

Thomas Otto, Neuss · Joachim A. Steffens, Eschweiler
Herbert Rübber, Duisburg

Colloquium Urologie 2017

Mit 24 größtenteils farbigen Abbildungen und 28 Tabellen

Edition *Aequileum*

in der LUKON Verlagsgesellschaft mbH München

Auslieferung:

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480a
81241 München
Telefon 0 89/82 07 37-0
Fax 0 89/82 07 37-17
info@Lukon.de
www.Lukon.de

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis

Forschung und klinische Erfahrung tragen dazu bei, dass sich die Erkenntnisse bezüglich Behandlung und medikamentöser Therapie ständig erweitern. Autoren und Verlag haben größte Sorgfalt darauf verwandt, Angaben zur Dosierung und Applikation von Medikamenten gemäß dem aktuellen Stand des Wissens zu dokumentieren. Für die Richtigkeit dieser Angaben können Autoren und Verlag allerdings keine Gewähr übernehmen.

Jeder Leser ist angehalten, durch sorgfältiges Studium der jeweiligen Beipackzettel und/oder durch Konsultation eines kompetenten Experten zu prüfen, ob die in diesem Werk festgehaltenen Angaben zu Indikation, Kontraindikation und Dosierung noch dem aktuellen Stand des Wissen entsprechen. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu in Verkehr gebracht worden sind. Jede Anwendung eines in diesem Werk empfohlenen Arzneimittels oder einer empfohlenen Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für Korrekturhinweise oder Verbesserungsvorschläge seitens der Leser sind Autoren und Verlag immer offen.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts bedarf der vorherigen schriftlichen Einwilligung des Verlages.

Sind gesetzlich geschützte Warennamen ohne besondere Kennzeichnung (Warenzeichen) aufgeführt, berechtigt dies nicht zur Annahme, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

ISBN: 978-3-933012-39-5

© 2017 by LUKON Verlagsgesellschaft mbH,
Landsberger Straße 480a, 81241 München

Printed in Germany

Das Buch wurde »klimaneutral mit mineralölfreien Farben gedruckt«

Redaktion: Dr. med. Sonja Schneider, Hamburg;

Tina Schreck, München;

Ludger Wahlers (verantwortlich), München

Anzeigen: Reinhard Bröker, München

Umschlaggestaltung: Charlotte Schmitz, Haan

Layout, Satzherstellung und Digitalisierung der Abbildungen:

Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Vorwort

Liebe Leserin,
Lieber Leser,

Colloquium Urologie bietet alljährlich einen Überblick zu relevanten Publikationen und wichtigen Vorträgen bei internationalen Kongressen. In diesem Jahr erscheint das Werk bereits zum achten Mal, und wir freuen uns sehr, dass von dieser Ausgabe an Joachim A. Steffens als dritter Herausgeber mitarbeitet.

Was das Colloquium Urologie auszeichnet, ist seine Aktualität. In keiner anderen Veröffentlichung finden sich die Entwicklungen der vorangegangenen zwölf Monate derart differenziert und dennoch übersichtlich dargestellt. Wer im Klinik- beziehungsweise Praxisalltag nicht die Zeit hat, die internationale Primärliteratur zu verfolgen, ist mit diesem Werk ausgezeichnet bedient. Die Auswahl der referierten und kommentierten Studien respektive Vorträge liegt in unserer Verantwortung als Herausgeber; wir haben die Evidenz der referierten Daten sorgfältig geprüft.

Allerdings ist Colloquium Urologie definitiv kein Ersatz für die Leitlinien unseres Fachgebietes. Dazu haben Herausgeber und Autoren kein Mandat, und eine solche Sichtweise widerspräche auch dem Selbstverständnis dieses Werkes: S3-Leitlinien werden von dazu berufenen Kommissionen in einem zeitraubenden Prozess akribisch erarbeitet. Nicht selten ist ein Teil der Informationen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung allerdings schon wieder veraltet. Die so entstehende Lücke schließt Colloquium Urologie. Es ist aktuell, sehr praxisnah formuliert, und das Autorenteam besteht aus forschend und klinisch tätigen Medizinern einschließlich niedergelassener Urologen.

Herausgeber und Verlag freuen sich wie immer auf Rückmeldungen zu den Inhalten des Buches. Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

Neuss, Eschweiler, Duisburg im September 2017

Prof. Dr. med. Thomas Otto
Prof. Dr. med. Joachim A. Steffens
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Herbert Rübben



Inhaltsverzeichnis

Harnblasenkarzinom	1
<i>Thomas Otto, Jin Yang, Roman Karig, Guy Hubens, Frank vom Dorp, Herbert Rübber</i>	
Nierenzellkarzinom	25
<i>Thomas Otto, Marcus Schenck, Holger Gerullis, Albert Ramon, Jean-Pierre Timmermans, Peter Ponsaerts</i>	
Prostatakarzinom	47
<i>Thomas Otto, Joachim A. Steffens, Evangelos Georgas, Dirk Ysebaert, Albert Ramon</i>	
Tumoren des männlichen Genitale	91
<i>Thomas Otto, Marc Ramael, Roman Karig</i>	
Seltene Tumoren	101
<i>Thomas Otto, Jin Yang</i>	
Andrologie	107
<i>Jennifer Kranz, Jens-W. Bagner, Philip Hüppe</i>	
Urolithiasis	127
<i>Christian Fisang, Norbert Laube</i>	
Urogenitale Infektionen	139
<i>Florian Wagenlehner, Adrian Pilatz</i>	
Deszensus, Inkontinenz und Neuro-Urologie	151
<i>Dimitri Barski, Jens W. Bagner</i>	
Benignes Prostatasyndrom (BPS)	163
<i>Roman Karig</i>	
Kinderurologie	183
<i>Jennifer Kranz, Joachim A. Steffens</i>	
Autorenverzeichnis	191



Harnblasenkarzinom

THOMAS OTTO, JIN YANG, ROMAN KARIG, GUY HUBENS, FRANK VOM DORP,
HERBERT RÜBBEN

- 1 Einleitung ____ 3
- 2 Markersysteme ____ 3
- 3 Oberflächliche Harnblasenkarzinome ____ 4
- 4 Neue Ansätze ____ 5
- 5 **Muskelinvasive Harnblasenkarzinome** ____ 5
 - 5.1 Radikale Zystektomie ____ 5
 - 5.2 Morbidität und Mortalität ____ 6
 - 5.3 Adjuvante Chemotherapie ____ 7
 - 5.4 Neoadjuvante Chemotherapie ____ 7
 - 5.5 Multimodales Konzept zum Harnblasenerhalt ____ 8
- 6 **Innovationen/Technik** ____ 8
- 7 **Metastasierte Harnblasenkarzinome** ____ 8
 - 7.1 Erstlinientherapie ____ 9
 - 7.2 Zweitlinientherapie ____ 11
 - 7.3 Drittlinientherapie ____ 17
 - 7.4 Medikamente in der Prüfung ____ 17
- 8 **Urothelkarzinome des oberen Harntrakts** ____ 18
- 9 **Zusammenfassung: Therapiesequenz zum Harnblasenkarzinom
– UPDATE 2017** ____ 19
- 10 **Literatur** ____ 20



1 Einleitung

Die Empfehlungen basieren auf der S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom aus dem Jahr 2016 sowie den Neuentwicklungen des Jahres 2017.

Die Sterblichkeit am Harnblasenkarzinom hat sich seit 1990 nicht mehr signifikant verbessert (10-Jahres-Überleben 53,5% versus 56,8%) [41]. Grund dafür war das Fehlen effektiver systemtherapeutischer Ansätze für die fortgeschrittene Erkrankung.

Nach wie vor ist Cisplatin/Gemcitabin die Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung.

Aktuelle Studien zu neuen immunonkologischen Substanzen wie Checkpoint-Inhibitoren haben im Zweitlinienansatz zu einem Paradigmenwechsel beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom geführt. Mit Atezolizumab ist im Mai 2016 der erste Checkpoint-Inhibitor zur Zweitlinientherapie von der FDA zugelassen worden. 2017 sind Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab sowie Durvalumab von der FDA unter der gleichen Indikation zugelassen worden. In Europa ist Nivolumab seit Juni 2017 zur Zweitlinientherapie zugelassen, Pembrolizumab seit Ende August 2017.

Auch ist zu erwarten, dass in der erweiterten Erstlinientherapie die Chemotherapie durch immunonkologische Therapieansätze abgelöst werden wird. Für Atezolizumab und Pembrolizumab besteht bereits bei Patienten, denen kein Cisplatin verabreicht werden kann, eine FDA-Zulassung, für Pembrolizumab auch eine EMA-Zulassung. Gleiches wird für Nivolumab erwartet. Damit unterliegt die Systemtherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms erstmals seit 30 Jahren einem grundlegenden Wandel!

2 Markersysteme

Neu ist ein Urintest, basierend auf epigenetischen Biomarkern auf der Grundlage eines Panels von 150 Markern. Auf der Basis von 179 Harnblasenkarzinomen und 20 Kontrollen zeigt sich eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 97% [13]. Das Testsystem hat das Potenzial für eine breite diagnostische Anwendung. Die Bestimmung molekularer Subtypen – ermittelt an *Tissue Microassays* transurethral resezierter Präparate – ermöglicht eine bessere Prognoseabschätzung und zeigt eine Chemotherapieresistenz an [43]. Allerdings bedürfen die Untersuchungen an 223 Präparaten der prospektiven Überprüfung. Es handelt sich bislang ausschließlich um Daten einer Markerstudie der Phase II.

Der UBC-Urintest basiert auf der Detektion von Fragmenten aus Zytokeratin 8 und 18. Eine Untersuchung von Ecke et al. besticht durch eine gute Methodik. Der Vergleich von 22 gesunden Kontrollpatienten mit 23 Patienten mit einem primären *Carcinoma in situ* (CIS), 23 Patienten mit einem Low-Risk-Ta-Tumor sowie 21 Ta/T1-G3-Tumoren

und 20 muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen hat eine Spezifität von 90,9% bei nachstehenden Sensitivitäten: CIS (86,9%), TaG1 (30,4%), T1G2-3 (71,4%) und \geq T2 G3 (60%) [12]. Der UBC-Test ist der Urinzytologie somit nicht überlegen und stellt weder für die Früherkennung noch für die Nachsorge eine sinnvolle Diagnostik dar.

