

Liebe Leserinnen und Leser,
Liebe Kolleginnen und Kollegen,



Prim. o. Univ.-
Prof. Dr.
Shahrokh Shariat
Universitätsklinik
für Urologie,
MedUni Wien

gemeinsam mit CLINICUM UROLOGIE möchten wir Ihnen unsere neue akademische Fortbildungsreihe – den Journal Club der Uro-Oncology Academy – präsentieren. **Der Journal Club hat das Ziel, die Qualität der medizinischen Ausbildung, des wissenschaftlichen Arbeitens und der klinischen Tätigkeit zu festigen.**

Diese Fortbildungsveranstaltung setzt sich aus zwei Teilen zusammen: einem klassischen Journal Club mit Fokus auf rezenten uro-onkologischen Publikationen, und einem Fortbildungsteil in Form eines Workshops zu definierten Schwerpunkten.

Die Ziele des klassischen Journal Clubs sind:

- kritische Auseinandersetzung mit wissenschaftlicher Literatur und statistischen Daten
- Anwendung evidenzbasierter Medizin
- Bedeutung wissenschaftlicher Fähigkeiten stärken
- Anwendung von Wissenschaft fördern
- Networking
- Weiterführende, kontinuierliche medizinische Ausbildung
- Anregungen zur Diskussion und zum besserem Verständnis aktueller Themen



Ao. Univ.-Prof. Dr.
Manuela
Schmidinger
Universitätsklinik
für Innere Medizin I,
MedUni Wien

In dieser CLINICUM UROLOGIE-Ausgabe möchten wir Ihnen eine Zusammenfassung der ersten drei im Journal Club präsentierten und diskutierten Studien zur Verfügung stellen, sowie Einblicke in die besprochenen Konzepte aus den Workshops geben.

Wir hoffen, dass Ihnen dieses neue Format gefällt, und dass auch Sie an unseren kommenden Uro-Oncology Academy Terminen teilnehmen können. Jede/r ist willkommen!

Die Uro-Oncology Academy ist eine Kooperation zwischen der MedUni Wien, Astellas und Pfizer. Bei Interesse bitten wir um Anmeldung an:
aleksandra.walter@meduniwien.ac.at



Prostate Cancer

„Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomised controlled trial“; James ND et al., *Lancet* 2016; 387(10024):1163–77

Methode. In diese Studie mit prospektiv randomisiertem, Multiarm-, Multistage-Design wurden Patienten mit Prostatakarzinom rekrutiert, die ihre erste Langzeit-Hormontherapie bekommen würden. Verglichen wurde Standardtherapie (Hormontherapie) alleine mit Standardtherapie in Kombination mit Docetaxel oder Zoledronsäure oder in Kombination mit beiden. Die Autoren konnten zwischen 2005 und 2013 nahezu 3.000 Patienten in die vier Behandlungsarme randomisieren (2:1:1:1). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem high risk lokal fortgeschrittenen oder metastasierten oder rezidivierenden Prostatakarzinom. Der mediane PSA-Wert lag bei 65ng/ml (IQR 23.184), das mediane Follow-Up betrug 43 Monate (IQR 30-60). 61 Prozent der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Rekrutierung Fernmetastasen, 15 Prozent wiesen Lymphknotenmetastasen auf, 24 Prozent waren Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen, sechs Prozent der Patienten hatten vor Studieneinschluss eine lokale Therapie erhalten.

Ergebnisse. In der Kontrollgruppe gab es 415 Todesfälle, davon 347 Prostatakarzinom-bedingt. Das mediane Gesamtüberleben betrug 71 Monate in der Standardtherapie-Gruppe, 81 Monate in der Standardtherapie/Docetaxel-Gruppe (HR 0,78; 95% CI 0,66–0,93; p=0,006), 76 Monate in der Standardtherapie/Docetaxel/Zoledronsäure-Gruppe (HR 0,82; 95% CI 0,69–0,97; p=0,022) und wurde nicht erreicht unter Standardtherapie/Zoledronsäure (HR 0,94; 95% CI 0,79–1,11; p=0,450).

Diskussion. Zoledronsäure zeigte in der Untersuchung keinen Überlebensvorteil und sollte daher in dieser Patientengruppe nicht zur Standardtherapie gehören. Docetaxel hingegen zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil, allerdings bei gleichzeitig leichter Erhöhung der Nebenwirkungen. Aus diesem Grund sollte Docetaxel zur Standardtherapie werden für fitte Prostatakarzinompatienten, die ihre erste Langzeithormontherapie bekommen. Die Stärken dieser Studie sind die hohe Fallzahl, sowie die ausgeglichene Randomisierung in die einzelnen Behandlungsgruppen. Das Follow-Up war mit median 43 Monaten ebenfalls suffizient um die klinische Fragestellung adäquat zu beantworten. Die Patientenrekrutierung erfolgte an über 100 verschiedenen Zentren in Großbritannien und in der Schweiz, woraus man schließen kann, dass die Ergebnisse generalisierbar und reproduzierbar sind. Des Weiteren war die Behandlungs-Compliance der Patienten gut, nur wenige beendeten die Studie vorzeitig.



