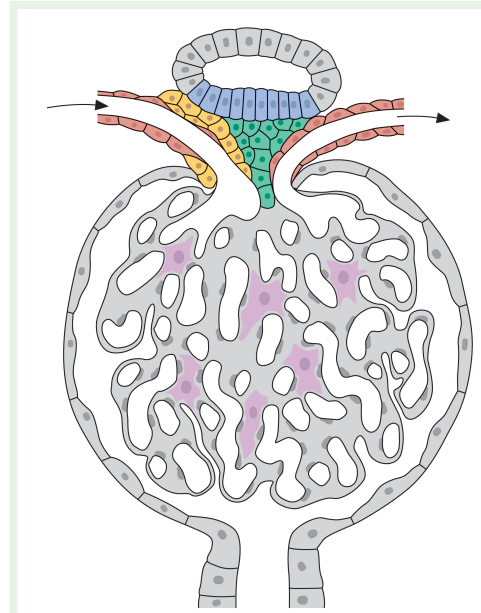
Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach 3 Jahren gemessen

mittels CKD-EPI-Gleichung festgelegt. Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Parameter ausgewählt:

- ▶ Früh- und Spätkomplikationen,
- ▶ Rate an symptomatischen Harnwegsinfektionen,
- ▶ jegliche Form an chirurgischen bzw. harnableitungsassoziierten Reinterventionen sowie
- ▶ das krebspezifische Überleben und
- ▶ Gesamtüberleben.

Das chirurgisch-onkologische Ausmaß des Eingriffs in beiden Armen beinhaltete eine offene Zystektomie mit extenderter pelviner Lymphadenektomie. Während des oben genannten Zeitraums wurden die Eingriffe von jeweils einem von insgesamt 5 Operateuren vorgenommen, welche allesamt mit der Rekonstruktion beider Neblasenformen operative Erfahrung vorweisen konnten. Die perioperative Betreuung der Patienten war in beiden Armen identisch, angepasst an das US-amerikanische System. Keiner der Patienten erhielt eine adjuvante Strahlentherapie.

Die funktionelle Nachsorge während des 3-jährigen Nachbeobachtungszeitraums bestand aus klinischen Visiten in der 3. postoperativen Woche, im 4.-6. Monat und jeweils einmalig im 1.-3. Jahr. Diese beinhalteten neben einer klinischen Untersuchung die Durchführung von Laboruntersuchungen, Urinkulturen, Zystogrammen und bildgebenden Verfahren mittels Ultraschall bzw. Kontrastmittelan-



Die Form der Neblase war in der Arbeit von Skinner et al. nicht mit der glomerulären Filtrationsrate assoziiert. (Bild: Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus. LernAtlas der Anatomie. Innere Organe. Illustrationen von M. Voll und K. Wesker. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012)

gehobenen Schnittbildgebungen (Computertomografie bzw. Magnetresonanztomografie) des Abdomens und Beckens.

Bei der Berechnung der Fallzahl wurde im Intention-to-treat-Arm bezüglich des primären Endpunkts angenommen, dass bei Patienten mit antirefluxiven T-Pouch die Verminderung der Nierenfunktion um 15% geringer ausfallen würde als bei Patienten mit Studer-Neblase. Für die spätere statistisch valide Auswertung wurde der Einschluss von mindestens 210 Patienten pro Behandlungsarm vorausgesetzt.

Insgesamt wurden in den Studer-Arm 247 Patienten und in den T-Pouch-Arm 237 Patienten randomisiert. Während des 3-jährigen Nachsorgezeitraums ereigneten sich im Kollektiv 124 Todesfälle (29%). 39 Patienten konnten aus nicht bekannten Gründen nicht regelmäßig nachgesorgt werden. Die klinischen Basischarakteristika unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht im Hinblick auf Alter, Geschlecht, präoperativer GFR, ASA-Score, klinischen und pathologischen Tumor- und Nodalstadium und der Rate an positiven Weichgewebsresektionsrändern. Ebenfalls war die Rate an Diabetes mellitus, Hypertonie und perioperativer Chemotherapie zwischen beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich.