Fazit

Außer der Urinzytologie waren bislang keine verlässlichen Marker in der Vor- oder Nachsorge für Harnblasenkarzinome vorhanden. Neu ist ein Urintest (UroMark), basierend auf 150 genetischen Markern. Vor Routineanwendung sind jedoch weitere aussagekräftige Markerstudien erforderlich, die eine Übertragung in den klinischen Alltag ermöglichen. Die Diagnostik von Fernmetastasen kann durch FDG-PET-CT-Untersuchung im Einzelfall verbessert werden.

PET

Das FDG-PET-CT hat Vorteile gegenüber dem CT in der Diagnostik von Metastasen. Prospektiv sind 41 Patienten evaluiert worden. In 26 von 47 Fällen besteht ein zusätzlicher Informationsgewinn durch das PET. Zudem hat das Verfahren die spätere therapeutische Entscheidung maßgeblich beeinflusst [19]. Die Detektion von kleinen Lymphknotenmetastasen (*cut off* 8 mm) bleibt hingegen unsicher. Auf der Basis von 70 Patienten ist die Sensitivität mit 54% versus 46% nicht signifikant verbessert [36].

3 Oberflächliche Harnblasenkarzinome

Standardtherapie ist die transurethrale Harnblasentumorresektion (TUR-B). Die transurethrale En-bloc-Hydrodissektion (TUEB) ist im randomisierten Vergleich zur TUR-B an 115 Patienten verglichen worden. Dabei zeigt sich für die neue Methode eine höhere R0-Rate mit 30/56 versus 5/59 Patienten. Bei der kleinen Fallzahl fällt auf, dass die Rate an T1-Patienten mit $n=17$ versus $n=6$ Patienten signifikant höher in der Kontrollgruppe war. Erstaunlich ist auch die Rate fehlender Muskulatur im Histologiepräparat bei 23%–33% der Patienten. Der Nachweis von Detrusormuskulatur muss gefordert sein, da nur so ein Bezug/eine Infiltration der Harnblasenmuskulatur bewertet werden kann [16].

Adjuvante Instillationstherapie Ta/T1/TIS

Im Rahmen einer verblindeten Phase-III-Studie ist die intravesikale Instillation von Gemcitabin versus Kochsalzlösung an 406 Patienten randomisiert geprüft worden. Hier hat Gemcitabin eine 34%ige Reduktion des lokalen Rezidivrisikos bewirkt ($p=0,01$) [29]. Die Dosis des BCG kann halbiert werden; Im Rahmen einer randomisierten Studie an 160 Patienten ist die Standarddosis BCG (80 mg) mit einer Niedrigdosis (40 mg) verglichen worden. Bei Patienten mit *Carcinoma in situ* oder persistierendem Tumor ist die komplette Remissionsrate mit 85% versus 79% nicht signifikant verschieden ($p=0,119$), bei allerdings signifikant weniger Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität [57].

4 Neue Ansätze

Die intravesikale Radioimmuntherapie des BCG-refraktären CIS ist über ein Radionuklid (^{213}Bi) gekoppelt an monoklonale EGFR-Antikörper bei 9 Patienten durchgeführt worden. Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten und 3 von 9 Patienten erzielten eine CR [2]. Interessant ist die Beobachtung von Patienten mit Harnblasenkarzinom und unabhängig davon durchgeführter Androgenentzugstherapie (ADT). Der retrospektive Vergleich zeigt eine geringere Rezidivrate (12,5% versus 30,1%) [48].

Fluoreszenzdiagnostik

Im Rahmen einer nicht randomisierten Phase-IIb-Studie ist der Fluoreszenzfarbstoff Hypericin (HYP) in die Harnblase instilliert worden. Die Diagnostik erfolgte bei 227 Patienten mit Ta/1-Harnblasentumor. Im nicht randomisierten Vergleich zur Weißlichtzystoskopie ist die Sensitivität um 17,8% von 78,1% auf 95,9% gesteigert worden. Die Detektionsrate von einem *Carcinoma in situ* ist gar von 10% auf 45% gestiegen [50].

Unklar bleibt bei der Untersuchung, wie erfahren der jeweilige Diagnostiker ist. Zudem erstaunt die Rate von 45% CIS-Patienten. Dies ist in einem Kollektiv von Patienten mit oberflächlichem Harnblasentumor nicht zu erwarten. Zudem ist das enge Zeitfenster von 30 Minuten zwischen Instillation und Zystoskopie im operativen Alltag problematisch.

Fazit

Die transurethrale Resektion erfolgt bei Tumoren <1 cm in einem Partikel. Größere Tumoren werden fraktioniert reseziert. Bei Primärtumorresektion ist der Nachweis von Detrusormuskulatur obligat. Die Erfahrung des Operateurs ist entscheidend. Eine Fluoreszenz-gestützte Diagnostik ist fakultativ. Obligat ist die transurethrale Nachresektion von T1- und/oder G3-Tumoren, falls nicht die Indikation zur primären Zystektomie getroffen worden ist. Die einmalige Frühinstillation für Patienten mit Low-Risk-Tumoren nach TUR ist ausreichend.

5 Muskelinvasive Harnblasenkarzinome

5.1 Radikale Zystektomie

Standardtherapie ist die radikale Zystektomie. Die Lymphadenektomie ist auf die *Fossa obturatoria* (= Standard) begrenzt. Im randomisierten Vergleich zwischen limitierter und extendierter Lymphadenektomie besteht für Patienten mit extendierter Lymphadenektomie weder ein signifikanter Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) noch beim Gesamtüberleben [20]. Allerdings haben 49,6% der Patienten aus der Studie einen nicht muskelinvasiven T1Tumor. Der hohe Anteil prognostisch günstiger Patienten schränkt die Negativaussage zur Begrenzung der Lymphadenektomie ein. Die US-amerikanische Arbeitsgruppe der SWOG hat deshalb die Frage der extendierten Lymphadenektomie an 620 Patienten randomisiert untersucht. Die Rekrutierung ist abgeschlossen, die Ergebnisse stehen aus.

Die Wahl der Harnableitung wird durch das Alter, die vorhandenen Komorbiditäten und den Wunsch des Patienten bestimmt. Entscheidend ist die Erfahrung des Operateurs, was Vergleiche von verschiedenen Operationstechniken zwischen unterschiedlichen Opera-

teuren deutlich erschwert. Patienten mit Neoblase bewerten die körperliche Unversehrtheit positiv. Patienten mit einem Conduit haben Vorteile im Hinblick auf den ungewollten Urinverlust. Unabhängig von der Wahl der Harnableitung ist die Einschränkung der Sexualität [25].

5.2 Morbidität und Mortalität

Auf der Basis einer Analyse von 1163 jungen Patienten nach radikaler Zystektomie sind 21% der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Operation erneut stationär behandelt worden. Infektionen und operativ bedingte Komplikationen stehen hier im Vordergrund. Patienten mit kontinenter Harnableitung (Ileumneoblase) haben ein höheres Risiko [26]. Entscheidend ist die Infrastruktur eines Krankenhauses. Häuser der Maximal- und Schwerpunktversorgung haben eine signifikant niedrigere 90-Tages-Mortalität (4,1% versus 12,8%) im Vergleich zu Häusern der Grund- und Regelversorgung. Ursache ist hier nicht die Expertise des Operateurs, die in Deutschland in nahezu allen Häusern gewährleistet ist. Es sind die hochqualifizierten organisatorischen Begleiteinrichtungen, die ein optimales Komplikationsmanagement gewährleisten [30].

Im Rahmen einer großen Registerstudie an 3263 zystektomierten Patienten ist mit dem Auftreten einer tiefen Venenthrombose bei 6,7% der Patienten zu rechnen. Zeitlich gehäuft trifft die Diagnose einer tiefen Bein-/Beckenvenenthrombose am 20. postoperativen Tag zu. Ohne negativen Einfluss ist hierbei eine systemische Chemotherapie [56].

Im Rahmen einer großen Kohortenuntersuchung an 932 konsekutiv zystektomierten Patienten sind mortalitätsrelevante Faktoren ermittelt worden. Unabhängige negative Prognosefaktoren sind [15]

- Alter ($p < 0,0001$),
- Angina pectoris ($p = 0,003$),
- chronisch-obstruktive Lungenerkrankung ($p = 0,048$),
- Diabetes mellitus ($p = 0,046$),
- Raucher ($p < 0,0119$) und
- schlechter ASA-Score ($p = 0,0004$).

Unter Zugrundelegung dieser Faktoren beträgt die 10-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit vom Vorliegen der Prognosefaktoren 5%–50%. Die Einschätzung einer vorbestehenden Gebrechlichkeit eines Patienten spielt in der präoperativen Risikoeinschätzung eine große Rolle. Hier ist ein sehr zeitaufwendiger Score entwickelt worden (*Trauma Specific Frailty Index*, TSFI). Die Arbeitsgruppe um Najafi aus Houston hat ein simples System entwickelt, das mit dem TSFI korreliert. Dazu wird über 20 Sekunden geprüft, ob der Patient seinen Arm extended halten kann. Im Rahmen einer Analyse an 101 Patienten zeigt der 20Sekunden-Elevationstest vergleichbare Ergebnisse und ist ein verlässlicher wie einfacher klinischer Marker für die Einschätzung der Gebrechlichkeit [52].

