

## Metastasiertes Nierenzellkarzinom

# Zytoreduktive Nephrektomie von Vorteil?

Seit der Einführung zielgerichteter Therapien ist die Rate der zytoreduktiven Nephrektomien bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom deutlich gesunken. In einer großen retrospektiven Studie haben Daniel Heng und Kollegen den Einfluss der zytoreduktiven Nephrektomie (ZN) bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten ohne ZN untersucht.

Eur Urol 2014; 66: 701–710

## mit Kommentar



**Prof. Dr. Jens Bedke** ist leitender Oberarzt an der Klinik für Urologie der Universität Tübingen



**PD Dr. Stephan Kruck** ist Oberarzt an der Klinik für Urologie der Universität Tübingen

Datengrundlage dieser internationalen Studie waren die Patienten des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) – eine retrospektive Fallsammlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (NZK), die eine zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und mTOR-Inhibitoren (mTOR: mammalian Target of Rapamycin) erhalten hatten.

## Verlängerung des Überlebens durch ZN

Von 3245 Patienten hatten 2569 (79%) eine Nephrektomie erhalten. Das untersuchte Studienkollektiv bildeten 1658 synchron metastasierte Patienten, von

denen 982 eine ZN bekamen. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 1137 Patienten (85,4%) verstorben, 1416 (85%) erlitten einen Progress der Erkrankung. Bezogen auf das Gesamtkollektiv führte die ZN zu einer Verlängerung

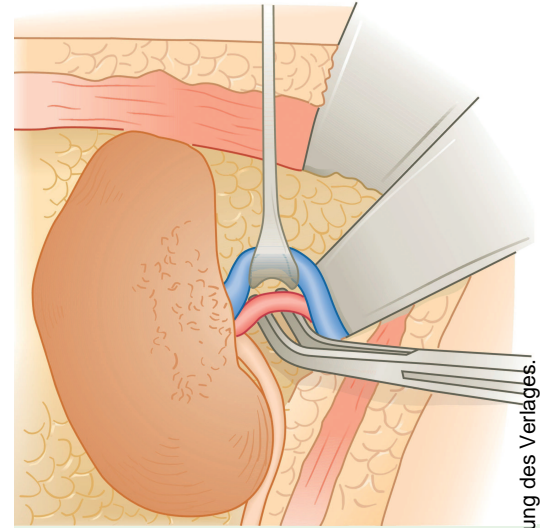
- ▶ des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) um 11 Monate (ZN vs. Nicht-ZN: 20,6 vs. 9,6 Monate) und
- ▶ des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 3,1 Monate (7,6 vs. 4,5 Monate).

## Vorteil auch nach Adjustierung für IMDC-Kriterien

Alle Patienten wurden prognostisch nach den IMDC-Kriterien (Hämoglobin, korrigiertes Kalzium, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Karnofsky-Performance-Status und Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der TKI-/mTOR-Behandlung) stratifiziert. Dieses ergab ein Ungleichgewicht der Patientenverteilung zwischen den Gruppen mit einer Häufung von Poor-Prognosis-Patienten in der Nicht-ZN- (42%) im Vergleich zur ZN-Gruppe (19%), sodass eine Adjustierung für die IMDC-Kriterien durchgeführt wurde. Auch nach Adjustierung blieb der Vorteil der ZN für

- ▶ das OS: Hazard Ratio [HR] 0,6; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,52–0,69 und
- ▶ das PFS: HR 0,75; 95%-KI 0,66–0,85 bestehen.

Des Weiteren bildeten die Autoren prognostische Gruppen, um zu bestimmen, welche Patienten am meisten von einer



Nephrektomie (Bild: Sökeland J, Rübber H. Schnittführung und Technik urologischer Operationen. In: Sökeland J, Rübber H Hrsg. Taschenlehrbuch Urologie. 14. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008).

ZN profitieren. Hierbei wurden die Patienten in Subgruppen (<3, 6, 9, 12, 18 bzw. 24 Monate) entsprechend ihres maximalen Gesamtüberlebens eingeteilt.

In der Primäranalyse war der Überlebensvorteil für Patienten ab einer geschätzten Lebenserwartung von mehr als 6 Monaten signifikant, verlängerte sich jedoch nach Adjustierung für die IMDC-Kriterien auf mehr als 18 Monate. Ab diesem Zeitraum ergab sich für die ZN ein zusätzlicher OS-Vorteil von +3,3 Monaten. In der prognostischen Unterteilung für die 6 IMDC-Kriterien zeigte sich ein signifikanter OS-Vorteil der ZN vor allem bei den Patienten, die weniger als 4 IMDC-Kriterien aufwiesen:

- ▶ Bei 1 Kriterium betrug dieser +7,9 Monate,
- ▶ bei 2 Kriterien +10,0 Monate und
- ▶ bei 3 Kriterien +5,9 Monate.

## Fazit

Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom, die eine zielgerichtete Therapie erhalten, profitieren deutlich von einer ZN hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben. Kein Überlebensvorteil ergab sich dabei allerdings für Patienten mit einer Lebenserwartung < 18 Monate oder ≥ 4 IMDC-Kriterien.

## Kommentar

## Wichtiger Baustein

Der Vorteil einer zytoreduktiven Nephrektomie konnte für Patienten mit einem synchron metastasierten NZK und nachfolgender Zytokintherapie bereits durch 2 prospektive Studien gezeigt werden. Hier ergab sich eine mittlere Lebensverlängerung von 5,8 Monaten [1]. Prospektive Studiendaten für Patienten mit einer zielgerichteten Therapie durch TKIs und mTOR-Inhibitoren werden derzeit in den laufenden Studien CARMENA und SURTIME erhoben, die sowohl den Zeitpunkt als auch den Vorteil einer ZN untersuchen [2,3].