Art der Neoblase nicht mit Nierenfunktion assoziiert

Im Hinblick auf den primären Endpunkt zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit T-Pouch ein Abfall der GFR um 6,6 ml/Minute/1.73 m² Körperoberfläche (KÖF) und in der Gruppe der Patienten mit Studer-Pouch um 6.4 ml/Minute/1.73 m² KÖF (p=0,35). In der multivariaten Analyse waren lediglich die Ausgangs-GFR, das Vorhandensein einer Obstruktion des oberen Harntrakts und das Patientenalter signifikante Prädiktoren für das Ausmaß des Abfalls der GFR nach 3 Jahren. Die Form der Neoblase (T- vs. Studer-Neoblase) korrelierte nicht mit der Restnierenfunktion nach 3 Jahren (p=0,63).

Mehr Re-Interventionen aber verbessertes Gesamtüberleben bei T-Pouch

Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Anzahl an Früh- und Spätkomplikationen (p=0,13) und Harnwegsinfektionen (p=0,83). Dagegen zeigte sich, dass die Rate an Re-Interventionen (34 vs. 23%; p=0,01) sowie neoblasenassoziierten Re-Interventionen (22 vs. 13%; p<0,01) nach 3 Jahren signifikant bei Patienten mit T-Pouch höher lag als bei Patienten mit Studer-Neoblase.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich überraschenderweise, dass die Anlage eines T-Pouches mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben verbunden war (Hazard Ratio: 0,70; 95%-Konfidenzintervall 0,50–0,99, p=0,04).

Kommentar

Kein Vergleich mit anderen Neoblasenformen

Das Ziel dieser Studie war es, eine Antwort auf die Frage zu geben, ob eine antirefluxive Implantation der Ureteren in ein Neoblasereservoir langfristig zu einer verbesserten Nierenfunktion führt. Hierzu ist anzumerken, dass die untersuchten Neoblasenformen sich grundlegend in ihrer Rekonstruktion unterscheiden.

Der T-Pouch ist im Vergleich zur Studer-Neoblase eine technisch komplexere

Form der Neoblasenkonstruktion [3], was sich möglicherweise auch in den erhöhten Raten an neoblasenassoziierten Komplikationen in dieser Studie widerspiegelt. Zudem kommt der T-Pouch im Vergleich zur Studer-Neoblase als kontinente orthotope Harnableitungsform wesentlich seltener in der Urologie zum Einsatz [3].

Hohe Refluxraten beim T-Pouch

In der Erstpublikation zu den Langzeitergebnissen des T-Pouch aus dem Jahr 2004 wurde über eine im Vergleich zu anderen Neoblasenformen deutlich höhere Rate an Harnleiterstrikturen und Reflux (jeweils 10%) berichtet im Vergleich zu Neoblasenformen mit antirefluxiver Harnleiterimplantation wie dem Mansoura (jeweils 3,8%/3,0%) [4] oder I-Pouch (2,1%/1,0%) [5]. Daher muss an dieser Stelle die Frage gestellt werden, ob die T-Pouch-Neoblase tatsächlich repräsentativ für die im langfristigen Verlauf zu erwarteten Komplikationen von Neoblasen mit antirefluxiver Implantationstechnik der Ureteren ist.

Weiterführend ist auch die Frage zu stellen, inwieweit die Studer-Neoblase als Referenztechnik für eine „antirefluxive“ Neoblase gelten kann, da der afferente ileale Schenkel einen antirefluxiven Schutzmechanismus an sich darstellt. Daher wäre zu überlegen, ob der Vergleich mit einer Neoblasenrekonstruktion ohne Refluxschutz [1] vor dem Hintergrund des primären Endpunkts zur Beantwortung der Frage aussagekräftiger wäre.

Die Konzeption der vorliegenden Studie nahm an, dass nach 3 Jahren ein 15%iger Unterschied in der Änderung der GFR zugunsten des T-Pouches bestehen würde. Dieser methodische Ansatz muss daher vor dem Hintergrund der publizierten Raten an Komplikationen kritisch hinterfragt werden. Alternativ dazu wäre zu überlegen, ob ein Vergleich mit anderen Neoblasenformen, wie dem Mansoura- oder I-Pouch, welche einen subserösen Tunnel zur antirefluxiven Implantation der Ureteren verwenden [5, 6] und geringere Raten an Harnleiterstrikturen und Refluxereignissen berichtet haben, die Fragestellung dieser Studie adäquater hätte beantworten können.