Interessant ist die Beobachtung zu einer großen europäischen Registerstudie nach laparoskopischer Zystektomie bei 800 Patienten und

Nierenzellkarzinom

THOMAS OTTO, MARCUS SCHENCK, HOLGER GERULLIS, ALBERT RAMON,
JEAN-PIERRE TIMMERMANS, PETER PONSAAERTS

- 1 Gesamtüberleben ____ 27
- 2 Risikofaktoren ____ 27
- 3 Markersysteme ____ 27
- 4 Lokaltherapie ____ 27
- 5 **Metastasiertes Nierenzellkarzinom** ____ 29
 - 5.1 Neoadjuvante Therapieansätze ____ 31
 - 5.2 Adjuvante Therapieansätze ____ 31
- 6 **Erstlinientherapie, M1** ____ 33
- 7 **Zweitlinientherapie, M1** ____ 34
- 8 **Sequenztherapie** ____ 38
- 9 **Neue Therapieansätze** ____ 40
- 10 **Zusammenfassung** ____ 40
- 11 **Therapiesequenz zum Nierenzellkarzinom
– UPDATE 2017** ____ 41
- 12 **Literatur** ____ 41



1 Gesamtüberleben

In einer Analyse aus 195 Ländern ist die Sterblichkeit am Nierenzellkarzinom im Zeitraum von 2005 bis 2015 im Wesentlichen unverändert. Die altersadjustierte Mortalitätsrate beträgt unverändert 2,1/100 000. Ausgehend von den Absolutzahlen findet sich ein Rückgang an tumorbedingt verstorbenen Patienten von n=32 000 [19].

2 Risikofaktoren

Gemäß einer Untersuchung an 2942 Patienten mit komplizierten Zysten (Bosniak-Klassifikation) können solche Patienten radiologisch einer Verlaufsbeobachtung im Sinne einer *Active Surveillance* unterzogen werden. Sollten sich hier radiologische Veränderungen zeigen, so ist eine frühe operative Resektion sinnvoll [59].

Ein hoher Spiegel an HGF im Blutplasma signalisiert eine ungünstige Prognose und ein verkürztes Überleben. Ein Ergebnis aus der randomisierten Erstlinienstudie zum metastasierten Nierenzellkarzinom mit Bevacizumab + IFN- α versus IFN- α [20].

3 Markersysteme

Besonders für papilläre Nierenzellkarzinome zeichnet sich eine geänderte Klassifikation ab [29]. Unabhängig davon ändert sich in weiten Teilen die WHO-Klassifikation zur histopathologischen Tumorklassifikation. Das Fuhrmann-Grading entfällt. Dafür erfolgt anhand der Kernpolymorphie ein ISUP-Grading von 1–4. Neue histopathologische Entitäten finden Eingang in die Klassifikation – wie das tubulozystische Nierenzellkarzinom und das klarzellige, papilläre Nierenzellkarzinom und das SDH-Mangel-Nierenzellkarzinom. Die Kriterien zur Bewertung papillärer Adenome werden genauer gefasst [33].

4 Lokaltherapie

Die operative Entfernung ist die einzige kurative Therapieoption. Im prospektiven Vergleich zur *Active Surveillance* besteht auf der Basis von 615 rekrutierten Patienten ein signifikanter Vorteil im medianen Gesamtüberleben (OS, 93% versus 80%) sowie im progressionsfreien Überleben (PFS, 76% versus 48%) [1]. Wann immer sinnvoll, sollte eine organerhaltende Tumorresektion angestrebt werden. Dies trifft vornehmlich auf T1-Tumoren zu. Sollte sich in der endgültigen Histopathologie nach organerhaltendem Vorgehen ein pT3-Tumor finden, so verschlechtert sich die Prognose im Vergleich zur Tumornephrektomie nicht ($p=0,3$) [3]. Im Rahmen der bislang größten multizentrischen Untersuchung ist an 1783 Patienten der Frage nachgegangen worden, ob die Tumornephrektomie im Vergleich zum organerhaltenden Verfahren

zu einer erhöhten allgemeinen Sterblichkeit führt. Im Rahmen des 10-Jahres-Gesamtüberlebens besteht zwischen Tumornephrektomie und organerhaltendem Vorgehen kein signifikanter Unterschied (90% versus 88%, $p=0,6$). Die Subgruppenbetrachtung von Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten zeigt Vorteile für den Organerhalt [27].

Betrachtet man die Behandlungsrealität, so wird die Mehrzahl der Patienten mit T1-Tumoren nach wie vor mittels Organentfernung (radikale Tumornephrektomie) behandelt (61% bei $n=768$ Patienten). Ursache dafür ist möglicherweise der minimalinvasive Zugangsweg bei 90% der nephrektomierten Patienten [25]. Es ist bekannt, dass die laparoskopische Nierenteilresektion einen hohen Schwierigkeitsgrad aufweist.

Der retrospektive Vergleich der laparoskopischen partiellen Nephrektomie (LPN) mit dem robotergestützten Verfahren (RAPN) zeigt vergleichbare Resultate. Auffällig und problematisch sind in dem Zusammenhang die langen Warmischämiezeiten von 22,3 min (LPN) und 20,5 min (RAPN) (Tab. 1) [61].

Eine besondere Herausforderung stellen Nierentumoren dar mit einem Cavathrombus bis zum Zwerchfell. Hier kann bei der Mehrzahl der Patienten durch Lebermobilisation auf eine Sternotomie verzichtet werden. Derartige Eingriffe setzen jedoch eine große Expertise und ein interdisziplinäres Vorgehen voraus [58].

Fokale Therapien stellen bislang experimentelle Therapieansätze dar. Eine Sonderform der fokalen Therapie ist die Radiotherapie mittels Photonen. Da hier nur kleine, begrenzte Tumoren mittels einer oder weniger (1 bis maximal 5) Therapiesitzungen behandelt werden, wird die Methode auch als virtuelles Messer oder *Cyberknife* bezeichnet. Bei einer Gruppe hochselektionierter Patienten ($n=40$), meist mit Restniere und drohender Dialysepflichtigkeit, erfolgte bei einer Nachsorgezeit von 28 Monaten die Photonentherapie kleiner Tumoren. 19 von 40 Patienten hatten eine bildgebend partielle Remission nach Therapie (A Muacevic, persönliche Mitteilung, UroForum 3/2017).

Neben der fehlenden Aussagekraft dieser Therapie im gewählten Behandlungsdesign bleibt die Frage der Therapienotwendigkeit derartiger Tumoren und die Frage des Therapieprinzips mit Photonen bei bekannt strahlentherapierefraktären Tumoren.

Fazit

T1-Karzinome werden in der Regel organerhaltend operiert. Bei größeren Tumoren ist die Entfernung des kompletten Organs (Nephrektomie) Standard.

Tabelle 1. US-amerikanische Behandlungsrealität zur Therapie von T1-Nierenzellkarzinomen (RCC, N0, M0; $n=768$; Lokalthherapie). Adaptiert nach [25, 61].

Verfahren	Anzahl
Nephrektomie	61%
Organerhalt	39%
Laparoskopie: 90% Nephrektomie, 20,5 min Warmischämie	

5 Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Empfohlen wird die zytoreduktive Tumornephrektomie vor Einleitung einer Systemtherapie. Die zugrunde liegende Datenlage ist schwach (EBM Level 2–3). Auf der Basis von 294 Patienten sind die postoperativen Komplikationen und die Verzögerung des Beginns einer Systemtherapie ermittelt worden. Bei 35 von 294 Patienten sind Komplikationen eingetreten, und bei insgesamt 61% der Patienten hat sich die zeitliche Planung der Systemtherapie verzögert [21]. Auf der Basis des SEER-Registers zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die nephrektomierten Patienten (medianes OS 22 Monate versus 5 Monate) [57]. Für das Register gilt einschränkend, dass die nicht operierten Patienten einer Negativselektion entsprechen. Entscheidet man sich zur zytoreduktiven Operation, so profitieren die Patienten von einer zusätzlichen Lymphknotendissektion definitiv nicht [22].

Metastasen Chirurgie

Die Ergebnisse der *Mayo Clinic* legen eine konsequente und radikale Durchführung der Entfernung aller Metastasen nahe. Basierend auf einer Metaanalyse aus 8 Registerstudien (n=2267 Patienten) beträgt das mediane Gesamtüberleben (OS) nach chirurgisch erzielter Komplettremission (CR) 142 Monate versus 27 Monate nach inkompletter Metastasen Chirurgie. Damit kann die Sterblichkeit an der Erkrankung zu nahezu jedem Zeitpunkt der Verlaufsbeobachtung um die Hälfte reduziert werden [64]. Auch wird die Gesamtmortalität signifikant reduziert: HR 2,37, $p < 0,001$.

Nicht berücksichtigt wird der Selektionsbias im Rahmen dieser Registerarbeit. Im Vordergrund stehen somit Prognosefaktoren. So ist die Überlebensrate für Patienten mit metachronen solitären Metastasen besser als bei multiplem synchronen Befall. Selbst bei Hirnmetastasen zeigen sich unter den günstigen Prognosefaktoren Überlebenszeiten von zum Teil über 2 Jahren. Vorteile der operativen Resektion von Hirnmetastasen gegenüber der Radiochemotherapie bestehen in der unmittelbaren Besserung neurologischer Ausfälle, die durch Tumorkompression hervorgerufen werden [49]. Bestätigt wird die Hypothese durch die französische Registerstudie an 162 Patienten mit Hirnmetastasen. Bei einem mittleren Gesamtüberleben von 12 Monaten sind unabhängige negative Prognosefaktoren eine synchrone Metastasierung, neurologische Symptome und eine fehlende Operabilität [23].

Fazit

Die Entfernung des Primärtumors ist bei selektionierten Patienten und metastasierter Erkrankung von Vorteil. Lokalrezidive und solitäre Metastasen sollten operativ entfernt werden.

Immunonkologie

Mit Einführung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben sich die Therapieoptionen für den Zweitlinienbereich aktuell erweitert; ein verändertes Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu Target-orientierten Therapiekonzepten muss beachtet werden. Auftreten können Kolitis,

Hepatitis, Gelenkaffektionen und in seltenen Fällen eine Hypophysitis. Hier hat sich eine pragmatische Vorgehensweise etabliert. Grad-1/2-Nebenwirkungen werden symptomatisch ohne Therapieunterbrechung behandelt. Grad-3/4-Nebenwirkungen führen zur Unterbrechung oder Abbruch der Therapie. Eine systemische Steroidgabe wird zur Therapie der Nebenwirkungen empfohlen. Zur antiinflammatorischen Therapie dienen Budesonid (topisch), Infliximab, Tacrolimus oder Mycophenolat [42]. Unabhängig von den klinischen Erfahrungen sind weitere grundlagenorientierte Untersuchungen erforderlich, die auf das Verständnis von Autoimmunreaktionen, chronischen Infektionen und der Tumorentstehung gerichtet sind. Wir stehen bei der biochemischen wie molekularen Untersuchung von Schlüsselprozessen wie dem *PD-1 Checkpoint Pathway* erst am Beginn einer Entwicklung [2].