Solange diese Ergebnisse nicht vorliegen, kann die Frage des Benefits einer ZN nur anhand von retrospektiven Fallserien bzw. Untersuchungen von größeren Datenbankkollektiven untersucht werden. Interessanterweise waren  $\geq 90$ –100% der Patienten, die in den Phase-III-Zulassungsstudien der TKIs behandelt wurden, nephrektomiert, sodass die vorliegenden OS-Daten dieser Studien auf einem Kollektiv nephrektomierter Patienten basieren [4].

Vor diesem Hintergrund leistet die vorliegende Arbeit des IMDC-Konsortiums einen wichtigen Baustein in der Klärung der Frage einer zytoreduktiven Nephrektomie bei synchron metastasiertem NZK. Trotz

des retrospektiven Charakters der Daten handelt es sich um die bislang größte Fall-sammlung zu diesem Thema, welche einen klaren Vorteil für die Durchführung einer ZN aufzeigt. Interessanterweise lag die HR (0,68) für das OS nach Adjustierung in der Arbeit von Heng et al. in einer ähnlichen Größenordnung wie bereits für die prospektive EORTC-Studie (HR 0,54) beschrieben.

### Patientenselektion

Nicht alle Patienten profitierten von einer ZN. Dieses Ergebnis zeigte sich bereits in den EORTC-Studien und der SWOG-Zytokin-Studien. Hier hatten ca. 25% der Patienten keinen Vorteil durch die ZN, da diese innerhalb der ersten 3 Monate verstarben.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch die vorliegende Arbeit von Heng et al. Hier war der Vorteil der ZN ebenfalls nicht bei allen Patienten sichtbar, sondern ergab in der Subgruppe der Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 9 Monaten einen Trend und in der Subgruppe von mehr als 18 Monaten Lebenserwartung eine signifikante Verlängerung des OS um 3,3 Monate.

Die Unterteilung nach IMDC-Kriterien ist sinnvoll und ergänzt die Patientenselektion signifikant. Bei der Patientenselektion sollte auch die Metastasenlokalisation (Ge-

hirn und Leber) und die Anzahl der betroffenen Organsysteme berücksichtigt werden.

### Fazit

Trotz des Fehlens prospektiver Studiendaten hat die ZN bei synchroner Metastasierung eines NZK – analog der Zytokintherapie – einen Überlebensvorteil. Die geschätzte Lebenserwartung der Patienten und die IDMC-Kriterien verbessern die Patientenselektion zur ZN und sollten im klinischen Alltag berücksichtigt werden.

Prof. Dr. Jens Bedke, PD Dr. Stephan Kruck, Tübingen

### Literatur

- 1 Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071–1076
- 2 [Anonym]. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA). Im Internet: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033>; Stand: 22. 9. 2015
- 3 [Anonym]. Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer (SURTIME). Im Internet: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099423>; Stand: 22. 9. 2015
- 4 Spiess PE, Fishman MN. Cytoreductive Nephrectomy vs Medical Therapy as Initial Treatment: A Rational Approach to the Sequence Question in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer Control* 2010; 17: 269–278

## Nierenzellkarzinom

### S3-Leitlinie erschienen

Das Leitlinienprogramm Onkologie hat im September 2015 erstmals eine S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms vorgelegt. Die Leitlinie entstand unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); sie soll einheitliche medizinische Standards für die Diagnose, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit von Histologie und Tumorstadium schaffen.

Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten Jahren substanzial verändert, sowohl im operativen Bereich als auch in der medikamentösen Tumor-

therapie – v.a. die Verfügbarkeit zielgerichteter Medikamente führte zu einer Verbesserung des Überlebens beim metastasierten Nierenkarzinom. „Bei der Wahl der geeigneten Therapie sind Tumorstadium, Tumorhistologie, und Risikoprofil des Patienten entscheidend. Das berücksichtigt die neue Leitlinie“, erklärt Prof. Christian Doehn vom Urologikum in Lübeck, Koordinator der neuen Leitlinie. „Bislang existierten für die Diagnose, die Behandlung und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms lediglich einzelne Expertenempfehlungen, jetzt liegt eine von den Fachgesellschaften getragene Leitlinie vor, darüber freuen wir uns sehr“, ergänzt Prof. Susanne Krege, Urologin am Klinikum Essen Mitte und ebenfalls Koordinatorin der Leitlinie.

Prof. Lothar Bergmann, internistischer Onkologe am Universitätsklinikum Frankfurt und Vertreter der DGHO in der Leitli-

niengruppe, betont die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit in der Therapie des Nierenzellkarzinoms, gerade auch angesichts der zunehmend komplexer werdenden medikamentösen Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen.

Die neue Leitlinie enthält außerdem Qualitätsindikatoren, die mit einer standardisierten Methodik abgeleitet wurden und im Rahmen der Zertifizierung von Krebszentren zur Qualitätssicherung bei der Behandlung von Nierenzellkarzinomen genutzt werden können. Eine Patientenleitlinie, die die neue ärztliche Leitlinie in eine laienverständliche Sprache übersetzt, wird derzeit erstellt.

Nach einer Pressemitteilung (DKG, DGU, DGHO)

## Postoperative Erholung

# Musik bei der Operation?

Obwohl die Ergebnisse verschiedener Studien darauf hindeuten, dass sich der perioperative Einsatz von Musik günstig auf die Erholung eines Patienten nach einem chirurgischen Eingriff auswirkt, hat dieses Vorgehen noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden. Eine Arbeitsgruppe aus London hat anhand einer Metaanalyse untersucht, inwiefern die postoperative Erholung durch musikalische Unterstützung gefördert werden kann und welche Patienten hiervon am meisten profitieren.

