

Inkontinenz bei Patienten nach radikaler Prostatektomie

Ergebnisse drei Monate nach der OP

N. Köhler¹; L. Gansera¹; S. Holze¹; D. Fahlenkamp²; U. Rebmann³; S. Roth⁴; H.-J. Scholz⁵; R. Thiel⁶; M.C. Truß⁷; E. Brähler¹; J.-U. Stolzenburg⁸

¹Universität Leipzig, Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie; ²Zeisigwaldkliniken Bethanien Chemnitz; ³Diakonissenkrankenhaus Dessau; ⁴Helios Klinikum Wuppertal; ⁵Asklepios Klinik Weißenfels; ⁶Knappschachtskrankenhaus Dortmund; ⁷Klinikum Dortmund; ⁸Universitätsklinikum Leipzig

Schlüsselwörter

Radikale Prostatektomie, Kontinenz, Lebensqualität

Zusammenfassung

Einleitung: Im Fokus der radikalen Prostatektomie steht neben der Überlebensrate zunehmend auch die Lebensqualität der Patienten. Diese Arbeit untersucht eine zentrale Dimension gesundheitsbezogener Lebensqualität: Kontinenz.

Methoden: 350 Patienten wurden wenige Tage vor (t0) sowie drei Monate nach der OP (t1) gebeten, Fragen zum Thema Kontinenz zu beantworten. Als Messinstrumente wurden der EORTC (QLQ-PR25) sowie Fragebögen des Universitätsklinikums Leipzig eingesetzt.

Ergebnisse: 3 Monate nach der OP waren 42% der Patienten vollständig kontinent. Patienten, bei denen die OP nicht nervehaltend durchgeführt werden konnte sowie ältere Patienten (>65 Jahre), leiden signifikant häufiger unter Harninkontinenz. Der operative Zugang hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Inkontinenzstatus der Patienten 3 Monate nach der OP.

Schlussfolgerungen: 3 Monate nach einer radikalen Prostatektomie waren mehr als 50% aller Patienten inkontinent. Ärzte sollten Patienten auf diese Beeinträchtigung hinweisen. Ältere Patienten sowie Patienten, die nicht nervehaltend operiert wurden, sind besonders stark von Inkontinenz betroffen und müssen mit einer längeren Rekonvaleszenz rechnen.

Keywords

Radical prostatectomy, continence, quality of life

Summary

Introduction: Important outcome parameters of radical prostatectomy are a high survival rate but also quality of life. With urinary continence, this paper examines one critical dimension of post-surgical health-related quality of life.

Methods: 350 patients were asked to self-assess symptoms associated with urinary incontinence a few days before and 3 months after surgery. Urinary incontinence was assessed using the EORTC QLQ-PR25 questionnaire and urological questionnaires of Leipzig University.

Results: 3 months after surgery, 42% of patients were completely continent. Patients who underwent a non-nerve sparing prostatectomy and patients older than 65 years suffered more often from urinary incontinence. The kind of surgical approach had no significant impact on the patients' continence status 3 months after surgery.

Conclusion: 3 months after prostatectomy, more than half of the patients were incontinent. Physicians should address this impairment when enlightening patients. Older patients and patients not eligible for nerve sparing surgery suffered most strongly from urinary incontinence and must take a longer convalescence into consideration.

Korrespondenzadresse

Norbert Köhler, M.A., M.P.H.
Universität Leipzig
Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
Philipp-Rosenthal-Str. 55
04103 Leipzig
E-Mail: norbert.koehler@medizin.uni-leipzig.de

Urinary incontinence in patients after radical prostatectomy. Results three months after surgery

Onkologische Welt 2010; 1: -

Mit einer jährlichen Inzidenz von zirka 48 000 ist das Prostatakarzinom in Deutschland die am häufigsten diagnostizierte maligne Tumorart des Mannes (1). Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom gibt es mehrere Behandlungsmöglichkeiten (2).

Die im Rahmen unserer Studie befragten Patienten unterzogen sich entweder einer retropubischen radikalen (RRPE) oder einer endoskopisch extraperitonealen radikalen Prostatektomie (EERPE).

Bei der RRPE, erstmals beschrieben durch Walsh et al, wird die Prostata samt Kapsel und Samenblase durch einen klassischen Bauchschnitt zwischen Bauchnabel und Schambein entfernt (3). Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der von Stolzenburg et al. entwickelten EERPE um ein minimal-invasives Verfahren (Schlüsselloch-Chirurgie) (4). Dabei wird durch den Nabelbereich ein Kamerazugang geschaffen. Das OP-Feld kann so auf einem Monitor vergrößert abgebildet werden. Unter optischer Kontrolle werden kleine Hautschnitte gemacht, über die der Operateur ebenfalls die Prostata samt Kapsel und Samenblase entfernt (5).

Beide OP-Methoden können mit oder ohne Erhalt der an der Prostata verlaufenden Nerven (neurovaskulären Bündel) durchgeführt werden.

Harninkontinenz wird allgemein als „ungewollter Harnverlust“ definiert (6) und kann verschiedene Ursachen haben. Harninkontinenz nach einer Prostatektomie lässt sich zwei verschiedenen Ursachen zuordnen: Dranginkontinenz und Belastungsinkontinenz. Dranginkontinenz wird auch als „Reizblase“ bzw. „überaktive Blase“ bezeichnet und liegt vor, wenn ein plötzlicher, starker Drang zur Blasenentleerung auftritt, selbst wenn diese nicht vollständig gefüllt ist.

Dabei liegt eine Störung der Steuerung der Blasenmuskulatur vor (7).

Bei einer Belastungsincontinenz (unwillkürlicher Harnverlust unter Belastung) ist der Harnblasenverschluss geschwächt (7). Eine Druckerhöhung im Bauchraum, z. B. hervorgerufen durch Husten, Niesen, Lachen oder abrupte Körperbewegungen, bewirkt einen unwillkürlichen Harnverlust (8). Nach Ingelman-Sundberg werden drei Schweregrade von Belastungsincontinenz unterschieden:

1. Grad: Inkontinenz beim Husten und Niesen;
2. Grad: Inkontinenz bei abrupten Körperbewegungen, beim Aufstehen und Hinsetzen;
3. Grad: Inkontinenz bei unangestregten Bewegungen sowie im Liegen (9).

Belastungs- und Dranginkontinenz können auch in Kombination auftreten. Diese Form der Inkontinenz wird als „Misch-Inkontinenz“ bezeichnet (7).

Ziel dieser Arbeit ist es zum einen, anhand empirischer Daten zu beschreiben, in welchem Ausmaß Patienten drei Monate nach der OP von Inkontinenz betroffen und belastet sind. Zum anderen werden Einflussfaktoren aufgezeigt, die ein schnelleres Wiedererlangen der Kontinenz begünstigen.

Die Auswertung der Daten wurde – ohne Beteiligung der Operateure – an der Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universität Leipzig durchgeführt. Die Studie wird von der Deutschen Krebshilfe (DKH) gefördert.

Methoden

Die Datenerhebung wurde an sieben Kliniken in den Bundesländern Sachsen, Sachsen-Anhalt und Nordrhein-Westfalen durchgeführt. In fünf Kliniken wurde ausschließlich RRPE durchgeführt, in einer Klinik ausschließlich EERPE und in einer weiteren Klinik beide Operationsverfahren.

Die Patienten erhielten ein bis zwei Tage vor der OP einen Fragebogen in der Klinik (t0), drei Monate nach der OP wurde ein zweiter Fragebogen per Post an alle Studienteilnehmer verschickt (t1). Die präope-

rativ Befragung wurde zwischen Februar 2008 und Mai 2009 durchgeführt, die postoperative Befragung (drei Monate nach der OP) wurde im September 2009 beendet.

In zwei an der Studie teilnehmenden Kliniken wurden die Patienten von geschulten Interviewern angesprochen und um Teilnahme an der Studie gebeten, in fünf Kliniken erhielten die Patienten den Fragebogen von einem Arzt.

Medizinische Daten wurden den (elektronischen) Patientenakten entnommen. Vor dem Verschicken des Fragebogens (t1) wurden die Patienten telefonisch gebeten, auch weiterhin an der Studie teilzunehmen. Sofern ein Patient den Fragebogen zwei Wochen nach Erhalt nicht zurück gesandt hatte, wurde er noch einmal telefonisch darum gebeten, den Fragebogen zu beantworten.

Befragt wurden Patienten mit der Erstdiagnose „lokal begrenztes Prostatakarzinom“ und einem Mindestalter von 18 Jahren.

Alle Studienteilnehmer unterzeichneten vor der Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung („informed consent“). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig, Medizinische Fakultät zugelassen und somit in Übereinstimmung mit ethischen Grundsätzen durchgeführt.