Targeted Therapy

Für die Erstlinientherapie zugelassene Medikamente sind: Sunitinib, Pazopanib, Temezirolimus sowie die Kombination von Bevacizumab und IFN-alpha. Sorafenib hat bedingt durch den Wegfall einer Zytokintherapie ebenfalls einen quasi Erstlinien-Zulassungsstatus.

Wertet man die zugrunde liegenden randomisierten Zulassungsstudien unter dem Zielkriterium Lebensverlängerung aus, so haben die Substanzen Sunitinib, Sorafenib und Temezirolimus signifikante Vorteile. Für Pazopanib sind Vorteile in der Lebensqualität der Patienten belegt (Tab. 2).

Zytokintherapie

Die Zytokintherapie wird nur noch in Form einer hochdosierten IL-2-Therapie (HD-IL-2) in wenigen Zentren praktiziert. 35 von 391 Patienten (9%) hatten eine CR. Bei dieser Patientengruppe bestand ein medianes Gesamtüberleben von 156,7 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 113,8 Monaten [50]. In einer monozentrischen, prospektiven Verlaufsbeobachtung zur Erstlinien-HD-IL-2-Therapie bei 106 Patienten mit günstigen Prognosekriterien bestand eine Remissionsrate von 48,1% sowie eine Rate an kompletten Remissionen (CR) von 21,6%. Das mediane Gesamtüberleben betrug 49,4 Monate (Tab. 2) [8].

Tabelle 2. Hochdosierte IL-2-Therapie metastasierter Nierenzellkarzinome (RCC, M1 Erstlinie HD-IL-2). Adaptiert nach [8, 9].

n	Überleben
196	3-Jahres-Überleben 65%
106	Medianes Gesamtüberleben 49,4 Monate

5.1 Neoadjuvante Therapieansätze

In einer gepoolten Analyse aus insgesamt drei Studien sind 224 Patienten mit Sunitinib (54%) oder Pazopanib (46%) vor zytoreduktiver Therapie bei metastasierter Erkrankung behandelt worden. Um 14% hat der Tumor an Größe abgenommen. Das Gesamtüberleben betrug 13 Monate. Es bestand zwischen den Tyrosinkinase-Inhibitoren kein signifikanter Unterschied im Ansprechen, im Verlauf und der operativen Komplikationsrate [63]. Die fehlende Randomisation sowie ein fehlender Kontrollarm lassen keine Empfehlung zur neoadjuvanten Anwendung von Tyrosinkinase-Inhibitoren zu.

5.2 Adjuvante Therapieansätze

Im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie sind bei 1943 Patienten nach operativer Resektion von Hochrisikotumoren (T3/4/N+) Sorafenib, Sunitinib und Placebo miteinander verglichen worden. 1322 Patienten wurden in die Analyse eingebracht. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sind nach der normal dosierten Anfangsdosis reduziert und anschließend individuell höher dosiert worden. Im Median erhielten die Patienten 8 Zyklen TKI und 9 Zyklen Placebo. Im Rahmen der dreiarmligen Studie zeigte sich für Sunitinib, Sorafenib und Placebo ein medianes krankheitsfreies Überleben von 5,8 versus 6,1 versus 6,6 Jahren. Bezogen auf einen 5-Jahres-Zeitraum waren 53,8% versus 52,8% versus 55,8% der Patienten krankheitsfrei. Das OS betrug ermittelt nach 5 Jahren 76,9% versus 80,7% versus 78,7%.

Keiner dieser Unterschiede war statistisch oder klinisch von Relevanz. Wohl war die Rate an Nebenwirkungen in den beiden TKI-Armen signifikant erhöht. Patienten unter Sorafenib entwickeln im Vergleich zur Sunitinib-Gruppe häufiger Hand-Fuß-Syndrome (33% versus 15%). Unter Sunitinib-Therapie kommt es hingegen häufiger zu Fatigue (18% versus 7%). Die Therapieabbruchrate ist in den beiden Therapiearmen durch die Dosisitrierung von 26% auf 14% gesenkt worden. 1 Patient ist unter Sorafenib, 4 Patienten sind unter Sunitinib therapiebedingt verstorben (Tab. 3) [24].

Tabelle 3. Negativstudie zur adjuvanten Therapie des Nierenzellkarzinoms (RCC, pT3/4/N+, adjuvant postoperativ, Sunitinib versus Sorafenib versus Placebo). Adaptiert nach [24].

Substanz	n	5-Jahres-Gesamtüberleben (%)	Krankheitsfreies Überleben (Jahre)
Sunitinib	647	53,8	5,8
Sorafenib	649	52,8	6,1
Placebo	647	55,8	6,6

Rezidivbildung verläuft unabhängig von der Angiogenese, QoL besser unter Placebo

Damit ist das Studienziel verfehlt und Sunitinib sowie Sorafenib sind für den adjuvanten Ansatz nachweislich nicht indiziert. Vielmehr wird postuliert, dass die Biologie im Rahmen der Tumorrezidivbildung unabhängig von der Angiogenese verläuft [24].

Betrachtet man das Patientenkollektiv, so finden sich nur 5% Schwarze in der Studie. Die Subgruppe könnte allerdings von einer Sunitinib-Therapie profitieren, ohne dass bei der geringen Anzahl schwarzer Patienten ein Signifikanzniveau erreicht wird. Die Zahlen machen deutlich, wie unterschiedlich der USamerikanische Zugang zum Gesundheitssystem gehandhabt wird.

In einer parallel dazu geführten Phase-III-Studie ist Sunitinib im gleichen Ansatz gegen Placebo geprüft worden. Die Studie erfolgte doppelblind und Placebo-kontrolliert. 309 Patienten hatten Sunitinib und 306 Patienten Placebo erhalten. Das krankheitsfreie Intervall war signifikant günstiger unter Sunitinib (6,8 versus 5,8 Jahre, $p=0,03$). Die Nebenwirkungsrate war signifikant zuungunsten der Sunitinib-Gruppe (Grad-3/4-Nebenwirkungen 60,5% versus 19,4%). Dementsprechend war die Rate an Dosisreduzierungen (34,2% versus 2%) und an Therapieabbrüchen/Unterbrechungen (46,4% versus 13,2%) signifikant größer [47]. Nach 5 Jahren lebten 196 Patienten in der Sunitinib-Gruppe und 197 Patienten in der Placebo-Gruppe. Obgleich der Median noch nicht erreicht war, wird hier kein Unterschied zu erwarten sein. Damit bestätigt die STRAC-Studie das negative Resultat der Vorläuferuntersuchung. Ein Positivresultat aus der Studie ist die Validierung eines auf 16 Genen bestehenden *Gene Arrays*. Hier lässt sich das Progressionsrisiko vorhersagen. Der positive prädiktive Wert ist dabei unabhängig von der Therapie (Sunitinib/Placebo) [16].

Die Ergebnisse zum Effekt der adjuvanten Pazopanib-Therapie sind auf dem diesjährigen ASCO demonstriert worden. Einschlusskriterium war eine chirurgische komplette Remission bei lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (pT2 G3/pT3). 769 Patienten sind adjuvant mit Pazopanib und weitere 769 Patienten mittels Placebo behandelt worden. Das krankheitsfreie Überleben ermittelt 3 und 5 Jahre nach Therapie unterschied sich statistisch nicht. Nach 5 Jahren waren 58% in der Pazopanib-Gruppe und 54% in der Placebo-Gruppe krankheitsfrei. Berücksichtigt man die Subgruppe der Patienten, die eine Dosis von 800 mg (statt 600 mg) erhalten hatten, so zeigte sich hier ein Trend zugunsten der höher dosierten Therapie mit Pazopanib (DFS 61%, $n=198$ versus 48%, $n=205$) [34]. Gleiches trifft auf die Korrelation zu möglichst hohen Wirkspiegeln an Pazopanib zu [52].

Bislang führen alle Studien zu dem Schluss, dass kein Nutzen einer Sunitinib-, Pazopanib- oder Sorafenib-Therapie für die adjuvante Indikation besteht.

6 Erstlinientherapie, M1

Atezolizumab ist randomisiert gegen Sunitinib sowie die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab an 305 Patienten geprüft worden. Hauptzielkriterium war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS). Hier wies die Kombination ein signifikant verlängertes PFS von 11,7 Monaten versus 8,4 Monaten (Sunitinib) und 6,1 Monaten (Atezolizumab) auf. Patienten mit PDL1-Überexpression hatten in der Kombinationstherapie ein mit 14,7 Monaten verlängertes medianes PFS. Die Rate an Grad-3/4-Nebenwirkungen war in der Kombinationsgruppe im Vergleich zur Monotherapie mit Atezolizumab signifikant vermehrt (40% versus 16%). Die meisten Nebenwirkungen wurden in der Sunitinib-Gruppe beobachtet (57%) [31]. Die Studie belegt den aktuellen Trend zu möglichen Kombinationstherapien (Checkpoint-Inhibitor plus andere zugelassene Substanz).

Am 23.6.2017 hat die CHMP/EMA eine positive Empfehlung für Tivozanib in der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ausgesprochen. Die Empfehlung basiert auf der von Motzer 2013 publizierten randomisierten Phase-III-Studie von Tivozanib versus Sorafenib [39]. Hier wurde das in Studien bisher längste PFS nachgewiesen. Tivozanib zeigt sich hier dem Sorafenib um 2,8 Monate überlegen. Auch besteht ein besseres Nebenwirkungsprofil für die mit Tivozanib behandelten Patienten (–29% Grad-3/4-Nebenwirkungen). Das Gesamtüberleben unterscheidet sich hingegen im Vergleich zu Sorafenib nicht.

Tabelle 4 fasst die Kernaussagen zu allen für die Erstlinientherapie zugelassenen Medikamenten zusammen.