Lancet 2015; DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60169-6

## mit Kommentar



Bild: jiri Hera / Fotolia

Jenny Hole und Kollegen werten in Ihrer Metaanalyse 73 randomisierte, kontrollierte Studien aus. Alle Publikationen befassen sich mit der postoperativen Erholung erwachsener Patienten nach perioperativ begleitendem Einsatz von Musik. Patienten mit chirurgischen Eingriffen am zentralen Nervensystem bzw. im Kopfhals-Bereich wurden nicht in die Metaanalyse aufgenommen.

Der Effekt der Musik wurde mit der Standardbehandlung bzw. anderen nicht pharmakologischen Interventionen (z. B. Kopfhörer ohne Musik bzw. mit einem Störgeräusch, ungestörte Bettruhe) verglichen. Die Outcome-Parameter umfassten:

- ▶ die postoperativen Schmerzen,
- ▶ den Analgetikabedarf,
- ▶ die Dauer des Klinikaufenthalts,
- ▶ die Angst der Patienten sowie
- ▶ die Zufriedenheit mit der Behandlung.

## Meistens beruhigende Melodien ausgewählt

In die einzelnen Studien waren zwischen 20 und 458, meist elektiv chirurgisch behandelte Patienten eingeschlossen worden. Die operativen Prozeduren umfassten ein breites Spektrum von Eingriffen, von endoskopischen Interventionen bis hin zur Transplantation.

Die Musik – meist beruhigende Melodien – wurde über Kopfhörer, Lautsprecher oder Lautsprecher-Kopfkissen vermittelt und über einen variablen Zeitraum vor, während und nach dem Eingriff abgespielt. Die Musikauswahl wurde vom Patienten oder dem Studienpersonal getroffen.

## Weniger Angst und Schmerzen

Bei den musikalisch betreuten Patienten waren eine signifikante Verringerung

- ▶ der postoperativen Schmerzen (Standard Mean Difference [SMD]  $-0,77$ ),
- ▶ der Angst (SMD  $-0,68$ ) und
- ▶ des Analgetikabedarfs (SMD  $-0,37$ )

sowie eine Zunahme der Behandlungszufriedenheit (SMD  $1,09$ ) nachweisbar. Die Dauer des Klinikaufenthalts wurde nicht durch die Musik beeinflusst (SMD  $-0,11$ ).

Die Auswahl der Musikrichtung und der Zeitpunkt der Musik-Applikation hatten nur wenig Einfluss auf das Outcome. Bei einer musikalischen „Intervention“ während der Vollnarkose wurde ebenfalls eine Reduktion der postoperativen Schmerzen beobachtet, obgleich der Effekt stärker ausgeprägt war, wenn die Patienten bei Bewusstsein waren.

## Fazit

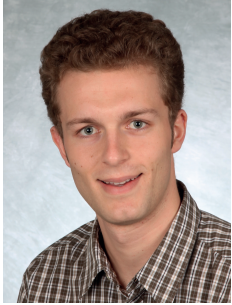
Die Ergebnisse der Metaanalyse legen nahe, dass sich der perioperative Einsatz von Musik günstig auf das Wohlbefinden der Patienten auswirkt. Aussagen über die Infektionsrate, die Qualität der Wundheilung sowie die entstehenden Kosten, so Hole et al., seien jedoch mangels Studiendaten nicht möglich. Art und Zeitpunkt der perioperativen Musik-Applikation müssen nach Einschätzung der Autoren immer an das individuelle klinische Setting angepasst werden. Insbesondere sei darauf zu achten, dass die Konzentration des medizinischen Behandlungsteams, die Kommunikation der Teammitglieder untereinander sowie die Kommunikation mit den Patienten nicht unter der Musik leiden. Musik, so das Fazit der Autoren, stellt eine wenig aufwändige, nicht invasive, sichere und kostengünstige „Behandlungsmöglichkeit“ dar und sollte allen chirurgischen Patienten zugänglich gemacht werden.

Dr. Judith Lorenz, Künzell



## Kommentar

## Sanfte Klänge, wenig Schmerz



Roland Umbach ist Assistenzarzt an der Urologischen Klinik des Klinikums Sindelfingen



Prof. Dr. Thomas Knoll ist Chefarzt an der Urologischen Klinik des Klinikums Sindelfingen

Seit nunmehr 100 Jahren wird über die günstige Auswirkung von Musik auf Patienten im Rahmen von Operationen und diagnostischen Eingriffen berichtet. Musik stellt ein einfach anzuwendendes Hilfsmittel dar. Darüberhinaus ist ihre Anwendung im perioperativen Umfeld – z. B. verglichen mit Analgetika oder Sedativa – nebenwirkungsfrei [1].

Der positive Effekt von Musik ist in einigen systematischen Übersichtsarbeiten beleuchtet worden. Die aktuelle Arbeit von Hole et al. weist jedoch als Alleinstellungsmerkmal umfassende Metaanalysen zu relevanten Endpunkten wie Schmerz, Analgetikabedarf und Angst auf. Sie berücksichtigt mit 73 randomisierten, kon-

trollierten Studien das in diesem Zusammenhang größte untersuchte Patientenkollektiv (n=6902), wobei der häufigste verwendete Musikstil beruhigenden Charakter hatte.

Die meisten Studien zeigten, dass Musik hilft, postoperative Schmerzen zu reduzieren. Des Weiteren scheint Musik den Analgetikabedarf zu senken, Angst zu lindern und die Patientenzufriedenheit zu erhöhen. Ihre vorteilhafte Wirkung ist bei Operationen in Lokal- oder Regionalanästhesie, also an wachen Patienten, ausgeprägter als bei Operationen unter Allgemeinanästhesie.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse gilt es zu beachten, dass Musik als kritisch zu bewertende Intervention in Studien zu sehen ist, bei welchen Schmerz als Endpunkt dient. Schmerz wird in Art und Stärke interindividuell unterschiedlich empfunden. Eine Objektivierung ist schwer möglich [2]. Zudem ist eine Verblindung der Intervention Musik bei wachen Patienten, die sich einem Eingriff unterziehen, nicht realisierbar. Folglich bergen Studien dieser Art ein hohes Verzerrungspotenzial. Viele der eingeschlossenen Studien beinhalten eine verhältnismäßig geringe Patientenzahl. Ferner zeigen sie im Hinblick auf die Art der durchgeführten Eingriffe sowie die Erfassung von Schmerz und Angst mittels unterschiedlicher Bewertungsskalen eine große Heterogenität.