Ob der beobachtete Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten des T-Pouches auf klinische Ursachen oder statistisch-methodischen Limitationen zurückzuführen ist, kann aus den Studienergebnissen

selbst ebenso nicht beantwortet werden und bedarf weiterer Nachbeobachtung des Studienkollektivs im langfristigen Verlauf. Der Umstand, dass gängige Neoblasenformen mit subseröser Tunnelierung der Ureteren aus lediglich 40cm Ileum (im Gegensatz zum Studer- und T-Pouch) rekonstruiert werden [4, 5], erhebt auch die Frage nach möglichen funktionalen Unterschieden bezüglich postoperativer Lebensqualität und Darmtätigkeit [6].

Fazit

Aus den Ergebnissen dieser Studie kann für die derzeitige gängige Praxis daher lediglich abgeleitet werden, dass eine antirefluxive Implantation der Ureteren mittels afferenten tunneliertem Ileumsegment nicht zwangsläufig in einer verbesserten langfristigen Nierenfunktion resultiert. Es bleibt die Frage offen, ob für bestimmte Subgruppen, wie beispielsweise für Patienten mit anamnestic rezidivierenden Infektionen des oberen Harntraktes oder refluxbedingter Nephropathie, eine tunnelierte antirefluxive Implantationstechnik der Ureteren bei einer Neoblase zu favorisieren wäre. Es erscheint wichtig, dass das Armamentarium von operativ tätigen Urologen möglichst unterschiedliche individuell adaptierte Neoblasentechniken beinhaltet.

PD Dr. Georgios Gakis,
Prof. Dr. Arnulf Stenzl, Tübingen

Literatur

- Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006; 24: 305–314
- Stein JP, Dunn MD, Quek ML et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol* 2004; 172: 584–587
- Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol* 2013; 63: 67–80
- Abol-Enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001; 165: 1427–1432
- Gakis G, Abdelhafez MF, Stenzl A. The „I-Pouch“: Results of a new ileal neobladder technique. *Scand J Urol* 2015; 49: 400–406
- Mischinger J, Abdelhafez MF, Todenhofer T et al. Quality of life outcomes after radical cystectomy: long-term standardized assessment of Studer Pouch versus I-Pouch. *World J Urol* 2015; 33: 1381–1387

Nierenzellkarzinom

Tumorfreier Resektionsrand bei partieller Nephrektomie

Die operative Therapie kleiner Nierentumoren kann in Form einer offenen, laparoskopischen oder roboterassistierten partiellen Nephrektomie erfolgen. Aufgrund der vielfältigen perioperativen Vorteile gewinnen hierbei insbesondere die minimal invasiven Verfahren zunehmend an Bedeutung. Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe hat mithilfe einer großen populationsbasierten Studie untersucht, ob eine mikroskopisch vollständige Tumorexzision durch alle 3 chirurgischen Verfahren gleichermaßen gewährleistet ist.

J Urol 2015; 194: 1548–1553

mit Kommentar

Tabayoyong und Kollegen haben mithilfe des nationalen Krebsregisters 11 587 Patienten (medianes Alter 56 ± 12 Jahre) identifiziert, die zwischen 2010 und 2011 an insgesamt 1500 Kliniken in den USA aufgrund eines Nierentumors bzw. eines Nierenzellkarzinoms ≤ 4 cm im klinischen Stadium T1a mittels partieller Nephrektomie behandelt worden waren. Ein offen chirurgisches, ein laparoskopisches oder ein roboterassistiertes Vorgehen war in 5094 (44%), 1681 (14%) bzw. 4812 (42%) Fällen gewählt worden. Das primäre Outcome umfasste den Anteil positiver chirurgischer Schnittränder in den 3 Behandlungsgruppen. Ferner wurde analysiert, welche Einflussfaktoren eine R1-Resektion begünstigen.

Insgesamt wurden in 806 Fällen (7%) positive chirurgische Schnittränder diagnostiziert. Nach laparoskopischer bzw. roboterassistierter partieller Nephrektomie wurde eine R1-Resektion signifikant häufiger beobachtet als nach offen chirurgischem Vorgehen (8,1 bzw. 8,7% vs. 4,9%; $p < 0,001$). Zwischen 2010 und 2011 stieg die Inzidenz positiver Schnittränder bei laparoskopischem bzw. roboterassistiertem Vorgehen von 7,2 auf 9,1% ($p = 0,16$) bzw. von 7,8 auf 9,3% ($p = 0,08$) und nahm bei offener partieller Nephrektomie von 5,0 auf 4,9% ($p = 0,77$) ab.