Patienten

50% der Patienten (175) waren zum Zeitpunkt der Befragung zwischen 61 und 70 Jahre alt, der jüngste Patient hatte ein Alter

Tab. 1 Soziodemographische und medizinische Merkmale vor der OP

Soziodemographisch	N	%
Alter (Mittelwert \pm Standardabweichung)	350	65,1 \pm 6,5
• ≤ 65 Jahre	163	47%
• > 65 Jahre	187	53%
Familienstatus: verheiratet	301	86%
Partnerschaft: ja	333	95%
Schulbildung: Abitur	143	41%
Beruf: Hochschulabschluss	132	38%
Krankenversicherung: Privat	73	21%
Berufstätigkeit		
• Rentner	237	68%
• Berufstätig	101	29%
Medizinisch		
EERPE	166	47%
RRPE	184	53%
OP mit Nerverhalt davon:	221	63%
• Bilateral nerverhaltend	159	72%
Lymphknotendissektion	259	74%
Positive Schnittränder	54	15%
Gleason Score		
• Gleason 4	1	0%
• Gleason 5–6	139	40%
• Gleason 7	165	47%
• Gleason 8–10	44	13%
PSA-Wert (Mittelwert \pm Standardabweichung)	350	8,6 \pm 6,5

Skala (Mittelwert ± Standardabw.)	t0	t1	p
Blasen-Symptome	21,6 ± 16,5	31,8 ± 19,6	<0,001***
Darm-Symptome	4,0 ± 8,7	4,8 ± 9,1	0,157
Belastung durch Inkontinenzhilfen	-	39,6 ± 35,0	-

Tab. 2
Symptomskalen des EORTC QLQ-PR25 vor sowie drei Monate nach der OP

1. Vollständige Kontinenz: Patienten, die innerhalb von 24 Stunden keine Einlagen benutzen, gelten dabei als vollständig kontinent.
2. „Soziale Kontinenz“: Als „sozial kontinent“ gelten Patienten, die zwar leicht inkontinent sind, Kontinenz aber durch den Einsatz von Hilfsmitteln erreichen (Maß: eine Inkontinenzvorlage innerhalb von 24 Stunden (11, 12)).
3. Subjektive Kontinenz: Patienten, welche die Frage „Leiden Sie an Harninkontinenz?“ verneinten, gelten nach dieser Definition als kontinent.

Das Vorliegen einer Dranginkontinenz wurde mit Hilfe der Frage „Verspüren Sie plötzlich Harndrang und verlieren Sie kurz darauf Urin, ohne dass Sie es verhindern können?“ evaluiert. Patienten, die diese Frage mit „gelegentlich“, „häufig“ oder „immer“ beantworteten gelten als dranginkontinent.

Belastungsincontinenz wurde mit der Frage „In welchen Situationen verlieren Sie ungewollt Urin?“ (Mehrfachantworten) operationalisiert. Patienten, die „beim Husten“ oder „beim Niesen“ angaben, hatten eine Belastungsincontinenz mit dem Schweregrad 1. Patienten, die „beim Aufstehen“ oder „beim Sitzen“ ankreuzten, hatten eine Belastungsincontinenz mit dem Schweregrad 2 und Patienten, die „beim Liegen“ oder „stets“ angeben, hatten eine Belastungsincontinenz mit dem Schweregrad 3.

Eine Misch-Inkontinenz lässt sich schwieriger diagnostizieren als eine Belastungs- bzw. Dranginkontinenz (7). Auf eine statistische Operationalisierung der Misch-Inkontinenz wurde deshalb verzichtet.

Der EORTC QLQ-PR25 ist ein mehrdimensionales Modul der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) für die Evaluierung prostataspezifischer Lebensqualität (13). Dieses Instrument enthält u. a. drei Symptomskalen zu Messung von „Blasen-Symptomen“, „Darm-Symptomen“ und der Belastung durch „Inkontinenzhilfen“. Diese Skalen haben einen Wertebereich von 0 bis 100 Punkten, wobei ein höherer Wert eine stärkere Symptomlast anzeigt (► Tab. 2).

von 45, der älteste von 81 Jahren. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung dieser Alterskohorte hatten überdurchschnittlich viele Patienten Abitur bzw. einen Hochschulabschluss sowie eine private Krankenversicherung (10).

Knapp 50% der Patienten wurden minimal-invasiv operiert (EERPE), gut 50% offen retropubisch (RRPE) (► Tab. 1). Bei etwa zwei Dritteln der Patienten konnte die Operation unter Nerverhalt durchgeführt werden und bei 15% der Patienten lag ein positiver Schnittrand vor.

Um das Risiko einer Ausbreitung des Tumors zu minimieren, wurde bei etwa 3/4 der Patienten eine Lymphknotendissektion, d. h. eine operative Entfernung der Lymphknoten durchgeführt.

Bei etwa 40% der Patienten war das Tumorgewebe „mittelgradig“ differenziert (Gleason Score 5–6), bei knapp der Hälfte

der Patienten „mittelgradig bis schlecht“ (Gleason Score 7) und bei 13% der Patienten „schlecht- bis entdifferenziert“ (Gleason Score 8–10).

Bei 11% der Patienten lag der PSA-Wert im Normalbereich (<4,00 ng/ml), bei 67% war er leicht erhöht (4,00 ng/ml und 10,00 ng/ml) und bei 22% der Patienten stark erhöht (>10,00 ng/ml).

Zwischen den Studienteilnehmern und jenen Patienten, die nicht an der Studie teilnahmen (Ablehnung oder nachträglicher Ausschluss) gab es hinsichtlich der Variablen Alter, Nerverhalt und Lymphknotendissektion keine signifikanten Unterschiede.

Messinstrumente

Zur Messung von Harninkontinenz wurden drei verschiedene Kriterien verwendet:

Tab. 3
Kontinenz und zusätzliche Behandlungen 3 Monate nach der OP

	N	%
Vollständige Kontinenz	146	42%
Soziale Kontinenz	79	22%
Subjektive Kontinenz	150	43%
Dranginkontinenz		
● nie	165	47%
● gelegentlich	143	41%
● häufig / immer	41	12%
Belastungsincontinenz		
● keine	127	36%
● Grad I	99	28%
● Grad 2	110	31%
● Grad III	14	4%
Rehabilitation	225	65%
Beckenbodengymnastik	264	76%
Medikamente gegen Urinverlust	20	6%
OP gegen Urinverlust	0	0%

Analyse

Statistische Analysen wurden mit den Softwarepaketen PASW 18 und Microsoft Excel 2003 durchgeführt. Unterschiede zwischen Skalenmittelwerten wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben berechnet, Unterschiede zwischen Prozentanteilen (z. B. kontinent vs. inkontinent) mit dem Chi²-Test. Signifikante Unterschiede (ab $p < 0,05$) werden mit einem Stern, signifikante Unterschiede (ab $p < 0,001$) mit drei Sternen gekennzeichnet.

Mit Hilfe eines binär-logistischen Regressionsmodells (volles Modell) wurde der Einfluss des Alters der Patienten, der Art der OP, der Schwere der Krebserkrankung (Gleason Score) sowie die Stärke präoperativer Blasen-Symptome auf den post-operativen Kontinenzstatus der Patienten ermittelt.

Ergebnisse

Insgesamt unterzogen sich 576 Patienten einer radikalen Prostatektomie. Davon mussten 89 aus der Studie ausgeschlossen werden: 15 aufgrund unzureichender Deutschkenntnisse, 19 Patienten konnten von den Interviewern nicht erreicht werden. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu verhindern, wurden im Nachhinein außerdem alle Patienten mit dem Tumorstadium pT4 ($N = 4$) sowie Patienten, die den ersten Fragebogen erst *nach* der OP ausgefüllt hatten ($N = 51$), von der Studie ausgeschlossen.

Somit kamen 487 Patienten für eine Studienteilnahme infrage. Davon verweigerten zum ersten Befragungszeitpunkt (präoperativ) 97 die Teilnahme. Gründe für die Verweigerung der Studienteilnahme waren eine generelle Ablehnung der Teilnahme an Studien ($N = 11$) sowie eine hohe psychische Belastung ($N = 11$). Weitere 75 Patienten nannten keinen Ablehnungsgrund. Die präoperative Teilnahmequote lag somit bei 80%. Drei Monate nach der OP (t1) füllten weitere 40 Patienten den Fragebogen nicht aus.

Folglich nahmen vor der OP 390 Patienten und drei Monate nach der OP 350 Patienten an der Studie teil (gültige Fragebögen).

Inkontinenz

Drei Monate nach der OP waren insgesamt 42% vollständig kontinent. Nicht vollständig, aber „sozial kontinent“ waren weitere 22% der Patienten; 43% der Patienten schätzten sich subjektiv selbst als kontinent ein.

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten litten an Drang- und knapp zwei Drittel an Belastungsinkontinenz (vgl. ► Tab. 3), wobei bei 43% der Patienten sowohl Symptome von Belastungs- als auch von Dranginkontinenz auftraten (nicht in Tabelle).

Die Dranginkontinenz war bei 12% („häufig/immer“) und die Belastungsinkontinenz bei 4% (Grad III) der Patienten sehr stark ausgeprägt.

Symptomlast

Anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-PR25 lassen sich Rückschlüsse auf die Symptomlast hervorgerufen durch Blasen-Symptome (Harninkontinenz), Darm-Symptome (Stuhlinkontinenz) sowie Inkontinenzhilfen (Einlagen) ziehen.

Nach Osoba sind Unterschiede zwischen 5 und 10 Punkten auf einer EORTC-Skala zwar klinisch relevant, zeigen jedoch nur eine geringe („little“) Veränderung an. Unterschiede von 10 und 20 Punkten stehen dagegen für eine mittlere („moderate“) Veränderung im Zeitverlauf (14). Drei Monate nach der OP zeigt sich demnach eine statistisch signifikante und zugleich klinisch bedeutsame Zunahme von Blasen-Symptomen (+10,2 Punkte).