### Schmerzreduktion durch Musik – auch in der Urologie

Trotz dieser Einschränkungen ist die Arbeit von Hole et al. gerade für die Urologie als wertvoll zu erachten. Das Hören von Musik bei routinemäßigen urologischen Eingriffen in Lokalanästhesie, wie rigider Zystoskopie [3] oder transrektaler Prostatazbiopsie [4], reduziert hiermit asso-

ziierte Schmerzen und Angst. Gleiches gilt für kleinere Operationen in Sedoanalgesie am äußeren Genitale, wie z. B. bei Varikozelen oder Hydrozelen [5].

### Musik anbieten

Musik ist eine nicht invasive, sichere und kostengünstige Intervention. Ob der perioperative Musikgebrauch auch zu einer signifikanten Kosteneinsparung im Rahmen von medizinischen Behandlungen führt, könnte Gegenstand künftiger Studien sein. Die vorgestellten Ergebnisse belegen erneut den positiven Einfluss von Musik bei Maßnahmen in unterschiedlichen Fachdisziplinen. Somit kann dem praktizierenden Urologen empfohlen werden, die Vorteile der Musik im klinischen Alltag zu nutzen. Wenn möglich und sinnvoll, sollte sie jedem Patienten bei einem bevorstehenden Eingriff zumindest angeboten werden.

Roland Umbach, Prof. Dr. Thomas Knoll, Sindelfingen

### Literatur

- 1 Bradt J, Dileo C, Shim M. Music interventions for preoperative anxiety. The Cochrane database of systematic reviews, 2013. 6: p. CD006908.
- 2 American Pain Society. Pain: Current understanding of assessment, management, treatment. 2012
- 3 Yeo JK, Cho DY, Oh MM et al. Listening to music during cystoscopy decreases anxiety, pain, and dissatisfaction in patients: A pilot randomized controlled trial. J Endourol 2013; 27:459–462
- 4 Tsivian M, Qi P, Kimura M et al. The effect of noise-cancelling headphones or music on pain perception and anxiety in men undergoing transrectal prostate biopsy. Urology 2012; 79: 32–36
- 5 Sen H, Ates F, Sizlan A et al. Effect of music on sedation during local urological surgeries. Anatolian Journal of Clinical Investigation 2009; 3:131–135



## Ureterkolik

# Medikamentöse Expulsionstherapie

Bei vielen Patienten mit Ureterkoliken kommt es unter analgetischer Therapie zu einem spontanen Steinabgang. Die Ergebnisse einiger kleinerer Studien deuten darauf hin, dass die Steinpassage durch eine Behandlung mit dem die glatte Uretermuskulatur relaxierenden Alpha-Rezeptorblocker Tamsulosin bzw. dem Kalziumantagonisten Nifedipin beschleunigt werden kann. Pickard und Kollegen haben untersucht, ob diese beschriebenen Effekte der medikamentösen Expulsionstherapie (MET) auch im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie bestätigt werden können.

Lancet 2015; DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60933-3

## mit Kommentar

In die SUSPEND-Studie (SUSPEND: Spontaneous Urinary Stone Passage Enabled by Drugs) wurden an 24 britischen Zentren 1167 Patienten (Alter 18–65 Jahre) eingeschlossen, bei denen ein computertomografisch detektierter, singulärer Ureterstein (Durchmesser  $\leq 10$  mm) vorlag, der für ein exspektatives Management geeignet war. 391 Patienten wurden über 4 Wochen bzw. bis zum spontanen Steinabgang oder einer Interventionsbedürftigkeit mit 400  $\mu$ g Tamsulosin 1-mal tgl. p.o. behandelt. 387 Patienten erhielten 1-mal tgl. 30 mg Nifedipin p.o. und 389 ein Placebo. Sowohl die Patienten als auch die Behandler und das Studienpersonal waren für die Gruppeneinteilung verblindet.

Der primäre Studienendpunkt war der Anteil von Patienten mit spontaner Stein-

passage innerhalb von 4 Wochen, definiert als das Fehlen der Notwendigkeit für weitere Interventionen. Die sekundären Outcome-Parameter umfassten das Schmerzempfinden, die Dauer bis zum Steinabgang, den gesundheitlichen Zustand der Patienten, Nebenwirkungen der Therapie sowie ökonomische Betrachtungen.

In die Analyse des primären Outcomes gingen die Daten von 378, 379 bzw. 379 Patienten der Tamsulosin-, der Nifedipin- und der Placebo-Gruppe ein. Der Anteil der Patienten mit spontaner Steinpassage innerhalb von 4 Wochen war – auch nach Adjustierung bezüglich Geschlecht, Steingröße und -lokalisierung – in allen 3 Behandlungsgruppen gleich: In der Tamsulosin-Gruppe blieben 307 Patienten (81 %)

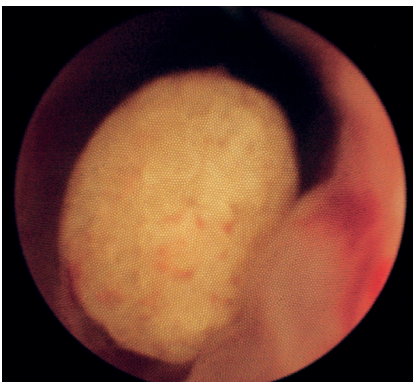
ohne Intervention, in der Nifedipin-Gruppe 304 (80%) Patienten und unter Placebo 303 (80%). Es zeigte sich weder für die aktive MET versus Placebo noch für Tamsulosin versus Nifedipin ein signifikanter Therapievorteil.