Im Rahmen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden die Tumorgöße (2–3 cm vs. < 2 cm; Odds Ratio [OR] 1,21; $p = 0,037$) sowie das laparoskopische

(OR 1,81; $p < 0,001$) und das roboterassistierte (OR 1,79; $p < 0,001$) Operationsverfahren im Vergleich zur offenen partiellen Nephrektomie als unabhängige Risikofaktoren für eine R1-Resektion identifiziert. Die Auswertung der Daten gemäß der Art der behandelnden Kliniken (akademische versus kommunale Zentren) erbrachte vergleichbare Ergebnisse: das laparoskopische sowie das roboterassistierte Vorgehen waren in beiden Fällen mit einem signifikant höheren Risiko für positive Schnittränder assoziiert. Patienten, die in einem Zentrum mit hoher jährlicher Fallzahl behandelt wurden, hatten jedoch signifikant seltener tumorpositive Schnittränder als in kleineren Zentren therapierte Patienten (4,5 vs. 7,7%; $p < 0,001$).

Fazit

Im Vergleich zur offenen Nephrektomie, so die Schlussfolgerung der Autoren, muss bei einem laparoskopischen bzw. einem roboterassistierten chirurgischen Vorgehen bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom im klinischen Stadium T1a mit einer höheren R1-Resektionsrate gerechnet werden. Der Einfluss des Sicherheitsrandes auf das langfristige onkologische Outcome der Patienten, so Tabayoyong et al., müsse jedoch im Rahmen weiterer Studien evaluiert werden. Ferner sei zu klären, ob die Lernkurve der Operateure Einfluss auf die R1-Resektionsrate hat.

Dr. Judith Lorenz, Künzell

Kommentar

Einfluss auf Gesamtüberleben bleibt zu klären



PD Dr. Frederik C. Roos ist Oberarzt an der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Die Nierenteilresektion (PN) bildet die Standardtherapie für Nierentumoren im klinischen Stadium T1a. Ein wichtiges chirurgisches Qualitätsmerkmal der PN ist die TRIFECTA, die sich aus warmer Ischämiezeit < 20 –25 min, negativem Absetzungsrand und keiner perioperativen Komplikation zusammensetzt [1]. Mithilfe der TRIFECTA können die verschiedenen Operationstechniken der PN (offen (OPN), konventionell laparoskopisch (LPN) und robotisch assistiert laparoskopisch (RPN) verglichen werden.

Tabayoyong et al. sind die ersten Autoren, die in einer auf der National Cancer Database basierenden Studie ($n = 11 587$) zeigen konnten, dass die PSM-Rate (PSM: positiver Absetzungsrand) für pT1a-Nierenzellkarzinome bei der LPN um 1,81 und der RPN um 1,79 gegenüber der OPN erhöht ist. In der Analyse wurden verschiedene Kliniken (Uniklinikum versus städtisches Haus) und Standorte (ländlich versus städtisch) erfasst, was in den meisten anderen Studien nicht berücksichtigt worden ist [2–4]. Ferner konnten Tabayoyong et al. herausstellen, dass die PSM bei den Kliniken mit den meisten jährlichen Eingriffen am geringsten war.

Nicht berücksichtigt wurde die Lernkurve der minimalinvasiven Techniken, die einen entscheidenden Einfluss auf die TRIFECTA haben kann. Die Daten wurden 2010 und 2011 erfasst, sodass die verbesserten Techniken (z.B. zero ischemia) nicht berücksichtigt werden konnten. In einer Studie von Sorokin et al. konnte gezeigt werden, dass die PSM bei der RPN nach Technikmodifikation von 28% auf 2% gesenkt werden konnte [5]. Die Lokalisation des Tumors und der Schwierigkeits-

grad der PN, was z. B. anhand des RENAL-Scores [6] vorhergesagt werden kann, wurden nicht erfasst. In einer prospektiven multizentrischen Studie war ein prädiktiver Faktor für einen positiven Absetzungsrand bei PN die Lokalisation des Tumors am Nierenoberpol [7].