Die Belastung durch Darm-Symptome war bei den Patienten sowohl vor als auch nach der OP sehr gering. Deren Zunahme von t0 zu t1 (+0,8 Punkte) war minimal und statistisch nicht signifikant.

Eine weitere Symptomskala des EORTC QLQ-PR25 misst die Belastung durch Inkontinenzhilfen (Einlagen). Da solche Hilfen vor der OP von nur 14 Patienten (4%) benutzt wurden, Vergleichswerte für beide Befragungszeitpunkte also nur für sehr wenige Patienten existieren, erscheint ein Längsschnittvergleich der Skalenwerte nicht sinnvoll. Drei Monate nach der OP gaben insgesamt 185 Patienten an, eine Inkontinenzhilfe zu benutzen. Mit etwa 40 Punkten war die Last der mit Inkontinenz-

Tab. 4 Inkontinenz 3 Monate nach der OP in Abhängigkeit verschiedener Faktoren

Variable	OR*	SE**	p
Therapie			
● nicht nervschonend	1,87	0,25	0,013*
● RRPE	1,29	0,23	0,263
Alter			
● >65 Jahre	1,58	1,58	0,010*
PSA-Wert (prä-operativ)	1,02	0,02	0,358

*Odds-Ratio, **Standardfehler

hilfen verbundenen Symptome noch etwas stärker ausgeprägt als die Symptomlast durch Blasen-Symptome (vgl. ► Tab. 3).

Risikofaktoren

In einem weiteren Schritt wurde der Einfluss verschiedener Einflussgrößen auf den postoperativen Kontinenzstatus der Patienten untersucht. In diesem Zusammenhang wurde mit Hilfe eines binär-logistischen Regressionsmodells der Einfluss der Therapie, des Alters sowie des präoperativen PSA-Werts auf den Kontinenzstatus der Patienten drei Monate nach der OP getestet (vgl. ► Tab. 4). Zwei weitere Variablen – Gleason Score und die Stärke der Blasen-Symptome vor der OP – wurden nicht mit in das Regressionsmodell einbezogen, weil sie statistisch signifikant mit dem Alter der Patienten korrelieren (je älter, desto höher bzw. stärker).

Patienten, die nicht unter Nerverhalt („nicht nervschonend“) operiert wurden, hatten im Vergleich zu nervschonend operierten Patienten drei Monate nach der OP ein um 87% erhöhtes Risiko, inkontinent zu sein (OR = 1,87; 95% CI: 1,14–3,07). Bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, war dieses Risiko im Vergleich zu Patienten mit einem Alter von ≤65 Jahren um knapp 58% erhöht (OR = 1,58; 95% CI: 1,01 – 2,46).

Keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Kontinenzstatus der Patienten drei Monate nach der OP hatten die Art der OP (EERPE vs. RRPE) und der präoperative PSA-Wert.

Rehabilitation und zusätzliche Therapien

Etwa 2/3 der Patienten (N = 225) gaben an, nach der OP eine Rehabilitation in Anspruch genommen zu haben. Beckenbodengymnastik zur Wiedererlangung der Kontinenz wurde von 3/4 der Patienten (N = 264) betrieben. Inkontinente Patienten nahmen signifikant häufiger eine Rehabilitation in Anspruch (p<0,001) und betrieben signifikant häufiger Beckenbodengymnastik (p<0,001).

Bei keinem Patienten wurde eine OP zur Behebung bzw. Linderung der Inkontinenz durchgeführt, 6% der Patienten (N = 20) nahmen Medikamente (urologische Spasmolytika) gegen Harninkontinenz.

Diskussion

Diese Studie konnte drei Monate nach der OP eine Kontinenzrate von 42% nachweisen. Bisherige Studien, die Inkontinenz ebenfalls über das Tragen von protektiven Einlagen definieren, kommen in diesem Zusammenhang zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen (15). Dokumentierte Kontinenzraten drei Monate nach einer Prostatektomie reichen von 17% (16) bis 76% (17). Diese Unterschiede dürften zum einen in unterschiedlichen Operationstechniken sowie unterschiedlichen soziodemographischen und medizinischen Merkmalen der Studienteilnehmer begründet sein. Zum anderen spielen aber auch unterschiedliche Methoden bei der Messung von Inkontinenz eine bedeutende Rolle (12). So weisen Studien, die Inkontinenz mit standardisierten Fragebögen messen, durchschnittlich niedrigere postoperative Kontinenzraten auf als Studien, bei denen der Kontinenzstatus der Patienten vom Arzt eingeschätzt wird (18). Darüber hinaus gelten in manchen Studien auch Patienten als komplett kontinent, die innerhalb von 24 Stunden bis zu eine Vorlage benötigen (12). Nach diesem Kriterium waren drei Monate nach der OP 64% der Patienten unserer Stichprobe kontinent. Patienten, die pro Tag eine Vorlage benötigen und damit als „sozial kontinent“ gelten, begreifen sich in der Regel selbst nicht als kontinent. Das bessere Maß für die Bestimmung des Kontinenzstatus scheint deshalb das in dieser Studie verwendete strenge Kriterium (keine Vorlage nötig) zu sein.

Hinsichtlich der Faktoren, die ein frühes Wiedererlangen der Kontinenz begünstigen, stehen unsere Ergebnisse im Widerspruch zu einer Studie von Lepor et al., die niedriges Alter und Erhalt der neurovaskulären Bündel nicht als protektive Faktoren identifizieren konnte (19). Die Ergebnisse einer Studie von Burkhard et al., nach der der Erhalt der neurovaskulären Bündel ein schnelleres Wiedererlangen von Kontinenz begünstigt, konnten hingegen bestätigt werden (20). Auch ältere Patienten (>65 Jahre), Patienten mit einem hohen Gleason-Score und Patienten, die bereits vor der OP Inkontinenzprobleme hatten, sind besonders stark von postoperativer Inkontinenz betroffen. Sie müssen mit einer längeren Rekonvaleszenz rechnen. Ärzte sollten im präoperativen Aufklärungsgespräch auf diese Beeinträchtigung hinweisen.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Art der Prostatektomie (EERPE vs. RRPE) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Kontinenzstatus der Patienten drei Monate nach der OP hat.

In zukünftigen Studien sollte der Kontinenzstatus der Patienten mit validierten Fragebögen ermittelt werden, und nicht durch die subjektive Einschätzung des Operateurs. Um ein umfassenderes Bild über den Kontinenzstatus der Patienten zu erlangen, sind zusätzliche Informationen notwendig. Vor allem die Selbsteinschätzung der Patienten (kontinent vs. inkontinent) sowie Kenntnisse über den Inkontinenztyp (Belastungs- vs. Dranginkontinenz) sind in diesem Zusammenhang zu nennen.

Fazit für die Praxis

- Drei Monate nach der Prostatektomie waren etwa 60% der Patienten inkontinent.
- Patienten, die nicht nervschonend operiert werden konnten und Patienten, die älter als 65 Jahre alt sind, haben ein signifikant höheres Risiko, drei Monate nach der OP inkontinent zu sein.
- Der operative Zugang (EERPE vs. RRPE) hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Kontinenzstatus der Patienten drei Monate nach der OP.

Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert-Koch-Institut 2008.
2. Ramsey S et al. Access to information sources and treatment considerations among men with local stage prostate cancer. *Urology* 2009; 74: 509–515.
3. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4: 473–485.
4. Stolzenburg JU et al. Die Endoskopisch Extraperitoneale Radikale Prostatektomie (EERPE) – Eine Kombination der Vorteile der Laparoskopie und der retropubischen Prostatektomie. *Urologe B* 2002; 240: 414–415.
5. Stolzenburg JU et al. Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy: The University of Leipzig Experience of 2000 Cases. *J Endourol* 2008; 22: 2319–2325.
6. Blaivas JG et al. Definition and classification of urinary incontinence: Recommendations of the Urodynamic Society. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 149–151.
7. Heidler H. Spezielle Ursachen der Harninkontinenz beim Mann. *J Urol Urogynaekol* 2004; 11: 17–18.
8. Schumacher S, Müller S. Belastungsinkontinenz und Mischinkontinenz. *Urologe A* 2004; 43: 1289–1300.
9. Ingelman-Sundberg A. Operative treatment of female urinary incontinence. *Ann Chir Gynaecol* 1982; 71: 208–220.
10. Bundesministerium für Bildung und Forschung. Bildung in Deutschland 2008. Bielefeld: Bertelsmann 2008.
11. Robert-Koch-Institut. Harninkontinenz. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 39. Berlin: Robert-Koch-Institut 2007.
12. Boergermann C et al. Therapie der Belastungsinkontinenz beim Mann. Teil 2 der Serie Inkontinenz. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 484–491.
13. Van Andel G et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: A questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2418–2424.
14. Osoba D. What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1565–1570.
15. Romero-Otero J, Touijer K, Guillonneau B. Laparoscopic radical prostatectomy: contemporary comparison with open surgery. *Urol Oncol* 2007; 25: 499–504.
16. Link RE et al. Health related quality of life before and after laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 175–179.
17. Curto F et al. Nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: Our technique. *Eur Urol* 2006; 49: 344–352.
18. Herrmann TR et al. Oncological and functional results of open, robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy: does surgical approach and surgical experience matter? *World J Urol* 2007; 25: 149–160.
19. Lepor H, Kaci L. The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms: a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments. *J Urol* 2004; 171: 1216–1219.
20. Burkhard FC et al. Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy – does it have an impact on urinary continence? *J Urol* 2006; 176: 189–195.