Studie vorgestellt von
Dr. Bernhard Grubmüller
Universitätsklinik für Urologie, Wien

Kidney Cancer

„Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma“; Motzer RJ et al., *New England Journal of Medicine* 2013; 369:722–31

Methode. Sunitinib und Pazopanib sind First-line-Wirkstoffe zur weiteren Behandlung des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms (mRCC). Ziel dieser Phase-III-Studie war es, die Gleichwertigkeit der Effektivität (definiert durch Progressionsfreiheit als primären Endpunkt) von Pazopanib zu Sunitinib zu zeigen und das Nebenwirkungsprofil der beiden Wirkstoffe zu vergleichen. Insgesamt wurden in der Studie 1.100 Patienten im Verhältnis 1:1 in eine Pazopanib- und eine Sunitinib-Gruppe randomisiert.

Ergebnisse. Das progressionsfreie Überleben zeigte keinen Unterschied in den beiden Gruppen (HR 1,05; 95% CI 0,90–1,22), ebenso wenig das Gesamtüberleben (HR 0,91; 95% CI 0,76–1,08). Sowohl Nebenwirkungsprofil - Inzidenz von Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom und Thrombozytopenie – als auch die Ergebnisse in der Erhebung der Lebensqualität - signifikante Unterschiede (p<0,05) in elf erhobenen Befragungsbögen - waren in der Pazopanib-Gruppe besser.

Diskussion. Nach den Ergebnissen dieser Studie sollte die Behandlung des mRCC bei gleicher Effektivität und besserem Nebenwirkungsprofil mit Pazopanib erfolgen. Jedoch gilt es einige Punkte dieser Arbeit zu beachten: Die Studienplanung erfolgte in einem non-inferior design, in der nach eigener Definition Pazopanib nicht schlechter in der Behandlung des mRCC war, falls die obere Grenze des 95% CI für die HR des progressionsfreien Überlebens 1,25 nicht überstieg. In anderen Worten würde das eine Gleichwertigkeit der Wirkstoffe bedeuten, auch wenn es zu einer maximal 25-prozentigen Verkürzung der Progressionsfreiheit unter Pazopanib kommt.

Weiters wurden, um die zuvor errechnete nötige Fallzahl für eine Power von 80 Prozent zu erhalten, Patienten einer anderen Studie mit denselben Einschlusskriterien inkludiert und somit das Studienprotokoll geändert. So wurden bei 973 rekrutierten Patienten weitere 183 Patienten einer asiatischen Studie eingeschlossen. Sunitinib wurde in einem 4/2-Schema verabreicht, also der vierwöchigen Applikation der Studienmedikation, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause. Pazopanib wurde durchgehend verabreicht. Die Erhebung der Krankheitsprogression mittels bildgebender Verfahren erfolgte alle sechs Wochen (bzw. alle zwölf Wochen nach Woche 24), die Erhebung der Lebensqualität erfolgte am Ende jeder vierten Woche eines Zyklus (1 Zyklus = 6 Wochen). Somit wurde die Effektivität der beiden Wirkstoffe direkt im Anschluss an eine zweiwöchige Pause von Sunitinib, die Lebensqualität und somit auch das Nebenwirkungsprofil jedoch am Tag der maximal akkumulierten Dosis von Sunitinib erhoben. Somit ist die Studie eher zu Gunsten besserer Ergebnisse für Pazopanib ausgelegt.



Studie vorgestellt von
Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie, Wien

Bladder Cancer

„Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial“; Sternberg CN et al., *Lancet Oncol* 2015; 16(1):76–86

Methode. In dieser Phase-III-Studie wurde adjuvante vs. palliative Cisplatin-basierte Chemotherapie nach Zystektomie bei Patienten mit extravesikal (pT3-pT4) oder Lymphknoten-positiven Urothelkarzinom verglichen. Innerhalb von sechs Jahren (2002 bis 2008) wurden insgesamt 284 Patienten aus 63 Zentren in die Studie eingeschlossen.

Ergebnisse. Das Gesamtüberleben (OS) konnte durch adjuvante Chemotherapie statistisch nicht signifikant verlängert werden (HR 0,78; 95% CI 0,56–1,08; p=0,13), obwohl das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant länger war (HR 0,54; 95% CI, 0,4–0,73; p<0,0001). In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit N0 Tumoren zeigte sich jedoch einen Überlebensvorteil nach adjuvanter Chemotherapie (HR 0,37; 95% CI, 0,16–0,83; p=0,012).