Auch bezüglich des Anteils von Patienten mit Steinpassage innerhalb von 12 Wochen, des Schmerzempfindens bzw. Analgetikagebrauchs, der Dauer bis zum spontanen Steinabgang sowie des allgemeinen Gesundheitszustands ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen nachweisen. In der Nifedipin- bzw. Placebo-Gruppe traten bei 3 bzw. einem Patient schwere unerwünschte Nebenwirkungen auf.

## Fazit

Im Rahmen der großen randomisierten Studie konnte keine Überlegenheit der MET gegenüber Placebo bei der konservativen Behandlung von Patienten mit Ureterkoliken nachgewiesen werden. Weder mit 400  $\mu$ g Tamsulosin noch mit 30 mg Nifedipin ließ sich eine Beschleunigung der spontanen Steinpassage erreichen. Auch die Beschwerden sowie der Gesundheitszustand der Patienten besserten sich unter der medikamentösen Therapie nicht signifikant. Da ein klinischer Nutzen der beiden Pharmaka in der beschriebenen Dosis und Applikationsdauer ausgeschlossen werden könne, so die Schlussfolgerung der Autoren, sei ihre weitere klinische Erforschung in diesem Indikationsbereich nicht zu empfehlen. Stattdessen sollte die therapeutische Effektivität alternativer medikamentöser Therapieverfahren evaluiert werden.

Dr. Judith Lorenz, Künzell



Uretersteine (Bild: Liske P, Lahme S. Nieren- und Uretersteine. In: Wille S, Heidenreich A, Hrsg. Atlas der diagnostischen Endourologie. Stuttgart: Thieme; 2009)

## Kommentar

## MET wird infrage gestellt



PD Dr. Andreas Neisius ist Oberarzt an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz

### MET in aktuellen Leitlinien empfohlen

Die medikamentöse expulsive Therapie (medical expulsive Therapy, MET) mit Alphablockern stellt seit fast einer Dekade einen festen Bestandteil des Therapiealgorithmus von Harnleitersteinen dar. Sowohl die europäischen als auch die im Frühjahr neu erschienenen deutschen Leitlinien zur Urolithiasis empfehlen die Therapie mit Alphablockern oder einem Kalziumkanalblocker (Nifedipin) uneingeschränkt unter dem Hinweis des „Off-label-Use“ zur Erleichterung der Steinpassage und Verbesserung der Schmerzsymptomatik bei Harnleitersteinen und im Prinzip nach jeglicher interventioneller Steintherapie zur erleichterten Fragmentpassage [1,2].

### Bisherige Studien bestätigten die Wirksamkeit

Diese Empfehlungen basieren auf mehreren Metaanalysen und einem Cochrane Review aus dem letzten Jahr. All diese Analysen hatten die Wirksamkeit einer supportive medikamentösen Therapie nach Aufarbeitung von zahlreichen, allerdings durch größtenteils methodische Schwächen gekennzeichneten randomisierten klinischen Studien (RCTs) bestätigt [3–5]. Die Wahrscheinlichkeit des Steinabgangs, die Zeit bis zum Transit und der Schmerzmittelbedarf waren in diesen Analysen signifikant geringer verglichen zur Placebo-Einnahme. Tamsulosin zeigte in einer multizentrischen RCT einen besseren Effekt als Nifedipin [6]. Das Cochrane Review stellt eine Metaanalyse von 32 Studien mit insgesamt 5864 Patienten dar [4], die Metaanalyse von Seitz et al. von 2009 umfasst 29 Studien mit 2419 Patienten [5].

Robert Pickard und Kollegen bemängeln zu Recht den Einschluss einer Vielzahl von Studien mit teils geringen Teilnehmerzahlen, da hierdurch eine hohe Inhomogenität von Einschluss- und Analysekriterien entsteht. Außerdem wurde bei vielen der eingeschlossenen Studien die Verblindung von Personal und Patienten als unzureichend bemängelt.

Dies haben sie in der aktuellen Studie zu vermeiden versucht. Insgesamt wurden in einer großen multizentrischen Studie in 24 Kliniken in einem 3-armigen Design Tamsulosin vs. Nifedipin vs. Placebo an 1167 Patienten getestet. Als primäres Studienziel wurde die Notwendigkeit zur Intervention innerhalb von 4 Wochen nach Diagnosestellung definiert. Transitzeit und Dauer der Analgesie wurden als sekundäre Studienziele definiert.

### Studie stellt Empfehlungen und gängige Praxis infrage

Insgesamt ließ sich in allen 3 Gruppen kein Unterschied bezüglich der Interventionsraten feststellen (jeweils ca. 20%). Transitzeit und Analgesiebedarf waren ebenfalls gleich zwischen den 2 Therapiearmen und dem Placeboarm. Immerhin hatten in allen Therapiearmen etwa 25% der Patienten Harnleiterkonkremente von >5 mm. Bei diesen größeren Konkrementen schien die MET effektiver zu sein, allerdings lässt sich hier höchstens ein Trend erkennen, ohne ein signifikantes Niveau zu erreichen.

Diese neuen, hochrangig publizierten Daten stellen die gängige Praxis und die aktuell gültigen Leitlinienempfehlung infrage. Die Autoren konstatieren am Ende der Diskussion, dass aufgrund des überragenden Studiendesigns und der präzisen Ergebnisse zukünftige weitere Untersuchungen dieser Substanzklassen zwecklos seien.