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Urologische Tumoren im Fokus

Der diesjährige Urologen-Kongress verzeichnete mehr als 6000 Teilnehmer – laut Kongresspräsident Prof. Dr. Wolfgang Weidner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen, ist er somit der drittgrößte Urologen-Kongress der Welt. Im Focus des Kongresses standen die urologischen Tumoren.

Auf besondere Resonanz in der Öffentlichkeit stieß besonders das Schülerprojekt „Werde Urologin/Urologe für einen Tag“ der DGU, welches Abiturienten praktische Einblicke in das Fach der Urologie bot. Mit dieser Aktion hatte sich die DGU zum Ziel gesetzt, das Interesse bei den Schülern für den Beruf des Facharztes für Urologie zu wecken. An mehreren Stationen konnten die Schüler beispielsweise mit echten Geräten endoskopieren.

Früherkennung Prostatakarzinom – neue Daten

Prof. Michael Stöckle, Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., kommentierte neue Daten (1) zur PSA-gestützten Früherkennung des Prostatakarzinoms im Rahmen der Eröffnungs-Pressekonferenz der Gesellschaft. Die jetzt publizierten Daten unterscheiden sich von den bisherigen Screeningdaten im wesentlichen dadurch, dass zum Zeitpunkt der Auswertung eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 14 Jahren überblickbar war. In der Studie zeigte sich eine Reduktion der P-Ca-bedingten Todesfälle um etwa 50%, so der Experte. Noch deutlicher waren die Unterschiede, wenn man nur Männer analysiert, die beim ersten PSA-Test jünger als 60 Jahre waren: von diesen sind zwischenzeitlich nur 8 verstorben, verglichen mit 43 vergleichbaren Fällen aus der Kontrollgruppe.

Das Problem der Überdiagnostik und Überbehandlung ist jedoch nicht gelöst, da nicht jedes im Screening entdeckte P-CA tatsächlich zum Tode führt. Der völlige Verzicht auf den PSA-Test kann jedoch nicht die richtige Reaktion auf das Problem Überdiagnostik und Übertherapie sein, so Stöckle. Seiner Meinung nach ist möglicherweise die „active surveillance“, die aktive Überwachungsstrategie bei insignifi-

kanten Tumoren, angemessener als eine sofortige kurative Therapie.

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Am inkurablen metastasierten P-CA versterben allein in Deutschland etwa 11 000 Patienten pro Jahr. Der Begriff des kastrationsresistente P-CA (CRPC) ersetzt zunehmend die Begriffe „hormonrefraktäres“ und „Androgen-unabhängiges“ P-CA. Androgene aus der Nebennierenrinde oder Androgene, die von den Prostatakarzinomzellen selbst gebildet werden, können durch intrakrine Aktivierung der Androgenrezeptor-vermittelten Signalkette das Tumorwachstum unterhalten, erläuterte Prof. Bernd Wullich, Universitätsklinikum Erlangen. Neue Entwicklungen in der Behandlung des fortgeschrittenen CRPC sowie der Bereich der Biomarkerentwicklungen zur Prädiktion des Therapieansprechens.

Hier hat sich kürzlich der Nachweis zirkulierender Tumorzellen (CTCs) im Blut von P-Ca-Patienten mittels RT-PCR als eine Untersuchung erwiesen, der zum einen eine prognostische Signifikanz zukommen könnte, zum anderen aber auch ein vielversprechender Marker im Rahmen eines Therapie-Monitorings (z.B. in klinischen Studien) darstellen könnte, so der Experte. Ein solches Testsystem ist von der FDA zugelassen und steht als kommerziell verfügbares Kit für das Therapiemonitoring beim metastasierten Prostata-, Brust- und kolorektalen Karzinom zur Verfügung.

Therapeutischer Goldstandard zur Behandlung des CRPC in der Erstlinientherapie ist die systemische Gabe von Docetaxel plus Prednison. In zahlreichen Studien wird derzeit die Kombination mit anderen Substanzen untersucht, da die Erfolge mit dieser Kombination eingeschränkt ist. In einer auf dem ASCO 2010 vor-

gestellten Phase-III-Studie konnte das Gesamtüberleben von CRPC-Patienten, die zusätzlich Bevacizumab erhielten, nicht verlängert werden. Mit Spannung werden nun die Ergebnisse weiterer Phase-III-Studien erwartet, deren Docetaxel-Kombinationen ebenfalls in diesen Signalweg eingreifen. Die Zukunft in der Erstlinientherapie dürfte in der Kombination Docetaxel/Prednison „plus X“ liegen, so das Fazit von Wullich.

Neue Therapieoption in der Zweitlinientherapie

In der Zweitlinientherapie sind nach Docetaxel-basierter Chemotherapie die Behandlungsoptionen derzeit eher eingeschränkt. In einer Phase-II-Studie wurde an 146 Zentren in 26 Ländern an 755 Patienten die bisherige Gabe von Mitoxantron gegen das Prüfmedikament Cabazitaxel in Kombination mit Prednison/Prednisolon (TROPIC-Studie) getestet und verbesserte signifikant das Gesamtüberleben gegenüber der Mitoxantron-basierten Therapie. Somit könnte nach diesen Ergebnissen Cabazitaxel bald neuer Standard in der Zweitlinientherapie werden.

Supportive Therapie

Bereits 2009 wurde in einer Phase-III-Studie über die positiven Effekte von Denosumab auf die Knochenmineraldichte und Verhinderung/Verzögerung von Frakturen bei Männern mit nicht metastasiertem P-Ca unter ADT berichtet. Unklar blieb jedoch, ob Denosumab den bisher eingesetzten Substanzen überlegen ist. Eine auf dem ASCO 2010 vorgestellte multizentrische Studie an 1901 Patienten mit metastasiertem P-CA ergab, dass der monoklonale Antikörper besser vor skelettbezogenen Ereignissen schützen konnte als das Bisphosphonat Zoledronsäure.

Dr. Peter Henning, Stuttgart

Literatur

1. Hugosson J et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology* 2010; 11(8): 725–732.

Quelle: Eröffnungs-Pressekonferenz der 62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) am 23. September 2010, Düsseldorf.

Sequenztherapie beim Nierenzellkarzinom

Dank großer Therapieauswahl ist eine Individualisierung möglich

Die Wahl der Krebsmedikamente bei fortgeschrittenem Nierenkrebs wird nicht nur durch deren Wirksamkeitsdaten und Zulassungsstatus bestimmt, sondern auch durch die individuellen Belange des Patienten. Dabei ist auch zu bedenken, dass heute sieben von zehn Nierenkrebs-Patienten mehrere Therapielinien bei recht guter Lebensqualität durchlaufen können (► Tab. 1).

Bis vor etwa zehn Jahren hatten Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eine ungünstige Prognose, da Chemotherapeutika und Zytokine allein nur wenig ausrichten konnten und zudem schlecht verträglich waren. Heute stehen für die Behandlung verschiedene Target-Therapien zur Ver-

fügung, die in Erst- oder Folgelinien eingesetzt werden können. „Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs können damit leitlinienkonform und dennoch individuell behandelt werden“, berichtete Prof. Jürgen Gschwend von der TU München. Jeweils etwa 70% der Patienten kann nach einer Erst- und Zweitlinienthera-

pie noch eine weitere medikamentöse Therapie angeboten werden, die einzuschlagende Sequenz will deshalb wohl überlegt sein.

Für die Erstlinien-Therapie werden Bevacizumab/Interferon- α , Sunitinib und Pazopanib eingesetzt oder bei hohem Progressionsrisiko Temsirolimus. Der typische Nierenkrebspatient – relativ späte Diagnose mit bereits eingetretener Metastasierung aber bei gutem Allgemeinbefinden – wird sich folglich zwischen Bevacizumab (Avastin®) plus IFN- α oder einem Tyrosinkinasehemmer (Sunitinib, Pazopanib) entscheiden müssen. „Da die Wirksamkeit dieser Medikamente vergleichbar ist, hängt die Therapiewahl wesentlich von Aspekten wie dem zu erwartenden Nebenwirkungsspektrum und der Eignung der Substanz für die Sequenztherapie ab“, so Gschwend. So seien für Patienten mit Herzerkrankungen die beiden Tyrosinkinasehemmer wenig geeignet, da sie die kardiale Leistung senken können. Auch bei Schwierigkeiten mit der Nahrungsaufnahme – etwa Läsionen der Mundschleimhaut – sind diese Substanzen problematisch, weil sie eine Stomatitis begünstigen können. „Unter diesen Gesichtspunkten ist für viele Patienten die Behandlung mit Bevacizumab und Interferon eine gute Wahl, zumal damit noch alle Optionen für Folgetherapien offen sind“, so der Onkologe. Eine mögliche und durch positive Studien gedeckte Abfolge beginnt mit Bevacizumab/IFN, dann kommen die Tyrosinkinasehemmer und schließlich der mTOR-Hemmer Everolimus. Damit rückt die Umwandlung von metastasiertem Nierenkrebs in eine chronische Erkrankung in greifbare Nähe.