In der Diskussion gehen die Autoren darauf ein, dass 6% der untersuchten Patienten eine höhere Komorbiditätsrate aufwiesen und somit auch einer Active Surveillance hätten zugeführt werden können. Eine Studie von Sun et al. konnte zeigen, dass die Tumoresektion von 4 cm großen Tumoren bei multimorbiden Patienten, älter als 75 Jahre keinen Vorteil für das Gesamtüberleben bringt [8].

Einfluss des PSM auf das Gesamtüberleben

In einer kanadischen Studie mit 664 Patienten lag die PSM-Rate nach PN bei 10,7%. Nach einem medianen Follow-up von fast 8 Jahren lag die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für Patienten mit PSM bei 84,4% und für Patienten mit negativen Absetzungsrand bei 88,6% ($p=0,58$, log rank test) [3]. Im Gegensatz wiesen Maurice et al. bei 6038 Patienten nach PN mit Nierenzellkarzinom im Stadium pT1–pT3a und 5,3% PSM nach einem medianen Follow-up von fast 6 Jahren eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 89% (Patienten mit PSM) versus 92% ($p=0,002$) nach [4]. Inwieweit sich ein PSM negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt, bleibt in längeren Follow-up-Studien noch zu klären.

Zusammenfassend sind für die Einhaltung der TRIFECTA die Patientenselektion, die Tumorlokalisierung und die Tumorgroße entscheidend. Ob eine Nierenteilresektion bei einem cT1a-Tumor offen, laparoskopisch oder robotisch assistiert laparoskopisch durchgeführt wird, hängt maßgeblich von der Ausstattung der jeweiligen Klinik und der persönlichen Erfahrung der jeweiligen Operateure mit den verschiedenen Operationstechniken ab. Die Klinik mit den erfahrensten Operateuren und den meisten PN wird die geringsten PSM erzielen können.

PD Dr. Frederik C. Roos, Frankfurt a. M.

Literatur

1 Minervini A, Vittori G, Antonelli A et al. Open versus robotic-assisted partial nephrectomy: a multicenter comparison study of perioperative results and complications. *World J Urol* 2014; 32: 287–293

2 Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2009; 182: 866–872

3 Ani I, Finelli A, Alibhai SM et al. Prevalence and impact on survival of positive surgical margins in partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2013; 111: E300

4 Maurice MJ, Zhu H, Kim SP et al. Reexamining the association between positive surgical margins and survival after partial nephrectomy in a large American cohort. *J Endourol* 2016; doi: 10.1089/end.2016.0031

5 Sorokin I, Feuerstein MA, Feustel P et al. Self-assessment of surgical technique leads to re-

duction of positive surgical margins in partial nephrectomy. *J Robot Surg* 2015; 9: 45–50

6 Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009; 182: 844–835

7 Schiavina R, Serni S, Mari A et al. A prospective, multicenter evaluation of predictive factors for positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: the RECORD1 Italian Project. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13: 165–170

8 Sun M, Becker A, Tian Z et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. *Eur Urol* 2014; 65: 235–241

68. Urologen-Kongress

Mit viel Prominenz aus dem Gesundheitswesen

Unter dem Motto „Ökonomie – Medizin – Qualität“ findet der 68. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) vom 28. September bis 1. Oktober 2016 im Congress Center Leipzig (CCL) statt. Zu der weltweit drittgrößten urologischen Fachtagung unter der Leitung von DGU-Präsident Prof. Kurt Miller werden rund 7000 internationale Teilnehmer sowie hochrangige Akteure aus dem deutschen Gesundheitswesen erwartet.

„Die Medizin braucht dringende Wege aus dem Dilemma zwischen Ökonomie und Qualität, und deshalb freue ich mich sehr, dass wir sowohl den Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), Prof. Josef Hecken als auch den Leiter des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), Dr. Christof Veit, und Franz Knieps, Vorstand BKK Dachverband e. V., zu einer Round-Table-Diskussion im Eröffnungsforum in Leipzig begrüßen können“, sagt DGU-Präsident Prof. Miller, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik Charité, Universitätsmedizin Berlin. Zahlreiche Veranstaltungen im Kontext des Kongressmottos vertiefen die Debatte. Dabei geht es um Versorgungsforschung, Evidenz, Ökonomie und Forschung, um Mindestmengen, Zentren, Risikomanagement und Fehlerkultur.