Tabelle 4. Kernaussagen randomisierter Studien zur Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms (RCC, M1). Quellen sind jeweils die Zulassungsstudien der genannten Substanzen.

Therapie	Remission (%)	Progressionsfreies Überleben (Monate)	Überleben (Monate)	Klinische Toxizität (%)
Bevacizumab + IFN versus IFN [15]	+18,2	+4,9	+2,3	+20
Pazopanib versus Placebo [51]	+27,0	+5,0	(+2,4)	+10
Sunitinib versus IFN [35]	+25,0	+5,9	+6,4	+16
Temsirolimus** versus IFN versus Temsirolimus + IFN [26]	+3,8	+2,4	+3,6	–15
Sorafenib* versus Placebo [14]	+8,0	+2,7	+3,4	+12
Tivozantinib versus Sorafenib [39]	–	+2,8	–0,5	–29

* nach heute obsoleter Interferon-Vorbehandlung – deshalb de facto eine Erstlinien-Zulassung

** Unterschiede beziehen sich auf den Vergleich von Temsirolimus versus IFN

7 Zweitlinientherapie, M1

Zugelassene Standardtherapeutika in der Zweitlinientherapie sind **Sorafenib** (de facto aber mit Erstlinien-Zulassung, weil geforderte Interferon-Vorbehandlung obsolet ist), **Everolimus**, **Axitinib**, **Cabozantinib**, **Lenvatinib** und **Nivolumab** (Tab. 7). Die Studienergebnisse für Cabozantinib sind im Vergleich zu Everolimus sehr positiv. Im Rahmen der ASCO-Auswertung findet sich ein signifikanter Überlebensvorteil. Somit hat Cabozantinib durch die FDA und EMA eine Zweitlinien-Zulassung erhalten [56]. Berücksichtigt man das Gesamtüberleben, so haben sich im Rahmen randomisierter Studien nachfolgende Substanzen als signifikant überlegen erwiesen:

- Sorafenib,
- Nivolumab,
- Cabozantinib,
- Lenvatinib plus Everolimus.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Vergleichsarms müssen die Daten für Sorafenib relativiert werden. Hier ist Sorafenib mit dem Erstlinientherapeutikum Temsirolimus im Zweitlinien-Ansatz verglichen. Die Bedeutung für Everolimus wird in Zukunft nur noch in der Kombination mit Lenvatinib liegen. Auch hat die Bedeutung von Axitinib bei fehlendem Einfluss auf das Gesamtüberleben abgenommen. Zu eindeutig sind die Vorteile von Nivolumab und von Cabozantinib im jeweiligen randomisierten Vergleich mit Everolimus.

Everolimus war bislang Standard in der Zweitlinientherapie. Basis war die RECORD-4-Studie, in der Everolimus als Zweitlinientherapie bei Progress nach TKI oder Bevacizumab bei 138 Patienten geprüft worden ist. Die abschließende Auswertung der RECORD-4-Studie zeigt ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,4 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 23,8 Monaten. Bei 56% der Patienten traten Grad-3/4-Nebenwirkungen auf [10]. Aktuelle Studien belegen jedoch ein signifikant verbessertes Ansprechen und Überleben unter Cabozantinib gegenüber Everolimus (RR, PFS) und Nivolumab gegenüber Everolimus (RR, OS) [46].

Axitinib (n=361) ist in einer Phase-III-Studie mit Sorafenib (n=362) randomisiert verglichen worden [48]. Das mediane Gesamtüberleben war mit 20,1 versus 19,2 Monaten nicht signifikant verschieden (p=0,3744). Hingegen war das PFS signifikant verlängert, was Axitinib zum Zweitlinien-TKI gemacht hat. Beobachtete Nebenwirkungen im Axitinib-Arm waren Diarrhö, Hypertension und Fatigue [28]. Prognostisch günstig war eine möglichst lange Vorbehandlung mit Sunitinib (>9 Monate, 6,3 versus 4,6 Monate). Des Weiteren hatten Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung eine signifikante PFS-Verlängerung (12,0 Monate versus 6,6 Monate) unter Axitinib. Das Gesamtüberleben war jedoch für die Zytokin-Subgruppe mit 29,4 versus 27,8 Monaten nicht signifikant verschieden. Es fehlt der Vergleich zu Nivolumab und Ca-

bozantinib. Die Bedeutung von Axitinib hat vor dem Hintergrund der neuen Substanzen in der Zweitliniensequenz bereits aktuell abgenommen.

Im Rahmen einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie ist die Dosititrirung von Axitinib gegen Placebo geprüft worden. Das mediane Gesamtüberleben (OS) war für die mit Axitinib behandelten Patienten signifikant verlängert (42,7 Monate versus 30,4 Monate) [55]. Die Studie ist ein möglicher Ansatz zur Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Dosisintensivierung.

Cabozantinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor, der gegen VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*), MET und AXL gerichtet ist. Im Rahmen einer Phase-III-Studie ist Cabozantinib (60 mg/Tag) mit Everolimus (10 mg/Tag) nach Progress und VEGFR-Therapie verglichen worden [18]. 658 Patienten sind randomisiert worden. 330 Patienten haben Cabozantinib erhalten. Das mediane PFS lag bei 7,4 versus 3,8 Monaten ($p < 0,001$) zugunsten von Cabozantinib. Die objektive Remissionsrate war ebenfalls signifikant größer im Cabozantinib-Arm (21% versus 5%, $p < 0,001$). Bedingt durch Nebenwirkungen (Grad 3/4 68% unter Cabozantinib versus 58% unter Everolimus) war die Rate an Dosisreduktionen in der Cabozantinib-Gruppe ungünstiger (60% versus 25%).

Das Gesamtüberleben war in der Cabozantinib-Gruppe signifikant verlängert (21,4 Monate versus 16,5 Monate, $p = 0,0003$); nach 18 Monaten lebten in der Cabozantinib-Gruppe 58% versus 47% in der Everolimus-Gruppe. Der Vorteil blieb über alle Subgruppen bestehen (Tab. 5) [6]. Eine Zulassung ist auf der Basis der überzeugenden Studienergebnisse auch in Europa erfolgt.

Interessant sind die Subgruppenanalysen zur Vorbehandlung mit Sunitinib ($n = 267$) oder Pazopanib ($n = 171$). Auch hier bestanden Vorteile im Rahmen des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) für die mit Cabozantinib behandelten Patienten (Sunitinib 9,1 versus 3,7 Monate, Pazopanib 7,4 versus 5,1 Monate) [45]. Gleiches traf für Patienten mit Knochenmetastasen zu (medianes PFS 7,4 versus 2,9 Monate) [7, 18].

Tabelle 5. Studiensynopsis zur Zweitlinientherapie mit Cabozantinib (RCC, M1, Zweitlinientherapie). Adaptiert nach [6].

Therapiearm	n	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Objektive Remission (OR)	Gesamtüberleben (OS)
Cabozantinib	330	7,4 Monate	21%	21,4 Monate
		<0,001	<0,001	0,0003
Everolimus	328	3,8 Monate	5%	16,5 Monate

PFS progressionsfreies Überleben, OR objektive Remission, OS Gesamtüberleben

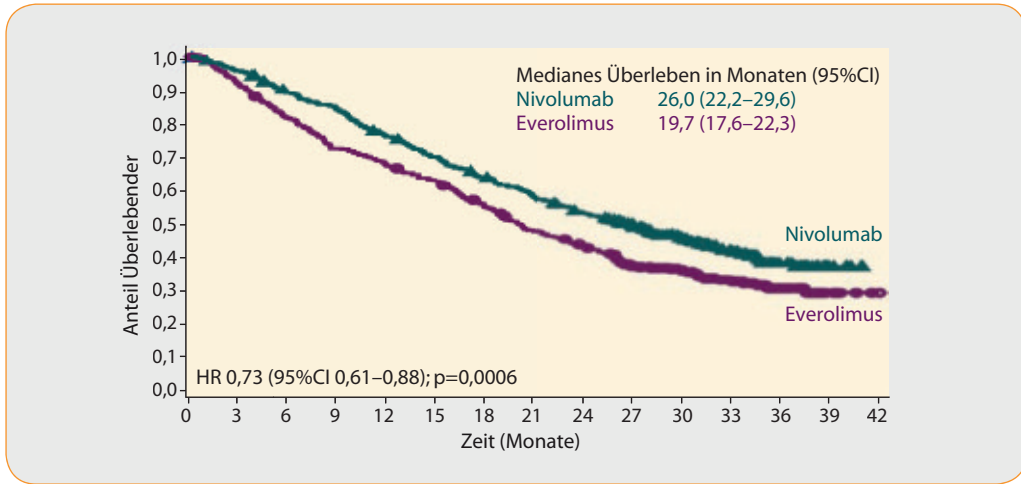


Abbildung 1. Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms mit Nivolumab versus Everolimus: Gesamtüberleben. Adaptiert nach [40].

Patienten mit vorausgegangener Tumornephrektomie profitierten im Hinblick auf alle Zielparame-ter. Dies traf auf die Patienten beider Behandlungsarme zu, wobei auch hier wieder Cabozantinib (OS 22 versus 17,2 Monate) dem Kontrollarm (Everolimus, OS 16,3 versus 12,5 Monate) überlegen war [53].

Damit ist Cabozantinib die einzige Monosubstanz, die bei allen drei Endpunkten (OS, PFS, ORR) dem Kontrollarm signifikant überlegen ist. Eine Korrelation zum Alter der Patienten besteht nicht [13]. Auch ist Cabozantinib der einzige TKIVertreter, der den immunonkologi-schen Ansätzen ebenbürtig ist.

Nivolumab ist ein Anti-PD-1-Antikörper. In einer randomisierten Phase-III-Studie ist Nivolumab im Zweitlinienansatz mit Everolimus verglichen worden. Im Rahmen einer 1:1-Randomisierung wurden 821 Patienten rekrutiert. 406 Patienten haben Nivolumab erhalten. Das me-diane Gesamtüberleben war signifikant verlängert für die mit Nivolu-mab behandelten Patienten (25 versus 19,6 Monate, $p=0,002$, HR 0,73; Abb. 1). Die objektive Remissionsrate war mit 25% versus 5% ebenfalls signifikant erhöht ($p<0,001$). Patienten mit objektiver Remission hatten ein besseres 18-Monats-Überleben (89% versus 50%) [40].