Dr. Beate Grübler, Hannover

Quelle: Fachpresseveranstaltungen zum 62. DGU-Kongress am 23.09.2010 in Düsseldorf; Veranstalter: Roche Pharma AG.

Tab. 1 Behandlung des mRCC nach EAU-Leitlinie

Krankheitstyp und Behandlungslinie	Therapie-Situation	Therapie
Klarzelliges RCC First-Line	Geringes/mittleres Risiko	Bevacizumab + IFN- α Sunitinib Pazopanib Torisel
	Hohes Risiko	
Klarzelliges RCC Second -Line	Nach Zytokin Nach VEGFR TKI	Sorafenib, Sunitinib oder Pazopanib Everolimus Sunitinib
	Nach mTOR	Unbekannt
Nicht-klarzelliges RCC		Torisel Sunitinib oder Sorafenib

Mod. nach: Ljungberg B et al.: Eur Urol 2010; 58: 398-406.

mCRPC: Cabazitaxel zukünftige Second-line-Option nach Docetaxel?

Bislang steht für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die auf die Standard-First-line-Chemotherapie mit Docetaxel nicht mehr adäquat ansprechen, keine Evidenz-basierte Therapieoption zur Verfügung. Große Hoffnungen verbinden sich daher mit Cabazitaxel, einer neuen Substanz, die diesen Patienten noch einmal die Chance auf eine Überlebenszeitverlängerung bietet. In den USA ist Cabazitaxel bereits für die Second-line-Behandlung beim mCRPC nach Docetaxel-Versagen zugelassen. In Europa ist die Zulassung für diese Indikation beantragt.

Die Behandlung von Patienten mit mCRPC, die auf Docetaxel nicht mehr ansprechen, ist im klinischen Alltag eine große Herausforderung, betonte Prof. **Axel Heidenreich**, Aachen, auf einer Pressekonferenz anlässlich des diesjährigen DGU-Kongress. Viele dieser Patienten werden derzeit mit Mitoxantron weiterbehandelt. Für Mitoxantron wurde jedoch im Rahmen kontrollierten klinischer Studien kein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu einer rein symptomatischen Behandlung gezeigt. „Wir haben in dieser Situation einen dringenden ‚medical need‘“, wie Heidenreich erläuterte.

In Düsseldorf stellte er den Krankheitsverlauf eines Patienten mit mCRPC vor, für den der Einsatz von Cabazitaxel eine wichtige neue Therapieoption darstellen könnte: Der 70-jährige Patient mit der Erstdiagnose ossär metastasiertes Prostatakarzinom hatte nach mehrjähriger Behandlung mit einem LHRH-Analogen und weiteren, sekundären hormonellen Therapiemöglichkeiten ein CRPC entwickelt. Die Bildgebung zeigte eine Progression der os-

sären Metastasenlast sowie neue Metastasenlokalisationen im Weichteilgewebe und in der Lunge. Dies, so Heidenreich, war zunächst einmal eine klare Indikation für den Wechsel auf die Chemotherapie. Standard ist hier die First-line-Chemotherapie mit Docetaxel.

Erst Docetaxel, dann Cabazitaxel?

Die klinische Erfahrung zeige immer wieder, dass Patienten mit mCRPC und deutlichem PSA-Wert-Abfall unter Docetaxel insgesamt 2–3 Jahren von der Behandlung mit Docetaxel profitieren können, betonte Heidenreich. Da es bei Therapiebeginn initial zu einem Flare-up-Phänomen des PSA-Wertes kommen kann, warnte er davor, die Behandlung zu früh abbrechen; die Patienten sollten mindestens drei Zyklen und bei Therapieansprechen mindestens 4–6 Therapiezyklen erhalten. Wird die Behandlung gut vertragen und ist der PSA-Nadir

nach sechs Zyklen nicht erreicht, empfiehlt Heidenreich die Weiterbehandlung mit Docetaxel auf insgesamt zehn Zyklen. Bei gutem PSA-Ansprechen kann die Behandlung mit Docetaxel wiederholt werden. Spätestens, wenn der Patient auf die wiederholte Gabe von Docetaxel nicht mehr anspricht und die PSA-Verdopplungszeit eine deutliche Krankheitsproliferation signalisiert, sollte jedoch auf eine andere Substanz gewechselt werden. Hier ist laut Heidenreich die Behandlung mit Cabazitaxel zukünftig eine wichtige neue Option.

TROPIC: Überlebensvorteil unter Cabazitaxel

Er verwies auf die randomisierte Phase III-Studie TROPIC, in der Cabazitaxel, das wie Docetaxel mit Prednison kombiniert wird, das Sterberisiko um 28% (HR 0,72; $p < 0,0001$) reduzierte im Vergleich zur Behandlung mit Mitoxantron/Prednison im Kontrollarm. Die mediane progressionsfreie Zeit wurde verdoppelt ($p < 0,0001$). Aufgrund der TROPIC-Daten erfüllte die Second-line-Gabe von Cabazitaxel Evidenzlevel 1, resümierte Heidenreich. Die Verträglichkeit von Cabazitaxel bewertete Heidenreich als klinisch handhabbar. Im Vordergrund stehen hämatologische Nebenwirkungen, weshalb das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden sollte und ggf. eine sekundäre G-CSF-Prophylaxe notwendig ist.

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

Quelle: Fach-Pressekonferenz der sanofi-aventis „Aktuelle und zukünftige Behandlungsstrategien beim mCRPC“, im Rahmen des DGU-Kongress, Düsseldorf, 23.09.2010.

Prostatakarzinom

Familiäres Risiko überschätzt?

Eine positive Familienanamnese gilt als starker Risikofaktor für ein Prostatakarzinom, da bei direkten Anverwandten der Patienten überproportional häufig ebenfalls ein Prostatakarzinom festgestellt wird. Doch der vermeintliche Zusammenhang täuscht und ist wohl zumindest teilweise durch einen Bias bei den epidemiologischen Erhebungen bedingt. Das legt eine Untersuchung von Ola Bratt et al. aus Helsingborg (J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1–8) nahe.

Anhand von Daten aus Krebsregistern versuchten die Wissenschaftler, das Risiko eines Prostatakarzinoms bei Männern zu erfassen, deren Bruder an diesem Tumor erkrankte. Analysiert wurden die Daten von 13 975 Männern mit Prostatakarzinom sowie insgesamt 22 511 Brüdern der Patienten.

Wie erwartet, zeigte sich bei den Brüdern eine erhöhte Diagnosehäufigkeit des Tumors. Das aber belegt laut Bratt et al. nicht zwingend ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Denn die häufigeren Diagnosen sind auch dadurch zu erklären, dass das Prostatakarzinom allgemein als Tumor

mit hoher genetischer Prädisposition angesehen wird und deshalb im Krankheitsfall bei nahen Anverwandten entsprechend häufig ebenfalls nach diesem Tumor gefahndet wird.

Dafür dass die vermeintlich familiäre Prädisposition möglicherweise überschätzt wird, spricht nach Angaben der skandinavischen Forscher die Tatsache, dass bei den Brüdern der Patienten überproportional viele T1c-Tumore, aber kaum vermehrt metastasierte Karzinome gefunden wurden. Auch wurden die Tumore vor allem im ersten Jahr nach der Diagnosestellung beim Bruder entdeckt und das gehäuft bei

Männern in höheren sozioökonomischen Schichten. Das lässt nach Bratt et al. vermuten, dass die erhöhte Diagnosewahrscheinlichkeit nicht ein erhöhtes Krankheitsrisiko anzeigt, sondern dadurch bedingt ist, dass Männer, deren Bruder am Prostatakrebs erkrankt ist, in der direkten Folgezeit eher bereit sind, sich einer Screeninguntersuchung zu unterziehen.

Die Erhebung zeigt damit indirekt auch, dass es wahrscheinlich eine enorm große Zahl an Männern mit einem nicht diagnostiziertem Prostatakarzinom gibt, schreiben Jan M. Thompson et al. in einem Editorial zu der Arbeit. Wird ein Tumor in der Familie entdeckt, so wird häufiger als es sonst der Fall wäre, eine Prostatabiopsie bei den direkten männlichen Verwandten durchgeführt. Wird dann ein Karzinom festgestellt, so wird dies quasi automatisch als familiär bedingt angesehen, was insgesamt zu einer deutlichen Überschätzung des familiären Risikos führen dürfte.

Christine Vetter, Köln

Literatur

1. Bratt O et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1–8.

Prophylaxe und Therapie des Tumorlysesyndroms

Schnelle Kontrolle der Harnsäurewerte mit Rasburicase

Das Auftreten eines Tumorlysesyndroms (TLS) ist eine lebensbedrohliche klinische Notfallsituation. Das Risiko wird jedoch oft unterschätzt, möglicherweise, weil es ein seltenerer Zwischenfall als beispielsweise eine febrile Neutropenie ist. Eine aktuelle, hochrangig publizierte multizentrische Phase-III-Studie zeigt, dass Rasburicase (Fas-turtec®) bei Erwachsenen mit einer Hyperurikämie oder einem hohen Risiko für ein TLS schneller zu einer Kontrolle der Harnsäurewerte im Plasma führte als Allopurinol. Rasburicase wurde sowohl als Monotherapie als auch in der sequenziellen Kombination mit Allopurinol gut vertragen.