Wenn diese Daten in die aktuellen Leitlinien Einzug erhalten, müssen gängige Empfehlungen zum „Off-label-Use“ von Alphablockern in der konservativen Steintherapie widerrufen oder zumindest relativiert werden. Neuere, erst kürzlich publizierte Studienergebnisse zu noch patentgeschützten Alphablockern, die deren Überlegenheit in der Steintherapie gegenüber den etablierten Alphablockern suggerieren, müssen in Kenntnis dieser Arbeit ebenfalls kritisch gesehen werden.

Für den praktizierenden Arzt wird dies in Zukunft bedeuten, dass der gängige „Standardcocktail“ für Patienten mit Koliken bei Verdacht auf Harnleiterstein um eine mittlerweile etablierte Komponente reduziert wird.

Ein zukünftiges Studiendesign könnte Alphablocker als Eskalationsstufe in der Therapie bei persistierenden Beschwerden durch Harnleitersteine oder einliegende Harnleiterschienen evaluieren. Hierfür wäre ein ähnlich gutes Setting, wie es von Robert Pickard und Kollegen für ihre Fragestellung benutzt wurde, wünschenswert.

PD Dr. Andreas Neisius, Mainz

*Der Autor ist Mitglied der Steuerungsgruppe der deutschen S2K-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis, herausgegeben vom Arbeitskreis Harnsteine der DGU*

### Literatur

- 1 S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis, DGU 2015, Available at [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-025l\\_S2k\\_Urolithiasis\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Metaphylaxe\\_2015-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-025l_S2k_Urolithiasis_Diagnostik_Therapie_Metaphylaxe_2015-03.pdf), Accessed July 15, 2015
- 2 Turk C, Knoll T, Petrik A et al. Guidelines on urolithiasis. Eur Assoc Urol; Available at [www.uroweb.org/guideline/urolithiasis/#](http://www.uroweb.org/guideline/urolithiasis/#), Accessed July 15, 2015
- 3 Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. Lancet 2006; 368: 1171–1179
- 4 Campschroer T, Zhu Y, Duijves D et al. Alpha blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD008509
- 5 Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence. Eur Urol 2009; 56: 455–71
- 6 Ye Z, Yang H, Li H et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic. BJU Int 2011; 108: 276–279

## Prostatakarzinom

## Aus Tumorchemmer entsteht Krebsauslöser

Ein einziger ausgetauschter Baustein reicht, um das Gen PTEN in seiner Wirkung umzudrehen: Aus einem Tumor unterdrückenden wird ein Tumor fördernder Faktor. Das zeigen deutsche und US-amerikanische Forscher in einer aktuellen Veröffentlichung des Wissenschaftsmagazins „Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America“ (PNAS) am Beispiel eines Prostatakrebs-Patienten.

Tumore der Prostata zählen bei Männern zu den häufigsten Karzinomen. Aber Krebs ist nicht gleich Krebs: Wie sich eine Erkrankung bei den Betroffenen ausprägt, hängt stark von den Genen des Tumorgewebes ab. „Man kennt eine Vielzahl von Genvarianten, die den Krankheitsverlauf und Therapieerfolg bei Krebs beeinflussen“, erklärt Koautor Dr. Christian Halaszovich von der Abteilung für Neurophysiologie der Philipps-Universität. „Das Wissen um beteiligte genetische Veränderungen mündet bislang aber kaum in neue, individuell auf den Patienten abge-

stimmte Behandlungsansätze, weil die molekularen Wirkungsweisen wichtiger Gene und ihrer Mutationen nicht bekannt sind.“

Die Autoren berichten über die genetische Untersuchung eines einzelnen Patienten, die zur Identifikation eines neuen Krankheitsauslösers führte. Das Team beschränkte sich nicht auf die bereits bekannten Genvarianten, die mit Krebserkrankungen einhergehen, sondern suchte nach bislang unentdeckten Krankheitsfaktoren. Es musterte die Gesamtheit der genetischen Information in den Prostatakrebszellen eines Betroffenen.

Dabei fiel eine Mutation im Gen PTEN auf, die zur Veränderung eines Enzyms führt, das im Normalfall der Vermehrung von Krebszellen entgegenwirkt, also die Tumorentwicklung unterdrückt. Wie das Autorenteam zeigt, bewirkt die neu entdeckte Mutation, dass ein Baustein im PTEN-Protein ausgetauscht wird: Anstelle der Aminosäure Alanin trägt die Eiweißverbindung nun die Aminosäure Glyzin – auf den ersten Blick eine ganz unscheinbare Änderung. Um die Funktion des veränderten Gens aufzuklären, schleusten die Wissenschaftler es in andere Zellen ein. Daraufhin zeigten diese Zellen krebstypische Veränderungen: eine vermehr-



Bild: science photo / Fotolia

te Zellteilung sowie verstärkte Beweglichkeit.

„Unsere Beobachtungen zeigen, dass mutiertes PTEN krebsfördernd wirken kann“, sagt Halaszovich. „Das war überraschend; bisher nahm man an, dass Mutationen dieses Gens lediglich dazu führen können, dass es seine Funktion als Tumorchemmer verliert.“ Derzeit laufen klinische Studien mit Wirkstoffen, die dem mutierten PTEN-Gen entgegenwirken. Die Tests könnten neue Behandlungsoptionen bei Prostatakrebs eröffnen, hoffen die Wissenschaftler.