Allerdings unterschied sich das PFS unter einer immunonkologi-schen Behandlung nicht (4,6 versus 4,4 Monate, $p=0,11$) (Tab. 6). Auf-fallend bei der Betrachtung der Überlebenskurven ist der zeitlich frühe Behandlungseffekt, der im Verlauf der weiteren Nachbeobachtung un-verändert stabil blieb. Keine Bedeutung hatte im Rahmen dieser Studie die PD-L1-Expression. Es fehlt somit ein verlässlicher Biomarker. Es überrascht auch die gute Verträglichkeit von Nivolumab. Die Rate an Grad-3/4-Nebenwirkungen war mit 19% versus 37% signifikant nied-

Andrologie

JENNIFER KRANZ, JENS-W. BAGNER, PHILIP HÜPPE

- 1 Hypogonadismus ____ 109**
 - 1.1 Isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus und Arteriosklerose ____ 109
 - 1.2 Testosteronersatztherapie und Prostatakarzinom ____ 110**
 - 1.3 Östrogenrezeptor-Modulatoren zur Therapie des Hypogonadismus ____ 111**
- 2 Infertilität ____ 112**
 - 2.1 Infertilität durch Testosterontherapie ____ 112
 - 2.2 Beurteilung des Schweregrades der Infertilität ____ 113
 - 2.3 Varikozele und Infertilität ____ 115
 - 2.4 Schlaf und Infertilität ____ 116
 - 2.5 Subfertilität und Geburtsgewicht des Kindes ____ 116
 - 2.6 Antioxidanzien zur Behandlung männlicher Subfertilität ____ 117
 - 2.7 Auswirkung der Abstinenz auf die Samenparameter von (subfertilen) Männern ____ 118
 - 2.8 Infertilität und Techniken ____ 119
- 3 Erektile Dysfunktion ____ 120**
 - 3.1 Kardiovaskuläre Krankheiten und erektile Dysfunktion ____ 120
 - 3.2 Diabetes mellitus und erektile Dysfunktion ____ 121
 - 3.3 Radikale Zystektomie und erektile Dysfunktion ____ 122
 - 3.4 Penile Implantate und Register ____ 123
 - 3.5 PDE-5-Hemmer und Melanomrisiko ____ 123
- 4 Zusammenfassung ____ 124**
- 5 Literatur ____ 125**



1 Hypogonadismus

1.1 Isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus und Arteriosklerose

Der isolierte hypogonadotrope Hypogonadismus (IHH) ist eine seltene Erkrankung. Die türkische Arbeitsgruppe um Dogan untersuchte den Effekt der Testosteronsubstitutionstherapie auf das arteriosklerotische Risiko bei jungen Erwachsenen mit dieser Erkrankung [9]. Hierfür wurden 43 Patienten im mittleren Alter von 30 Jahren, welche die Erstdiagnose eines IHH erfahren hatten, sowie 20 Kontrollpatienten mit entsprechendem Alter, Geschlecht und Gewicht in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden 3 und 6 Monate nach Beginn der Behandlung untersucht. Es wurden Entzündungsmarker, Blutfettparameter und ein hochauflösender Ultraschall der Intima-Media-Dicke der A. carotis durchgeführt. Es zeigte sich, dass vor Beginn der Therapie bei den Patienten mit IHH eine deutlich größere Intima-Media-Dicke verglichen mit dem Kontrollkollektiv vorlag. Des Weiteren zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Gesamttestosteron und der Intima-Media-Dicke der A. carotis. Unter Testosteronersatztherapie stellte sich eine deutliche Verbesserung der Intima-Media-Dicke bereits 6 Monate nach Therapiebeginn ein.

Dass Störungen der gonadotropen Achse bei Patienten mit chronischen Erkrankungen häufiger auftreten als in der Normalbevölkerung, ist bekannt. Großmann et al. machten es sich zur Aufgabe, die prognostischen Auswirkungen der zirkulierenden Geschlechtshormone bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in unterschiedlichen Stadien zu untersuchen [12]. Es wurden 221 Patienten eingeschlossen, von denen 49 Patienten unter einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium III–IV litten, 102 Patienten dialysepflichtig und 70 Patienten nierentransplantiert waren. Es wurden Testosteron, DHT, Östron, Östradiol und Dehydroepiandrosteron (DHEA) bestimmt und ein Follow-up von 10 Jahren durchgeführt. Es zeigte sich, dass unter den Männern das Serumtestosteron und das Östradiol bei Dialysepatienten am niedrigsten und bei nierentransplantierten Patienten am höchsten war. Die mediane Nachsorge betrug 8,5 Jahre; 52 Männer (36%) starben und 24 (17%) erhielten eine Transplantatniere.

Die statistische Auswertung zeigte, dass ein höherer Spiegel des Gesamttestosterons von 1 nmol/l mit einer Senkung der Sterblichkeit von 9,8% assoziiert war (Abb. 1). Dieser Effekt war unabhängig von Alter, Body-Mass-Index, Stadium der Nierenerkrankung und kardialen Begleiterkrankungen. Nebenbei konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationen der weiblichen Geschlechtshormone keinen Einfluss auf die Mortalität haben.

Fazit

Somit kann geschlussfolgert werden, dass ein niedriges Testosteron als signifikanter Marker für Arteriosklerose bei Patienten mit isoliertem hypogonadotropem Hypogonadismus angesehen werden kann. Des Weiteren zeigt sich auch bei diesem Kollektiv, dass die Testosteronersatztherapie die Marker für ein arteriosklerotisches Risiko deutlich abzusenken vermag.

Fazit

Diese Studie zeigt, dass der Schweregrad des Hypogonadismus mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz korrelieren könnte und einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität darstellt.

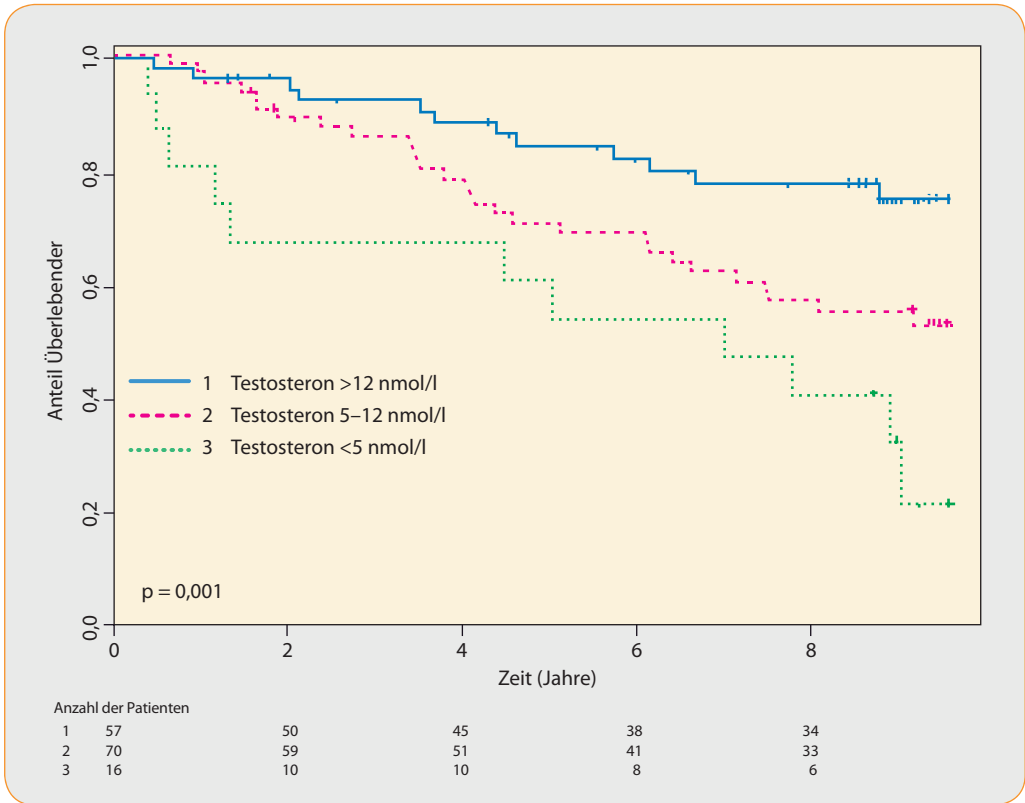


Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve: Überleben von Männern in Korrelation Gesamtestosteronspiegel. Adaptiert nach [12].

1.2 Testosteronersatztherapie und Prostatakarzinom

Der Zusammenhang zwischen der Entstehung von Prostatakarzinomen und Testosteronersatztherapie wird häufig diskutiert. Dies liegt vor allem an dem Mangel an verwertbaren Langzeitdaten. Zur Verbesserung der Datenlage wurde zu diesem Thema 2015 eine Arbeit vom Bremerhavener Kollegen Haider im *Journal of Urology* publiziert [13]. Hierbei wurden Daten von drei parallel laufenden prospektiven Registerstudien ausgewertet, in welchen 1023 hypogonadale Männer eine Testosterontherapie erhielten. In allen Studien wurden die Patienten bei einem Serumtestosteron <12,1 nmol/l und Testosteronmangel-Symptomen therapiert. Die maximale Nachsorge betrug 17 Jahre bei einem mittleren Nachsorge-Intervall von 5 Jahren. Zu Beginn der Therapie war das mittlere Alter der Patienten 58 Jahre in den urologischen Studienzentren und 41 Jahre im andrologischen Studienzentrum. Alle Patienten erhielten Testosteronundecanoat-Injektionen in 12-wöchentlichen

Intervallen. Vor Therapiebeginn und im Verlauf wurde die Prostata regelmäßig untersucht und es wurden Biopsien entsprechend der EAU-Leitlinien durchgeführt. In der Auswertung wurden die Anzahl der positiven und negativen Prostatabiopsien und das Auftreten eines Prostatakarzinoms sowie die Ergebnisse nach Prostatektomie beurteilt.