Das TLS tritt in den ersten Tagen nach Beginn der Tumorthherapie auf. Besonders gefährdet sind Patienten mit akuten Leukämien oder aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, seltener sind Patienten mit soliden Tumoren betroffen. Wichtigstes Warnsignal einer TLS ist eine Hyperurikämie mit konsekutivem partiellen bis

vollständigen Nierenversagen. Zu beachten sind auch Anzeichen metabolischer Entgleisungen in Form einer Hyperkaliämie oder -phosphatämie sowie einer Hypokalzämie und Azidose. Mit einer schnellen Kontrolle der Plasma-Harnsäure-Werte lassen sich TLS-bedingte To-

desfälle effektiv vermeiden und Kosten für eine Intensivbetreuung dieser Patienten verringern.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen den Einsatz von Rasburicase bei Patienten mit einem hohen TLS-Risiko (1): Die Prävention ist demnach das beste Management des TLS. Bei mittlerem Risiko kommen neben einer ausreichenden Hydrierung der Patienten entweder Rasburicase oder Allopurinol infrage. Bei bestehendem TLS kann Rasburicase bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt werden.

Eine aktuelle Vergleichsstudie unterstreicht den hohen klinischen Stellenwert von Rasburicase bei erwachsenen Tumorpatienten (2). In der dreiarmligen Studie wurden Patienten mit hämatologischen Neoplasien mit einem Risiko für Hyperurikämie und TLS drei Gruppen zugeteilt:

- Gruppe A (n = 92): Rasburicase (0,20mg/kg/d i.v. an den Tagen 1–5)
- Gruppe B (n = 92): Rasburicase plus Allopurinol (Rasburicase 0,20 mg/kg/d an den Tagen 1–3, gefolgt von Allopurinol 300 mg/d oral an den Tagen 3–5) oder
- Gruppe C (n = 91): Allopurinol (300 mg/d oral an den Tagen 1–5).

Primärer Studienendpunkt war der Prozentsatz von Patienten, die einen Plasma-Harnsäurespiegel von maximal 7,5 mg/dl während der Tage 3–7 erreichten oder aufrecht erhielten.

Höhere Ansprechrate als Allopurinol

Die Auswertung zeigte, dass die Plasma-Harnsäure-Zielwerte unter Rasburicase (Gruppe A) von 87%, unter Rasburicase plus Allopurinol

(Gruppe B) von 78% und unter Allopurinol (Gruppe C) von 66% der Teilnehmer erreicht wurden. Ein weiterer Pluspunkt für Gruppe A war die Schnelligkeit des Erreichens der Zielwerte. Bei hyperurikämischen Patienten betrug die Zeit bis zur Kontrolle der Plasma-Harnsäure vier Stunden unter Rasburicase, vier Stunden unter Rasburicase plus Allopurinol und 27 Stunden unter Allopurinol.

Die Ansprechrate war in der gesamten Studienpopulation für Rasburicase signifikant höher als für Allopurinol ($p = 0,001$), sowohl bei

Patienten mit hohem Risiko für ein TLS (89% vs. 68%; $p = 0,012$) als auch bei Patienten, die zu Studienbeginn eine Hyperurikämie aufwiesen (90% vs. 53%; $p = 0,015$).

Dr. Alexander Kretzschmar, München

Literatur

1. Coiffier B. et al. JCO 2008; 26: 2767–2778.
2. Cortes J et al. JCO 2010; 28: 4207–4213.

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab nach Chemotherapie

Wie häufig ist eine symptomatische Herzinsuffizienz?

Die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz beträgt bei Patientinnen unter adjuvanter Trastuzumab-Therapie 2%. Ein Großteil dieser Patientinnen zeigt unter entsprechender Therapie eine Rückbildung. Dies ergab eine neue retrospektive Auswertung durch ein unabhängiges Prüfergremium.

Ein Komitee von sechs unabhängigen Onkologen und Kardiologen überprüfte systematisch alle Patienten in zwei großen Studien – NSABP B-31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) und NCCTG N9831 (North Central Cancer Treatment Group) – mit symptomatischem Herzversagen und errechnete die kardiale Ereignisrate. Trastuzumab wurde in die-

sen Studien nach einer adjuvanten Standard-Chemotherapie (Doxorubicin und Cyclophosphamid) verabreicht.

Ausgewertet wurden die Krankenakten von insgesamt 173 Patientinnen: 40 im Arm mit alleiniger Chemotherapie und 133 im Kombinations-Arm. Mit Trastuzumab behandelte Patientinnen wiesen eine Inzidenz von 2% für symp-

tomatisches Herzversagen im Vergleich zu 0,45% der Patientinnen im Arm mit alleiniger Chemotherapie auf. Eine komplette oder partielle Rückbildung wurde bei 86,1% der mit Trastuzumab behandelten Patientinnen beobachtet. Von fünf Patientinnen, die verstarben, erhielt nur eine Patientin Trastuzumab.

Unabhängige Prädiktoren für kardiale Ereignisse waren ein Alter >50 Jahre, eine niedrige linksventrikuläre Auswurfraction zu Beginn der Paclitaxel-Behandlung sowie eine Behandlung mit Trastuzumab.

Dr. Alexander Kretschmar, München

Literatur

1. Russell SD et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3416–3421.

Neues aus der WHI-Studie

Lungenkrebsrisiko nach Östrogen-Ersatztherapie nicht erhöht

Die große Women's Health Initiative (WHI) liefert wieder einmal neue Informationen: Laut einer aktuellen Auswertung haben postmenopausale Frauen nach alleiniger Östrogensubstitution kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko.

Die WHI hatte bekanntlich u. a. als Ziel, den Nutzen der Hormonersatztherapie in der Postmenopause bei verschiedenen Endpunkten wie KHK, Schlaganfall oder Hüftfrakturen zu sichern. Eine Teilstudie umfasste mehr als 10 000 hysterektomierte postmenopausale Frauen, die randomisiert eine alleinige Östrogensubstitution oder Placebo erhielten. Die Studie wurde nach median 7,3 Jahren vorzeitig abgebrochen wurde, da Frauen in der Verumgruppe ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko besaßen. Die Nachbeobachtung in der WHI-Studie läuft jedoch weiter.

Ein vermehrtes Auftreten von Malignomen war zum damaligen Zeitpunkt nicht aufgefallen. Eine neue Post-hoc-Analyse nach einem Follow-up von knapp 8 Jahren zeigt, dass das explizit

auch für Lungenkarzinome gilt (1). Insgesamt wurden 115 Lungenkarzinome diagnostiziert, davon 61 unter Östrogensubstitution, 54 in der Placebogruppe. Die Zahlen entsprechen einer Inzidenz von 0,15% bzw. 0,13% pro Jahr bzw. einer Hazard Ratio (HR) von 1,17; der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,39 nicht signifikant. Auch Lungenkrebs-bedingte Todesfälle traten in der Verumgruppe nicht häufiger auf als unter Placebo (33 vs. 34; HR 1,07; p = 0,79).

Das gleiche Bild ergab die separate Auswertung kleinzelliger (SCLC) und nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC): Unter aktiver Substitution wurden 51 NSCLC, in der Placebogruppe 48 NSCLC gezählt (HR 1,14; p = 0,62). Auch in puncto Tumorstadium und Differenzierungsgrad

gab es keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Häufigkeit an SCLC war mit 9 bzw. 6 ebenfalls vergleichbar (HR 1,57; p = 0,39). Allerdings sind diese Zahlen nach Aussage der Autoren zu klein, um definitive Schlüsse zu ziehen.

Das Ergebnis der neuen WHI-Analyse steht im Widerspruch zu einer früheren Auswertung von mehr als 16 000 postmenopausalen WHI-Teilnehmerinnen, die eine kombinierte Hormonsubstitution mit Östrogen plus Gestagen oder Placebo erhalten hatten. Diese Post-hoc-Analyse hatte ein signifikant erhöhtes Risiko für NSCLC-bedingte Todesfälle unter kombinierter Hormonersatztherapie ergeben (2). Eine schlüssige Erklärung für diese divergierenden Resultate gibt es derzeit nicht. Die Autoren vermuten, dass die Stimulation von Progesteronrezeptoren – entweder allein oder gemeinsam mit der Aktivierung von Östrogenrezeptoren – zu einem vermehrten Wachstum von Lungenkarzinomen führen könnte, während die alleinige Stimulierung von Östrogenrezeptoren nicht ausreichend proliferativ wirkt.

Dr. Katharina Arnheim, Freiburg

Literatur

1. Chlebowski RT et al. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1–9.
2. Chlebowski RT et al. *Lancet* 2009; 374: 1243–1251.