Originalpublikation: Costa HA, Leitner MG, Sos ML et al. Discovery and functional characterization of a neomorphic PTEN mutation. PNAS 2015; DOI 10.1073/pnas.1422504112

Nach einer Pressemitteilung (Philipps-Universität Marburg)

### Buchbesprechung



#### Der Junge mit dem winzigen Bauchnabel oder der beste Taucher der Welt

Felbick, Ulrike; Lüth, Catrin; Hübner, Marie

Frankfurt: Kinderbuchverlag Wolff; 1. Auflage 2015, ISBN 978-3-938766-41-5

Blasenektrophie ist eine seltene kongenitale Fehlbildung, deren Behandlung über viele Jahrzehnte kontrovers diskutiert wurde. Heutzutage ist der primäre Blasenverschluss weltweit akzeptiert. Die Vorbereitung der Eltern, wenn die Diagnose intrauterin gestellt wurde bzw. wenn das Kind

geboren wurde und sich überraschend eine Blasenektrophie zeigt, ist nicht nur für die Eltern, Angehörigen und behandelnden Ärzte eine Herausforderung. Die Geburt eines Kindes mit Blasenektrophie stellt keinen Notfall dar; die Säuglinge sind aufgrund der Fehlbildung nicht intensivpflichtig. Die operative Versorgung der Kinder sollte nur in Zentren mit großer Expertise erfolgen.

Doch wie erkläre ich es dem Kind, was es hat und warum es „anders“ ist als andere Kinder? Dafür gibt es jetzt das erste

Bilderbuch auf dem deutschen Markt, das sich mit anschaulichen Erklärungen und liebevollen Illustrationen dem Thema widmet. Das Bilderbuch erklärt kindgerecht die Fehlbildung, zeigt die Probleme (Inkontinenz / Narben / fehlender Bauchnabel) und die operativen Ansätze zur Behandlung der Blasenektrophie (primärer Blasenverschluss / Blasenhalbschluss und Mitrofanoff-Stoma und anale Harnableitung). Die ganzen Erklärungen sind in einer Geschichte eingebettet, die zum einen zeigt, dass man trotz der Seltenheit der Fehlbildung damit nicht alleine ist, und zum anderen, dass man auch mit Blasenektrophie in seinem Freundeskreis akzeptiert und gebraucht wird.

Das Buch klärt daher nicht nur mit viel Empathie über die Fehlbildung auf, sondern ermutigt auch zu einem selbstbewussten Umgang damit. Dieses Buch sollten alle Ärzte, die Familien mit Blasenektrophie-Kindern betreuen, kennen, um es dann auch den betroffenen Familien weiterzuempfehlen.

Prof. Dr. Raimund Stein, Mannheim



AUO

# Therapie des mCRPC



Für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) existieren aktuell verschiedene Therapieoptionen. Für symptomatische Patienten mit einem

mCRPC stellt die Therapie mit Docetaxel den Behandlungsstandard dar. Daten aus Phase-II-Studien deuten an, dass die Wirksamkeit der Chemotherapie durch die Kombination mit Immuntherapie verbessert wird und sich so Vorteile für die Patienten ergeben. Deshalb wird in der vorliegenden Studie dieser kombinierte Therapieansatz geprüft.

A Randomized, Double Blind, Multicenter, Parallel-Group, Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of DCVAC/PCa Versus Placebo in Men with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Eligible for 1st Line Chemotherapy (VIABLE) – AP 78/13 der AUO

Eine Patientengruppe (zwei Drittel der Patienten) erhält deshalb in der Studie eine Kombination aus Docetaxel-Therapie und Vakzinierung mit DCVAC/PCa. Die Kontrollgruppe (ein Drittel) erhält die Standardtherapie mit Docetaxel und ein Placebo. Für die Herstellung von DCVAC/PCa werden alle Patienten nach erfolgter Randomisierung einer Leukapherese unterzogen. Für Patienten in der DCVAC-Gruppe werden die gewonnenen Zellen innerhalb von 4 Wochen beim Hersteller mit spezifischen Tumorantigenen aufbereitet, für die Kontrollgruppe ein Placebo bereitgestellt.

Das hergestellte Präparat bzw. Placebo wird den Patienten in 15 Einzeldosen in Form einer subkutanen Injektion im zeitlichen Abstand zur Chemotherapie verabreicht. Die Gabe der Chemotherapie erfolgt durch den primär behandelnden Arzt, lediglich die Gabe der Vakzine bzw. die Gabe des Placebos muss durch das Studienzentrum erfolgen. Die Therapie endet nach 52 Wochen, Intoleranz der Therapie oder bei Progression der Erkrankung.

Hauptstudienziel der Studie ist das Gesamtüberleben ab Randomisierung. Als Nebenziele werden

- ▶ das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS),
- ▶ die Zeit bis zur PSA-Progression,

- ▶ die Zeit bis zum Auftreten eines skeletalen Events (SRE),
- ▶ die Zeit bis rPFS oder SRE und
- ▶ die Rate von Patienten mit SRE bewertet.

Die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, internationale Phase-III-Studie wird in allen EU-Ländern und in den USA durchgeführt und soll in 18 Monaten knapp 1200 Patienten einbringen. In Deutschland nehmen 28 Zentren teil, die ca. 200–220 Patienten zur Studie beitragen sollen. Alle Zentren sind für Zuweisungen von geeigneten Patienten dankbar,

## Ein- und Ausschlusskriterien

### Einschlusskriterien:

- ▶ Histologisch oder zytologisch bestätigtes Prostata-Adenokarzinom
- ▶ Skelett-, Gewebe- oder Viszeral-Metastasen (CT/MRI/Szintigrafie)
- ▶ Progression trotz ADT (PSA-Anstieg ODER Lymphknotenschwellung > 15 mm ODER 2 oder mehr neue Knochenmetastasen)
- ▶ Kastrationsresistenz-Status
- ▶ Lebenserwartung mind. 6 Monate
- ▶ ECOG Status 0–2

### Ausschlusskriterien:

- ▶ Gehirn- oder Meningealmetastasen
- ▶ Frühere Chemotherapie wegen Prostatakrebs
- ▶ Immunsuppressive Therapie
- ▶ ADT-Therapie (außer GnRH/LHRH) 6 Wochen vor Studienbeginn
- ▶ Radiopharmazeutika 8 Wochen vor Studienbeginn
- ▶ Immuntherapie gegen PCa 6 Monate vor Studienbeginn

bitte entnehmen Sie die Kontaktdaten zu den Zentren **Tab. 1**. In der Box finden Sie Ein- und Ausschlusskriterien der Studie, sodass Sie bereits im Vorfeld geeignete Patienten auswählen können. Um den bisherigen Rekrutierungsverlauf (**Abb. 1**) zu verbessern, werden derzeit weitere Zentren für die Studienteilnahme vorbereitet.