Bei den 1023 untersuchten hypogonadalen Männern traten insgesamt 11 Diagnosen eines Prostatakarzinoms auf, welche sich auf zwei urologische Kliniken verteilten (2,3% beziehungsweise 1,5% der untersuchten Patienten in diesen Zentren). Die Inzidenz lag somit bei 54,4 beziehungsweise 30,7 pro 10 000 Patienten. Im andrologischen Zentrum wurde kein einziges Prostatakarzinom diagnostiziert.

Fazit

Wenngleich in dieser Studie die Kontrollgruppe fehlt, scheint die Testosterontherapie bei hypogonadalen Menschen zu keiner Erhöhung des Prostatakarzinom-Risikos zu führen. Man kann also schlussfolgern, dass unter Einhaltung der Leitlinien für die Testosteronsubstitution und der Früherkennung für Prostatakarzinome die Testosteronersatztherapie für hypogonadale Männer ein sicheres Verfahren darstellt.

1.3 Östrogenrezeptor-Modulatoren zur Therapie des Hypogonadismus

In Deutschland sind die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) zur Therapie des Hypogonadismus nicht zugelassen. Wie bereits im letzten Update 2015 gab es in den letzten 12 Monaten wieder neue Arbeiten zu Clomifen; so wurden auf dem diesjährigen AUA-Kongress in San Diego zwei bemerkenswerte Arbeiten zu Clomifen beziehungsweise Enclomifen präsentiert.

Die Wirkung von Clomifen entsteht dadurch, dass den Gonadotropin erzeugenden Zellen in der Hypophyse ein Sexualhormonmangel vorgetäuscht wird. Clomifen bindet dazu an den Steroidrezeptor im Hypothalamus und blockiert diesen für Testosteron oder Östrogen. Die Gonadotropin erzeugenden Zellen schütten infolgedessen vermehrt LH und FSH aus. Dies führt zur Anregung der Eierstock- oder Hodenfunktion. Da die Hemmung kompetitiv ist, lässt sich durch die Clomifendosis der gewünschte Sexualhormonspiegel recht genau einstellen.

Vermindertes Hodenvolumen und schlechtere Spermio-genese sind häufig nach exogener Testosteronersatztherapie. Aus diesem Grunde haben selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) wie Clomifen ihren Stellenwert in der Behandlung infertiler hypogonadaler Männer. Sorokin und Kollegen untersuchten in einer randomisierten Doppelblind-Studie Clomifen gegenüber transdermale-m Testosteron (Testogel®) bei Männern mit sekundärem Hypogonadismus (n=186) [26]. In der dreiar-migen Studie (Testosteron versus Enclomifen versus Placebo) wurden nach Randomisierung bestimmt:

- Hodenvolumen (TV),
- Hormonstatus und
- Sperma-Analyse.

Nach 3 Monaten Behandlung wurden diese Parameter erneut erhoben. Es zeigte sich eine signifikante Volumenzunahme in der Enclomifen-Gruppe gegenüber Testosteron und Placebo ($p < 0,05$). Die Volumenzu- beziehungsweise -abnahme betrug +40% (versus -8% bei Testosteron und +10% bei Placebo). Die Gonadotropine waren in der Testosteron-Gruppe nach 3 Monaten vermindert im Gegensatz zur Enclomifen-Gruppe; hier waren die Gonadotropine erhöht ($p < 0,05$). Die Spermienkonzentration nahm in der Testosteron-Gruppe vor allem bei Patienten mit Volumenverlust signifikant ab. Einzig die Testosteron-Konzentration nahm in der Androgel-behandelten Patientengruppe erwartungsgemäß zu [26].

Eine weitere Arbeitsgruppe untersuchte die Wirkungen von Enclomifen und topischen Testosterongels auf Hormonstatus, Blutbild, Blutfette und PSA. Daten aus 11 prospektiven randomisierten Studien zur Behandlung des Hypogonadismus mit Enclomifen, Testosteron und Placebo wurden ausgewertet [23]. Enclomifen und Testosteron-Gel erhöhten signifikant die Spiegel von Testosteron, Dihydrotestosteron und Estradiol gegenüber Enclomifen. Der Einfluss von transdermalem Testosteron auf Hämoglobin und Hämatokrit (Hkt) war bei Testosterongel signifikant höher als bei Enclomifen (Hkt 49,3% versus 46,9% nach 12 Monaten Therapie). Unter Enclomifen kam es zu keiner Zunahme des Hämatokrits. Beim PSA zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg des PSA unter Enclomifen gegenüber Testosteron und Clomifen. Abnahmen von Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin traten bei Enclomifen und Testosteron auf, signifikant größer war der Einfluss unter Enclomifen.

Fazit

In der Behandlung des Hypogonadismus ist Clomifen eine sinnvolle Alternative bei äquivalenter Wirkung auf den Testosteronspiegel. Vorteile scheint das neuere Enclomifen-Citrat zu haben.

2 Infertilität

2.1 Infertilität durch Testosterontherapie

Bezüglich der Problematik einer iatrogenen männlichen Infertilität durch die Testosterontherapie veröffentlichten Kolettis et al. in *Urology* eine Arbeit. Diese zeigte zum einen die Frequenz der Testosteronadministration in zwei akademischen Praxen auf, welche sich mit männlicher Infertilität beschäftigen, und beleuchtete zum anderen den Effekt der Testosteronsubstitution auf Ejakulatparameter und deren mögliche Refertilität [19]. Hierfür wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Eine Testosteron-Ersatztherapie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung,
- Pausierung der Testosterontherapie und
- eine Ejakulatanalyse vor und nach Pausierung der Testosterontherapie.

Urolithiasis

CHRISTIAN FISANG, NORBERT LAUBE

- 1 Einführung ____ 129
- 2 Medikamentös-expulsive Therapie (MET) ____ 129
- 3 Besondere Situationen ____ 130
 - 3.1 Live-OPs ____ 130
 - 3.2 Klimatische Risikofaktoren ____ 130
- 4 Kinder ____ 130
- 5 Pneumatischer Lithotripter und Ultraschall-Lithotripter ____ 131
- 6 Sonografisch geführte PCNLs ____ 131
- 7 Mini- und Mikro-PCNL ____ 132
- 8 Metaphylaxe ____ 133
 - 8.1 Genetische Disposition ____ 134
 - 8.2 Differenzialdiagnose und Ätiopathogenese ____ 134
 - 8.3 Rezidivprophylaxe ____ 135
- 9 Zusammenfassung ____ 135
- 10 Literatur ____ 136



1 Einführung

Sowohl die technische Entwicklung als auch in ihrer Folge der Fluss der Leitlinien mit einem Trend hin zu mehr Therapiefreiheit zugunsten endourologischer Verfahren auch bei in der Vergangenheit noch „sicheren“ Indikationen für zum Beispiel eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) stellen uns heute mehr denn je vor die Herausforderung, die Entscheidung für oder gegen eine Intervention zu individualisieren. Gleichzeitig gilt es die Kosten im Auge zu behalten und die doch häufig nicht deutsche, europäische bis internationale Datenlage in einem technischen Feld richtig zu interpretieren, dessen Indikationen nachweislich auch durch die Verfügbarkeit und Vergütung der jeweiligen Technik getrieben sind [30].

2 Medikamentös-expulsive Therapie (MET)

Aufgrund der sehr detaillierten Metaanalyse von Hollingsworth erscheint mit einem LE 1a Gr A die Gabe von Alphablockern sowohl bei der Prävention rezidivierender Koliken als auch bei der Spontanabgangsrate von Vorteil zu sein. Der Effekt scheint vor allem bei distalen Steinen stärker ausgeprägt zu sein [11].

Das EAU-Panel empfiehlt (LE 1b Gr A) auf der Basis der vorliegenden Literatur bei entsprechender Indikation zum konservativen Vorgehen die Gabe von Alphablockern insbesondere bei distalen Steinen, die größer sind als 5 mm. Über den Off-Label-Einsatz und typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen muss natürlich aufgeklärt werden. Über den Einsatz bei Schwangeren und Kindern liegen auch pharmakologisch keine ausreichenden Daten vor [37].

Obwohl auf einer älteren Metaanalyse aus dem Jahre 2011 beruhend, sei an dieser Stelle der Vollständigkeit halber erwähnt, dass Alphablocker auch den Tragekomfort von DJs signifikant verbessern (LE1b) [16].

Sich mit der Datenlage bei Alphablockern kritisch auseinandersetzend veröffentlichten Knoll und Türk [13] auf der einen und Patterson und Wiseman [25] auf der anderen Seite Positionspapiere beziehungsweise „narrative“ Reviews für und gegen den Einsatz von Alphablockern im Rahmen der MET im kürzlich erschienenen *European Urology Focus on Urolithiasis*.

Je nachdem wie man die Qualität der Follow-up-Untersuchungen (CT versus Klinik/Steinabgang) bei den entsprechenden Subgruppen – in den Studien unterschiedlich gewichtet – beurteilt, kann man ob der Empfehlung für oder gegen einen Alphablocker sehr geteilter Meinung sein.

Fazit

Alphablocker verbessern den Tragekomfort von Harnleiterschienen.

Fazit

Trotz großer, sehr gut designter, randomisierter Studien wissen wir noch nicht, ob oder wem und bei welchem Stein Alphablocker tatsächlich beim konservativen Management helfen. Die EAU-Leitlinien empfehlen Alphablocker insbesondere bei distalen Steinen > 5 mm (LE1b Gr A).

3 Besondere Situationen

3.1 Live-OPs

Legemate und de la Rosette analysierten retrospektiv das Outcome von URS(Ureterorenoskopie)- und PCNL(perkutane Nephrolithotomie)-Patienten, die sich im Rahmen von Live-Demonstrationen (Workshops) operieren ließen, und verglichen diese Eingriffe mit normalen Routineinterventionen. Hierbei zeigte sich, dass bei den Ureterorenoskopien sowohl die Retreatment-Rate höher als auch die OP-Zeit signifikant länger war als bei den Nicht-Live-OPs. Bei den PCNLs zeigte sich interessanterweise kein signifikanter Unterschied [17].