Monitoring der linksventrikulären Auswurf fraktion unter Chemotherapie

3D-Echokardiografie bei Mammakarzinom im Vergleich

Die dreidimensionale Echtzeit-TTE (RT3D TTE) ist eine leicht durchführbare, genaue und reproduzierbare alternierende Darstellungsmodalität für das serielle Monitoring der linksventrikulären Auswurf fraktion (LVEF) bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom ist die Verabreichung von Doxorubicin und Trastuzumab mit einem erhöhten Risiko für Kardiotoxizität verbunden. Obwohl MUGA (Multiple-Gated Acquisition)-Scans und die zweidimensionale TTE (transthorakale Echokardiografie) bei diesen Patientinnen konventionelle Methoden zur Erfassung der LVEF zur Baseline und seriell im Verlauf sind, ist noch wenig über die Anwendung der dreidimensionalen Echtzeit-TTE (RT3D TTE) in diesem klinischen Setting bekannt. Das

Ziel dieser Studie war die Erfassung der Genauigkeit von MUGA-Scan, 2D TTE und RT3D TTE zur Bestimmung der LVEF im Vergleich zur kardialen Magnetresonanztomografie (CMRT).

Zwischen 2007 und Ende 2009 erhielten 50 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom adjuvant Trastuzumab nach Doxorubicin. Serieller MUGA-Scan, 2D TTE, RT3D TTE und CMR wurden zu Studienbeginn sowie sechs und 12 Monate nach dem Start der Trastuzumab-Therapie durchgeführt.

Ein Vergleich zwischen linksventrikulärem und enddiastolischem Volumen (LVEDV) zeigte eine mäßige Korrelation zwischen 2D TTE und CMRT ($r = 0,64$ zur Baseline bzw. $r = 0,69$ nach 12 Monaten). Ein Vergleich zwischen RT3D TTE und CMRT zeigte eine stärkere Korrelation ($r = 0,87$ zur Baseline bzw. $r = 0,95$ nach 12 Monaten).

Bei der Erfassung der LVEF ergab sich für 2D TTE eine schwache Korrelation mit CMRT ($r = 0,31$ zur Baseline bzw. $r = 0,42$ nach 12 Monaten). Dagegen zeigten sowohl RT3D TTE als auch MUGA-Scan eine starke Korrelation beim Vergleich mit CMRT ($r = 0,91$ zur Baseline bzw. $r = 0,90$ nach 12 Monaten).

Dr. Alexander Kretzschmar, München

Literatur

1. Walker J et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3429–3436.

Neue explorative Analyse der ATAC-Studie

Adipöse Frauen haben häufiger Rezidive

Adipöse Frauen mit Mammakarzinom im Frühstadium haben eine schlechtere Prognose. Diese klinische Beobachtung wird durch eine neue Auswertung der ATAC-Studie bestätigt. Die Rezidivraten waren in allen BMI-Quintilen bei Anastrozol niedriger als bei Tamoxifen.

Aromatasehemmer der dritten Generation werden schon seit Längerem häufig bei postmenopausalen Frauen zur adjuvanten Behandlung von hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom angewendet. Nachdem Aromatasehemmer durch die Inhibition der Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen im Fettgewebe wirken, stellten die Autoren die Hypothese auf, dass Anastrozol bei Frauen mit einem hohen Body-Mass-Index (BMI) wirksamer sein könnte.

In der ATAC-Studie (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination)-Studie erhielten postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom im Frühstadium entweder Anastrozol 1 mg/d, Tamoxifen 20 mg/d oder die Kombination der beiden Substanzen. Die aktuelle Auswertung basiert auf einem medianen Follow-up von 100 Monaten bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom (Östrogen- und/oder Progesteron-positiv). Unter-

sucht wurde die Auswirkung des BMI auf das Auftreten von Rezidiven und der relative Benefit von Anastrozol versus Tamoxifen in Abhängigkeit vom BMI zu Studienbeginn.

Insgesamt hatten Frauen mit einem hohen BMI ($\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$) zur Therapiebeginn häufiger Rezidive als jene Frauen mit einem niedrigen BMI ($\text{BMI} < 23 \text{ kg/m}^2$; berichtigte Hazard-Ratio [HR] 1,39; 95% CI 1,06–1,82; $p = 0,03$). Nach Ansicht der Autoren ist die relative Wirksamkeit von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen bei dünnen postmenopausalen Frauen besser. Bei übergewichtigen Frauen könnten höhere Dosen oder Inhibitoren mit einer vollständigeren Hemmwirkung wirksamer sein.

Dr. Alexander Kretzschmar, München

Literatur

1. Sestak I et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3411–3415.

Radiotherapie des nasopharyngealen Karzinoms

Zusätzliche Chemotherapie bringt Vorteile, aber keinen Durchbruch

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen nasopharyngealen Karzinoms bleibt es nach dem Ergebnis einer aktuellen Studie wohl beim bisherigen Regime einer Cisplatin-basierten Chemotherapie zusätzlich zur Radiotherapie.

Patienten mit fortgeschrittenem nasopharyngealen Karzinom (NPK) erhalten üblicherweise eine Radiotherapie und zusätzlich eine Chemotherapie. Dies beruht auf Daten, die bereits im Jahr 1998 erhoben wurden. In einer aktuellen Studie wurde nunmehr das Regime überprüft und im Großen und Ganzen bestätigt. Demnach führt die zusätzliche Chemotherapie zu einer signifikanten Reduktion der tumorbedingten Todesfälle gegenüber einer alleinigen Strahlenbehandlung. Allerdings resultiert langfristig infolge einer gleichzeitig höheren nicht-tumorbedingten Mortalität kein Überlebensvorteil.

Dennoch dürfte es beim herkömmlichen Behandlungsregime bleiben, so das Resümee der

Arbeitsgruppe aus Hongkong. Die Onkologen behandelten 348 Patienten mit NPK (T1–4N2–3M0) entweder nur per Radiotherapie ($n = 176$) oder zusätzlich mit Cisplatin (100 mg/m^2) alle drei Wochen über drei Zyklen, gefolgt von Cisplatin (80 mg/m^2) plus Fluorouracil (1000 mg/m^2 täglich für vier Tage) alle vier Wochen und das ebenfalls über drei Zyklen ($n = 172$).

Nach fünf Jahren waren signifikant mehr Patienten unter dem kombinierten Regime ohne Krankheitsrückfall (67% vs. 55% , $p = 0,14$) und auch das progressionsfreie Überleben war mit 62% vs. 53% statistisch eindeutig ($p = 0,35$) besser. Allerdings war auch die akute Toxizität signifikant (83% vs. 53% , $p < 0,001$) höher, wäh-

rend sich die Spättoxizität nach fünf Jahren in den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschied (30% vs. 24% , $p = 0,30$).

Die tumorbedingte Sterblichkeit war unter der kombinierten Behandlung um 14% und damit signifikant ($p = 0,008$) geringer als unter der alleinigen Radiotherapie. Dies schlug sich jedoch nicht in einem eindeutigen Vorteil beim Gesamtüberleben über fünf Jahre nieder. Vielmehr waren die 5-Jahres-Überlebensraten mit 68% vs. 64% in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, da die nicht tumorbedingte Mortalität in der Patientengruppe mit Chemotherapie um 7% höher war als bei alleiniger Radiotherapie.

Das Ergebnis bestätigt die Vorteile des kombinierten Regimes, da es primär darum geht, die tumorbedingte Mortalität zu reduzieren, so das Fazit der Studienleiter. Allerdings sollten die Patienten gut darüber aufgeklärt werden, dass die zusätzliche Chemotherapie zwar die Tumorprogression hemmt, jedoch mit einer höheren akuten Toxizität behaftet ist und statistisch das Gesamtüberleben nicht signifikant verbessert.

Christine Vetter, Köln

Literatur

1. Lee AWM et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1–11.

Meldungen aktuell

Internistische Schmerzstandards formuliert

Die schmerztherapeutische Versorgung von Patienten weist in vielen Kliniken Defizite auf. Um die Schmerztherapie in Kliniken zu verbessern, haben Prof. **Roland Hardt**, Mainz und weitere Schmerzexperten internistische Schmerzstandards verfasst: für Tumor-, neuropathische und viszerale Schmerzen sowie für geriatrische Patienten. Neben einer Orientierungshilfe zur Struktur- und Prozessoptimierung beinhalten die internistischen Schmerzstandards Empfehlungen für die medikamen-

töse Schmerztherapie. Die Experten befürworten den frühzeitigen Einsatz stark wirksamer und gut verträglicher Retard-Präparate. „Es ist nicht mehr zeitgemäß, das WHO-Stufenschema der Reihe nach zu durchlaufen. Wenn langfristig starke Schmerzen zu erwarten sind, sollte direkt mit einem niedrig dosierten starken Retard-Opioid behandelt werden“, so Schulz.

Die Fixkombination aus retardiertem Oxycodon und retardiertem Naloxon (Targin®) ist stark wirksam und sehr gut verträglich und entspricht damit dem Anforderungsprofil. Oxycodon lindert den Schmerz und Naloxon sorgt für den Erhalt der normalen Darmfunktion. Dadurch können gastrointestinale Nebenwirkun-

gen wie Übelkeit oder Erbrechen reduziert werden. Bei Patienten mit Tumorschmerz-Progression eignet sich nach Expertenmeinung besonders retardiertes Hydromorphon (Palladon®). „Fällt dem Patienten während des Krankheitsverlaufs das Schlucken schwer, können die retardierten Pellets der Kapsel auf weiche Nahrung gestreut werden. Den Wirkstoff gibt es zudem als Rescuemedikation und als Injektionslösung, wodurch umstellungsbedingte Nebenwirkungen durch einen Präparatewechsel vermieden werden“, so Hardt.

red

Quelle: Nach einer Presseinformation der Mundipharma GmbH, Limburg a.d. Lahn

Art der Beiträge

In der Zeitschrift *Onkologische Welt* erscheinen Übersichtsarbeiten sowie Kasuistiken aus den Bereichen der Onkologie. Die Manuskripte sollten inhaltlich der Rubrik entsprechen, in der sie zur Publikation kommen sollen. Eine Gliederung des Manuskripts ist unerlässlich. Die wichtigsten Abschnitte der Arbeit sollten durch Zwischenüberschriften hervorgehoben werden. Am Ende der Arbeit soll ein »Fazit für die Praxis«, d. h. eine aktuelle Schlussfolgerung für den praktisch tätigen Arzt, gezogen werden (max. 1500 Zeichen inkl. Leerstellen).