### Korrespondenz:

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

Nach einer Pressemitteilung (AUO)

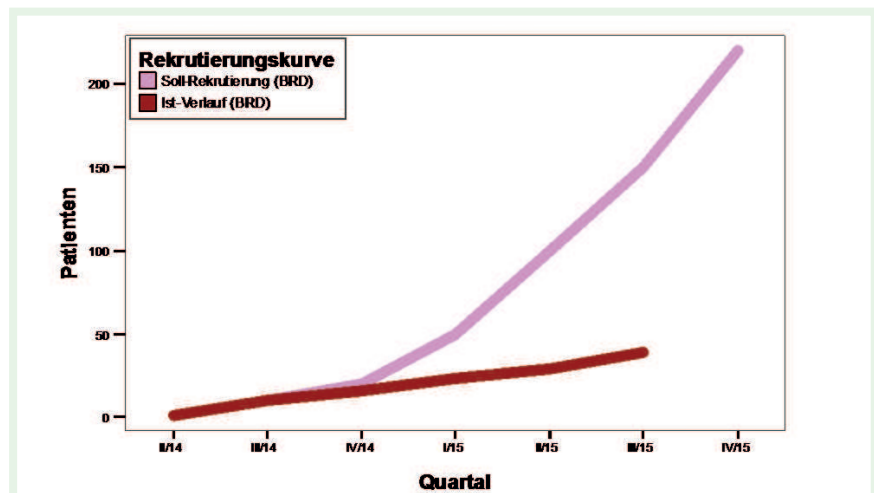


Abb.1 Bisheriger Rekrutierungsverlauf der VIABLE-Studie

Tab. 1 Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontakt Daten		
Berlin Charité	Prof. Dr. Kurt Miller	Tel.: 030 / 8445-2575	E-Mail: Kurt.Miller@charite.de
Braunschweig	Prof. Dr. Peter Hammerer	Tel.: 05 31 / 595-23 12	E-Mail: p.hammerer@klinikum-braunschweig.de
Dresden	Prof. Dr. Dr. M. Wirth	Tel.: 03 51 / 458-2447	E-Mail: manfred.wirth@uniklinikum-dresden.de
Düsseldorf	PD Dr. Robert Rabenalt	Tel.: 02 11 / 81-16271	E-Mail: robert.rabenalt@med.uni-duesseldorf.de
Erlangen	Dr. B. Bastian Keck	Tel.: 091 31 / 822-31 78	E-Mail: bastian.keck@uk-erlangen.de
Essen	Dr. Jochen Heß	Tel.: 02 01 / 723-83234	E-Mail: Jochen.Hess@uk-essen.de
Frankfurt a.M.	Prof. Dr. Elke Jäger	Tel.: 069 / 76 01-33 80	E-Mail: jaeger.elke@khnw.de
Halle (Saale)	Prof. Dr. Paolo Fornara	Tel.: 03 45 / 557-1446	E-Mail: direktor.urologie@uk-halle.de
Hamburg	Dr. Petra Strölin	Tel.: 040 / 74 1051-469	E-Mail: stroelin@martini-klinik.de
Hamburg-Altona	Prof. Dr. Christian Wülfing	Tel.: 040 / 18 1881-16 60	E-Mail: c.wuelfing@asklepios.com
Hannover	Dr. Martin Burmester	Tel.: 05 11 / 950-2351	E-Mail: burmester@vinzenzkrankenhaus.de
Hannover	Dr. Florian Inkamp	Tel.: 05 11 / 532-3556	E-Mail: Inkamp.Florian@mh-hannover.de
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm	Tel.: 03641 / 93-5206	E-Mail: marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Köln	Dr. Jan Herden	Tel.: 02 21 / 478-82094	E-Mail: Jan.Herden@uk-koeln.de
Mannheim	PD Dr. Manuel Ritter	Tel.: 06 21 / 383-1259	E-Mail: manuel.ritter@umm.de
München	Prof. Dr. Margitta Retz	Tel.: 089 / 41 40-5534	E-Mail: margitta.retz@lrz.tu-muenchen.de
Münster	PD Dr. Martin Bögemann	Tel.: 02 51 / 83-49646	E-Mail: martinboegemann@gmx.de
Nürtingen	Dr. Susan Feyerabend	Tel.: 01 70 / 3 809233	E-Mail: praxis@studienurologie.de
Oldenburg	Dr. Alexander Winter	Tel.: 04 41 / 403-2302	E-Mail: winter.alexander@klinikum-oldenburg.de
Rostock	Prof. Dr. Oliver Hakenberg	Tel.: 03 81 / 494-7800	E-Mail: oliver.hakenberg@med.uni-rostock.de
Tübingen	Prof. Dr. Arnulf Stenzl	Tel.: 07 071 / 29-866 13	E-Mail: urologie@med.uni-tuebingen.de
Ulm	Prof. Dr. Christian Bolenz	Tel.: 07 31 / 500-5 8000	E-Mail: christian.bolenz@uniklinik-ulm.de
Westerstede	Prof. Dr. Ingo Kausch von Schmeling	Tel.: 04488 / 50-2567	E-Mail: ingo.kausch@ammerlandklinik.de
Wilhelmshaven	Dr. Gerald Rodemer	Tel.: 04421 / 95600-0	E-Mail: rodemer@onko-uro.de