Insbesondere bei flexiblen Ureterorenoskopien wird dem Operateur wahrscheinlich ein höheres Maß an Geduld abverlangt als bei der PCNL. Während bei der PCNL der Zugang den OP-Verlauf bestimmt, ist dies bei der flexiblen URS eher nicht der Fall. Die Rate der Steinfreiheit ist auch ein Spiegelbild der Geduld beziehungsweise des jeweils erlaubten Investments in die OP-Zeit.

Wer die hohen Standards in Amsterdam bei Live-OPs kennt (Regisieur zur Abschirmung des Operateurs vom Publikum etc.), der kann schlussfolgern, dass sich Patienten, die sich für Live-OPs zur Verfügung stellen, auch auf dem Gebiet der Urolithiasis sicher einem zumindest statistischen Risiko aussetzen. Zum Wohle unserer Patienten müssen hier hohe Standards gelten.

Fazit
Bei Live-Demonstrationen müssen über das übliche Maß hinaus besonders hohe Qualitätsstandards herrschen, um das Wohl unserer Patienten nicht zu gefährden!

3.2 Klimatische Risikofaktoren

Chi und seine Kollegen aus Seoul konnten anhand präziser Wetterdaten und aufgrund der besonderen Uniformität des südkoreanischen Gesundheitswesens nahezu alle Urolithiasis-Fälle der Jahre 2009–2013 (circa 688000) bezüglich klimatischer Risikofaktoren analysieren. Hierbei zeigte sich nicht nur wieder die uns schon bekannte eher grobe saisonale Periodizität, sondern nun auch eine tagesaktuelle Abhängigkeit von Temperatur und Luftfeuchtigkeit. Bei Temperaturen > 25°C ist mit erhöhten Patientenzahlen circa 5 Tage später zu rechnen [4]. Interessant ist dies insbesondere, da Südkorea und Deutschland klimatisch eine nicht unbedeutende Schnittmenge haben.

Fazit
Bei besonders heißen Wetterlagen kann man sich circa 1 Woche später auf erhöhte Zahlen von Patienten mit Kolik einstellen.

4 Kinder

Kollegen der *King George University* in Indien untersuchten das Langzeitverhalten „klinisch nicht signifikanter Residuen“ bei Kindern nach PCNL mit und ohne Anomalien des oberen Harntrakts [28]. Das Fol-

Urogenitale Infektionen

FLORIAN WAGENLEHNER, ADRIAN PILATZ

- 1 Einführung ____ 141
- 2 Antibiotikaresistenz ____ 141
- 3 S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen ____ 142
- 4 Antibiotikaverbrauch ____ 146
- 5 Urosepsis ____ 146
- 6 Sexuell übertragbare Erkrankungen ____ 148
- 7 Zusammenfassung ____ 149
- 8 Literatur ____ 149



1 Einführung

Urogenitale Infektionen sind aus vielen verschiedenen Gründen heutzutage schwerer zu therapieren als früher:

- Sie sind mit einer signifikant erhöhten Resistenzrate vergesellschaftet.
- Schwere Infektionen werden immer häufiger.
- Große operative Interventionen werden häufiger.
- Das Ausmaß der Operationen wird größer.
- Die Patienten sind älter und kränker.
- Häufig haben die Patienten eine Fülle komplizierender Faktoren.

2 Antibiotikaresistenz

Die zunehmende antimikrobielle Resistenz bedroht weltweit die wirksame Prävention und Behandlung einer wachsenden Anzahl von Infektionen, die durch Bakterien, Parasiten, Viren und Pilze verursacht werden. Damit ist die antimikrobielle Resistenz eine zunehmend ernste Bedrohung für die globale öffentliche Gesundheit. In der Urologie sind sowohl die multiresistente Tuberkulose, multiresistente gramnegative und grampositive Bakterien als auch multiresistente sexuell übertragbare Erreger bedeutsam.

Der O'Neill-Report zur Antibiotikaresistenz ist eine von der englischen Regierung in Auftrag gegebene Analyse zur weltweiten Antibiotikaresistenz. Es wird hierin geschätzt, dass bis zum Jahr 2050 10 Millionen Leben pro Jahr durch den Anstieg der Antibiotikaresistenz gefährdet sein werden und eine kumulative Summe von 100 Milliarden US-Dollar der Wirtschaftsleistung dafür ausgegeben werden müssen, wenn keine proaktiven Lösungen in der nächsten Zeit gefunden werden, um den Anstieg der Antibiotikaresistenz zu verlangsamen [8]. Dies übersteigt die Anzahl an Todesfällen, wie sie durch Krebs und Unfälle im Straßenverkehr gemeinsam verursacht werden.

Auch heute schon sterben jedes Jahr weltweit 700 000 Menschen an antibiotikaresistenten Infektionen. Um den globalen Anstieg der antibiotikaresistenten Infektionen zu stoppen, gibt es ein Problem von Angebot und Nachfrage, das behoben werden muss. Die Versorgung mit neuen Antibiotika reicht nicht aus, um mit dem Resistenzanstieg Schritt zu halten. Da ältere Antibiotika immer häufiger verwendet werden, auch aus Gründen der niedrigen Preise, entwickeln Bakterien schnell dagegen Resistenzmechanismen. Zur gleichen Zeit werden Antibiotika in ihrem Verbrauch sehr schlecht überwacht: Riesige Mengen von Antibiotika werden weltweit verschwendet für Patienten und Tiere, die sie nicht brauchen, während andere, die sie brauchen, keinen Zugang dazu bekommen.

Weiterhin sind die Fachdisziplinen, die sich mit Infektiologie beschäftigen, sowohl in der Klinik als auch in der Wissenschaft nicht

ausreichend subventioniert, sowohl im öffentlichen als auch im privaten Sektor. Folglich gibt es einen Mangel an Belohnung und Unterstützung für Wissenschaftler und Ärzte in diesem Bereich. Die Krise der antimikrobiellen Resistenz wird man nicht angehen können, ohne die Zahl der Fachleute mit Fachwissen in diesem Bereich zu erhöhen, um Fachwissen über die Verwendung von Antibiotika beim Menschen und in der Veterinärmedizin zu verbreiten, was letztlich als *Antimicrobial Stewardship* (ABS) bezeichnet wird [9].

Fazit
Urogenitale Infektionen stellen mehr und mehr ein besonderes Problem in der Therapie dar. Ein wesentlicher Grund sind die zunehmende Antibiotikaresistenzrate und die Patientenmorbidity. *Antimicrobial Stewardship* muss deswegen in allen medizinischen Bereichen implementiert werden.

Antibiotika-Stewardship kombiniert mit Infektionsprävention umfasst einen kollaborativen, multidisziplinären Ansatz zur Optimierung der Verwendung von Antibiotika. Die Bemühungen zur Minderung der falschen Verwendung von Antibiotika werden nicht nachhaltig sein können, wenn die Aktivitäten zu ABS nicht weltweit ausgedehnt und koordiniert werden [5]. Deswegen muss ABS auch in der Urologie implementiert werden [6].

3 S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen

In diesem Zusammenhang spielen unkomplizierte bakterielle, ambulant erworbene Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen eine große Rolle, da deren antibiotische Therapie aufgrund ihrer Häufigkeit einen enormen Antibiotikaselektionsdruck auf die beteiligten Bakterien, aber auch auf die kollaterale Flora ausübt. Hieraus resultiert ein signifikanter Einfluss auf die Selektion antibiotikaresistenter Bakterien. Ein umsichtiger Umgang mit Antibiotika in diesem Bereich ist deswegen von außerordentlichem Interesse, um auf lange Zeit die Nachhaltigkeit der antibiotischen Therapie zu sichern. ABS-Aspekte haben deswegen wesentlich die therapeutischen Empfehlungen der aktualisierten S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen geprägt [2]. Diese Leitlinien bedürfen einer breiten Implementierung in alle mit Harnwegsinfektionen betrauten Fachgruppen, um eine Versorgungsverbesserung zu erreichen und damit eine vorausschauende Antibiotikapolitik gewährleisten zu können. Dies ist auch im Sinne der globalen Strategie der ABS-Bewegung.

Tabelle 1 stellt die in der S3-Leitlinie empfohlene empirische Antibiotika-Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause (Standardgruppe) dar (Listung der Antibiotika in alphabetischer Reihenfolge) [2].

Tabelle 2 fasst die empfohlene empirische Antibiotikatherapie der unkomplizierten Pyelonephritis bei Frauen in der Prämenopause (Standardgruppe) zusammen [2] (Listung in alphabetischer Reihenfolge).

Als neues Modul wurde in die Leitlinie die Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen mit aufgenommen. Demnach soll bei häufig rezidivierender Zystitis der Frau vor jeder medikamentösen Langzeitprävention eine ausführliche Beratung der Patientin zur Vermeidung

Tabelle 1: S3-Leitlinie DGU zur Therapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause (Listung der Antibiotika in alphabetischer Reihenfolge). Adaptiert nach [2].

Substanz	Tagesdosierung	Dauer	Eradikationsrate bei sensiblen Erregern	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/geringe Nebenwirkungen (UAW)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis vorzugsweise eingesetzt werden:						
Fosfomycin-Trometamol	3000 mg 1 × tgl.	1 Tag	++	+++	+++	+++
Nitrofurantoin	50 mg 4 × tgl.	7 Tage	+++	+++	+++	++
Nitrofurantoin RT Retardform	100 mg 2 × tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	++
Nitroxolin	250 mg 3 × tgl.	5 Tage	+++	+++	+++	+++
Pivmecillinam	400 mg 2-3 × tgl.	3 Tage	+++	+++	+++	+++
Trimethoprim soll NICHT als Mittel der 1. Wahl eingesetzt werden, wenn die lokale Resistenzsituation von <i>Escherichia coli</i> >20% liegt.						
Trimethoprim	200 mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++(+)
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis NICHT als Mittel der 1. Wahl eingesetzt werden:						
Cefpodoxim-Proxetil	100 mg 2 × tgl.	3 Tage	++	++	+	+++
Ciprofloxacin	250 mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Cotrimoxazol	160/800 mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	+(+)	++	++
Levofloxacin	250 mg 1 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Norfloxacin	400 mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++
Ofloxacin	200 mg 2 × tgl.	3 Tage	+++	++	+	++