Mit insgesamt rund 100 Einzelveranstaltungen deckt die 68. DGU-Jahrestagung praxisrelevante Fortbildung sowie aktuellen Wissenschaftsaustausch in Diagnostik und Therapie auf allen Kerngebieten der Urologie ab. Neuigkeiten werden vor allem in der Uroonkologie mit Blick auf die Immuntherapie beim Nieren- und Blasenkrebs und die Bildgebung beim Prostatakarzinom erwartet. Die personalisierte Präzisionsmedizin steht im Fokus eines ersten Gemeinschaftsforums der DGU mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Das Forum zur Jungensprechstunde und sexuell übertragbaren Erkrankungen sowie den Schutz vor HPV-Viren reflektiert die aktuelle Diskussion über die Impfung von Jungen.

Erstmals in der Kongressgeschichte erwarten die Teilnehmer in Leipzig die Übertragung einer Live-OP aus dem Universitätsklinikum Leipzig sowie Live-Streams aus den wichtigsten Foren, die an ausgewählten Plätzen im CCL zur Verfügung stehen.

Wichtig für die persönliche Kongressplanung: Bereits der erste Kongresstag, der 28. September, bietet ein hochkarätiges Programm mit diversen Foren unter anderem zum Nierenzellkarzinom, zur Kinderurologie und Infektiologie, zum Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom mit einem PREFERE-Update 2016 sowie zu den operativen Techniken samt Live-OP.

Ebenfalls auf der Agenda stehen in bewährter Form ein Pflegekongress für die urologischen Assistenz- und Pflegeberufe und das gemeinsame berufspolitische Forum von DGU und Berufsverband der Deutschen Urologen. Rund 180 Unternehmen werden auf der begleitenden Industrieausstellung in Leipzig vertreten sein und innovative Medizinprodukte und -technik vorstellen. Auch 2016 würdigt die DGU verdiente Autoritäten aus der Urologie und vergibt eine Reihe wissenschaftlicher Preise. Der mit 2500 Euro dotierte Medienpreis Urologie wird zum 3. Mal verliehen.

Einmal mehr gibt die medizinische Fachgesellschaft auf ihrem Kongress mit der Aktion „Werde Urologin/Urologe für einen Tag“ Oberstufenschülerinnen und -schülern aus der Umgebung die außergewöhnliche Gelegenheit, die Welt der Medizin kennenzulernen. Außerdem sind interessierte Leipziger eingeladen, sich auf einem kostenfreien Patientenforum am 1. Oktober 2016 im CCL über urologische Erkrankungen zu informieren.

Das gesamte Kongressprogramm ist ab Juni über die Website www.dgu-kongress.de und die Kongress-App „DGU 2016“ abrufbar.

Nach einer Pressemitteilung (DGU)

AUO

Nicht interventionelle Studie zur Therapie von Neutropenien



Nicht interventionelle Studie zur Anwendung von Lipegfilgrastim (Lonquex®) bei chemotherapieinduzierten Neutropenien (NADIR) – Studie AP 74/13 der AUO

Durch den Einsatz von Chemotherapien zur Krebsbekämpfung kommt es zur Abnahme der Anzahl von Leukozyten (Neutropenie) und somit zu einem erhöhten Infektionsrisiko für die Patienten. Zur Behandlung von Neutropenien kann das zugelassene Medikament Lonquex® mit dem Wirkstoff Lipegfilgrastim eingesetzt werden. Lipegfilgrastim ist ein Granulozytenkolonie stimulierender Faktor (G-CSF), der das Knochenmark zu verstärkter Bildung von Leukozyten anregt und somit die Entstehung von Infektionen reduzieren kann bzw. hilft, bestehende Infektionen besser zu bewältigen. Das Medikament wird subkutan verabreicht und kann somit auch von den Patienten zu Hause selbst verabreicht werden.