Annahme von Manuskripten

Zur Publikation angenommen werden nur unveröffentlichte Manuskripte. Es wird vorausgesetzt, dass die Publikation von allen beteiligten Autoren genehmigt ist. Im Falle der Weisungsgebundenheit ist auch das Einverständnis des Institutsvorstands durch den Autor einzuholen. Manuskripte auf CD-ROM müssen mit dem Ausdruck exakt übereinstimmen. Die Manuskripte sind einzureichen

- postalisch auf CD-Rom mit einem Papierausdruck an **Schattauer GmbH, Redaktion „Onkologische Welt“, Postfach 10 45 43, 70040 Stuttgart** oder
- per E-Mail: redaktion@onkologische-welt.de

Text, Tabellen und Abbildungen als gesonderte Dateien als Anhang versenden. Den Text in Standardsoftware (z. B. Microsoft Word) oder rtf-Format erstellen. Für **Sonderzeichen** bitte Schriftart »Symbol« verwenden.

Umfang des Manuskripts

- max. 22 000 Zeichen inkl. Leerstellen (10–12 DIN-A4-Seiten)
- pro Abbildung oder Tabelle sind 1500 Zeichen abzuziehen
- 1½-zeilig, Schriftgröße 12 pt, Schriftart: Times New Roman

Titelseite

Die erste Seite des Manuskripts enthält den **deutschen und englischen Titel** der Arbeit. Er sollte möglichst kurz und prägnant formuliert sein, gegebenenfalls ergänzt durch einen Untertitel. Außerdem werden auf der ersten Seite die Namen und Vornamen aller Autoren (ohne Titel) und die beteiligten Institutionen (Klinik, Abteilung) genannt.

Schlüsselwörter und Zusammenfassung

Auf der zweiten Seite folgen die **deutsche** und die **englische Zusammenfassung** (je max. 1200 Zeichen inkl. Leerstellen) sowie 3–4 Schlüsselwörter in Deutsch und Englisch.

Abbildungen und Tabellen

- Vorlagen für Abbildungen dienen direkt als Druckvorlage. Spätere Veränderungen sind nicht mehr möglich.
- **Abbildungen:** Dias, Hochglanzabzüge, Röntgenbilder, Videoprinter-Ausdrucke, Fotoprints und qualitativ hochwertige Schwarz-Weiß-Ausdrucke.
- Abbildungen können auch in **digitaler Form** eingereicht werden: **Fotografien** im Format tif. oder

eps. mit mindestens 300 dpi. Jpg-Format ist nur möglich, wenn die Abbildungen in maximaler Auflösung (300 bzw. 800 dpi) gescannt und in maximaler Qualität abgespeichert werden. In Excel oder Power Point erstellte **Grafiken** als Originaldatei liefern. Bei Grafiken aus Programmen, die eine Abspeicherung im tif-Format zulassen, dieses mit mindestens 800 dpi einreichen.

- **Bitte halten Sie Text- und Bilddateien getrennt!**
- Nur scharfe und kontrastreiche, reproduktionsfähige Vorlagen einreichen.
- Strichstärke und Schriftgröße so wählen, dass eine Verkleinerung auf Spaltenbreite (85 mm) ohne Beeinträchtigung der Lesbarkeit möglich ist.
- Minimale Größe der Vorlagen: 57 mm.
- Einheitliche Schriftgröße, keine Rahmen.
- Auf Rückseite vermerken: Name des Autors, Bildorientierung und fortlaufende Nummerierung.
- Eventuell notwendige Umzeichnungen gehen zu Lasten des Autors.
- Im Text in Klammern auf die Abbildungen und Tabellen verweisen, z. B. (Abb. 1).
- **Abbildungs- und Tabellenlegenden:** am Ende des Manuskripts.
- **Tabellen:** am Ende des Manuskripts, Ausdruck auf getrennten, nummerierten Seiten.

Für bereits veröffentlichte Abbildungen muss die **Abdruckerlaubnis** des Autors und Verlages eingeholt werden. Auch für eigene, bereits publizierte Abbildungen muss die Nachdruckgenehmigung des Verlages vorliegen. Die genaue Quelle wird in der Legende zitiert.

Literaturverzeichnis

- Nummeriert, max. 40 Zitate
- Gemäß Index Medicus und Vancouver-Stil
- Im Text Ziffern in runden Klammern
- Alle im Literaturverzeichnis aufgeführten Arbeiten im Text erwähnen

Korrespondenzadresse des verantwortlichen Autors mit E-Mail-Adresse, Telefon- und Faxnummer am Ende des Literaturverzeichnisses.

Beispiele für die Zitierweise

Zeitschriften:

1. Lechner D, Weltermann A. Pathophysiologie der Chemotherapie-assoziierten Thrombose. *Onkologische Welt* 2010; 1: 129–134.

Bücher:

2. Hübner J. Komplementäre Onkologie. Maßnahmen und evidenzbasierte Empfehlungen. 1. korr. Ndr. 2010 der 1. Aufl. 2008. Stuttgart: Schattauer 2010.

Schreibweise

Die neue deutsche Rechtschreibung ist anzuwenden. **Medizinische Fachbegriffe** werden gemäß »Duden Medizinische Fachausdrücke« geschrieben, z. B. Kolitis statt Colitis, Zytokin statt Cytokin, Ösophagus statt Oesophagus, Hämaturie statt Haematurie. Ausgenommen sind lateinische Fügungen, also z. B. Streptococcus faecalis, Haemophilia vera (aber: Streptokokken, Hämophilie). Die **Dezimalziffern** werden durch Kommas abgetrennt (auch in Abbildungen und Tabellen). **Pharmazeutische Präparate** können neben der Nennung des Wirkstoffes (generic name, INN) auch als

Handelsname (trade name, Warenzeichen) mit Herstellerangabe in Klammern angegeben werden.

Für die **Richtigkeit des Textes** trägt der Autor die Verantwortung. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für die **Anonymisierung patientenbezogener Daten** sind die Autoren verantwortlich.

Interessenkonflikt

Die Autoren werden gebeten, beim Einreichen ihres Manuskripts alle finanziellen Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel eine Rolle spielt, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, offenzulegen. Auch wenn kein Interessenkonflikt besteht, ist dies anzugeben.

Ethikkommission, Einverständniserklärung, Studienregistrierung

Der Autor muß erklären, dass die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen bei experimentellen Arbeiten (Tierschutzgesetz §§ 7, 8, 9, European Convention on the protection of animals used for scientific purpose, Revised Directive 86/609/EEC) und die Helsinki-Deklaration eingehalten wurden und die Einwilligung der Patienten nach Aufklärung (informed consent) vorliegt. Alle Arbeiten zu neueren klinischen Studien sollten bei der Datenbank zur Registrierung klinischer Studien gemeldet sein.

Die Zeitschrift folgt den Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) and the Committee on Publication Ethics (www.publicationethics.org.uk).

Korrekturen

Korrekturen sind innerhalb der erbetenen Frist vorzunehmen. Übersteigen die Korrekturkosten 10% der ursprünglichen Satzkosten, so geht dies zu Lasten des Autors.

Sonderdrucke

Sonderdrucke und pdf-Dateien von Artikeln können von den Autoren beim Verlag vor Drucklegung bestellt werden. Ein Bestellformular mit Preisen wird mit den Korrekturfahnen versandt. Andere Interessenten an Sonderdrucken wenden sich bitte an die Anzeigenleitung.

Das Wichtigste in Kürze

- **Umfang:** max. 22 000 Zeichen inkl. Leerstellen Zusammenfassung max. 1200 Zeichen inkl. Leerstellen, 3–4 Schlüsselwörter
- **Aufbau:** Titel (deutsch und englisch), Autoren, Institut, Kurztitel, Schlüsselwörter/Zusammenfassung (Deutsch und Englisch), Einleitung, Methoden, Ergebnisse, Diskussion, **Fazit für die Praxis**, Literatur, Korrespondenzadresse, Abbildungs- und Tabellenlegenden, Abbildungen, Tabellen
- **Ausdruck:** DIN A4, 1½-zeilig, Schriftgröße 12 pt
- **Datei:** CD-ROM oder E-Mail-Anhang
- **Abbildungen:** hochwertige, reproduzierbare Vorlagen; Grafiken im Format .tif mit mind. 800 dpi, oder Excel- oder PowerPoint-Dateien, Fotografien im Format .eps mit mind. 300 dpi
- **Literatur:** Vancouver-Stil, max. 40 Zitate