Hauptziel dieser nicht interventionellen Studie ist es, Daten zur Anwendung, Wirksamkeit und Sicherheit von Lipegfilgrastim (Lonquex®) in der klinischen Routineanwendung zu gewinnen sowie das Auftreten von schweren Neutropenien (NCI CTCAE Grad 3–4), febriler Neutropenien (FN) und resultierende neutropenische Komplikationen zu erfassen. Die Leukozyten- sowie die Neutrophilenzahl (ANC) sowie die Patientenerfahrungen zur Injektion von Lipegfilgrastim werden ausgewertet.

Im Rahmen der Studie erhalten die Patienten 6 mg Lipegfilgrastim s.c. je Chemotherapiezyklus. Es können Patienten teilnehmen, die an einem Tumor erkrankt sind und die im Rahmen der aktuellen Chemotherapie-Behandlungslinie erstmalig Lipegfilgrastim erhalten. Patienten können sich die Lipegfilgrastim-Injektion 24 Std. nach einer zytotoxischen Chemotherapie zu Hause selbst verabreichen, so sie dieses wünschen. Diese Patienten wer-

den gebeten, einmalig einen Fragebogen zu beantworten, in dem die patientenspezifischen Erfahrungen mit der selbständi-

gen Verabreichung und der Handhabung der Fertigspritze durch den Patienten bewertet werden.

Die nationale Studie soll in ca. 270 Zentren deutschlandweit 2500 Patienten einschließen, die bisherige Rekrutierung ist **Abb.1** zu entnehmen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind **Tab.1** zu entnehmen. Weitere Studienzentren sind willkommen, wenden Sie sich dazu gerne an die AUO.

AUO
 Prof. Dr. C. Wülfing
 H. Rexer
 AUO.presse@MeckEvidence.de

Nach einer Pressemitteilung (AUO)

Tab. 1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Antineoplastisch therapierte Patienten, die in der aktuellen Chemotherapie Behandlungslinie erstmalig prophylaktisch mit Lipegfilgrastim (Lonquex®) behandelt werden	Fehlende Patienteneinwilligungserklärung
Männliche und weibliche Personen ab 18 Jahren	Behandlung mit anderem G-CSF in der aktuellen Chemotherapie-Behandlungslinie
Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten zur Datenerfassung und deren pseudonymisierter Weiterleitung	Schwangere oder stillende Frauen
	Geplante myelosuppressive oder myeloablative Therapie mit bekanntem oder neu diagnostiziertem myelodysplastischen Syndrom (MDS)
	Bekannte oder neu diagnostizierte chronische myeloische Leukämie (CML) oder akute myeloische Leukämie (AML)
	Bekannte schwere chronische Neutropenie, kongenitale Neutropenie, idiopathische oder zyklische Neutropenie
	Bekannte HIV-Infektion

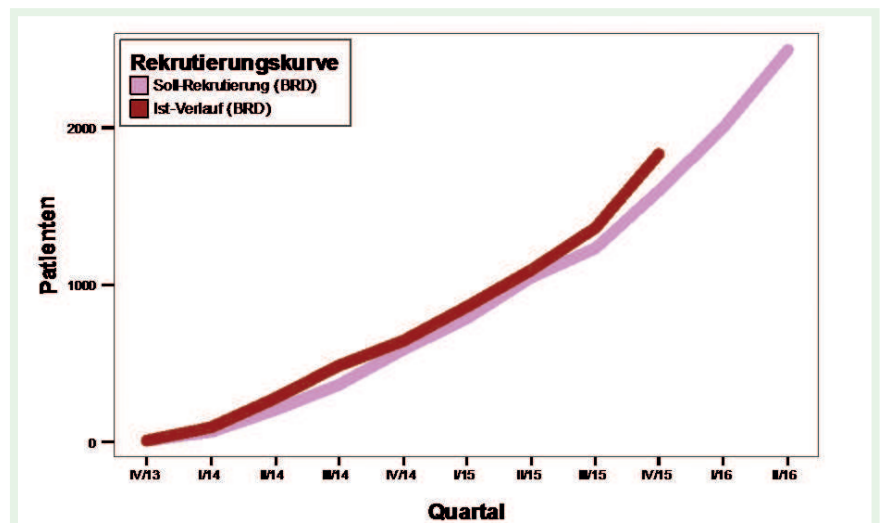


Abb.1 Bisheriger Rekrutierungsverlauf der NADIR-Studie

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