Diskussion. Die Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie ist bisher schwach, da es sämtlichen zu diesem Thema durchgeführten Studien an statistischer Power fehlt. Leider reiht sich die vorliegende Studie, obwohl sie die bisher größte ist, nahtlos in diese Gruppe ein. Aus den geplanten 660 Probanden wurden 284. Obwohl sich eine Verlängerung beim PFS nach adjuvanter Chemotherapie zeigte, resultierte dies nicht in einer Verlängerung des OS. Eine Interpretation dieser Resultate könnte lauten, dass adjuvante Chemotherapie bereits existierende Mikrometastasen schrumpfen lässt und damit die Zeit bis zum klinischen Auftreten verlängert. Bei klinischer Progression steht dann jedoch die Chemotherapie als Option nicht mehr zur Verfügung, wodurch der Krankheitsverlauf nicht mehr gebremst werden kann. Hierfür wichtige Informationen zu einer etwaig verabreichten Second-line-Therapie mit z.B. Vinflunin werden leider nicht angeführt. Wirft man einen Blick auf die Anzahl der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, sind dies ca. 91 Prozent in der adjuvanten und ca. 47 Prozent in der palliativen Gruppe. Bei gleichem OS müsste dies bedeuten, dass zahlreiche Patienten in der adjuvanten Gruppe übertherapiert wurden. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil nach adjuvanter Chemotherapie bei N0 Patienten, nicht jedoch bei N+ Patienten. Dies ist v.a. interessant, da die aktuellen Guidelines adjuvante Chemotherapie insbesondere bei N+ Patienten ohne zuvor erhaltener neoadjuvanter Chemotherapie empfehlen.

Nachdem bereits ausreichend Evidenz für die Vorteile der neoadjuvanten Chemotherapie existiert, müssen künftige Studien zur adjuvanten Chemotherapie Vergleiche mit dieser anstellen. Immuntherapien werden diesen Status Quo sicherlich ändern.



Studie vorgestellt von
Dr. Sebastian Hofbauer
Universitätsklinik für Urologie, Wien

10 Tipps für junge Assistenzärzte

Hohe Standards sind notwendig, um als Arzt das Beste aus sich selbst herauszuholen. Die bestmögliche Behandlung für einen Patienten zu finden wird mit einem Gefühl von Glück und Erfüllung belohnt. Folgende Empfehlungen sollen dabei helfen, die ersten Herausforderungen in der persönlichen medizinischen Karriere zu meistern und als junger Assistenzarzt effektiv zu arbeiten.

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat und Dr. Nathalie Garstka

I Der Arztberuf ist einer der schönsten Berufe der Welt! Er verlangt allerdings ab, den schwierigen Balanceakt zwischen Kompetenzen und Leidenschaft zu vollziehen. Ähnlich wie beim Erlernen einer Fremdsprache – nach Jahren des Auswendiglernens, Übens von Grammatik und Aussprache, trägt die Mühe schließlich Früchte und die neuerlernte Sprache kann mit Leichtigkeit und Leidenschaft genutzt werden – so auch im Arztberuf. Nach einiger Zeit kann man als Arzt effizient Differenzialdiagnosen stellen und eine Verbindung zwischen Anamnese, körperlicher Untersuchung und Befunden knüpfen sowie einen entsprechenden Behandlungsplan erstellen. Ein wichtiges Element im klinischen Alltag eines Arztes ist die Interaktion mit den Patienten. Ebenso essenziell ist die Bereitschaft und Motivation, lebenslang zu lernen und seinen Sinn für Details zu schärfen. Und nicht zuletzt immer auch Eines – nämlich der Einsatz des gesunden Menschenverstandes.

1. Den besten Zeitpunkt wählen, um ein Konsil zu stellen!

Es ist sinnvoll, einen Konsiliararzt möglichst früh am Tage zu kontaktieren. Warum? Ganz einfach: Ärzte anderer Abteilungen haben einen sehr ähnlichen klinischen Alltag. Je früher sie in ihrem laufenden Tagesprogramm kontaktiert werden, desto leichter wird es sein, einen Therapieplan für einen Patienten festzulegen. Besonders wichtig ist dabei immer eine möglichst spezifische Fragestellung. So sollte ein Hämatologe beispielsweise nicht wegen der Klärung des Symptoms „Anämie“ kontaktiert werden. Viel eleganter und zielorientierter ist es, den Experten zu fragen, ob eine niedrige Retikulozytenzahl in Kombination mit einer niedrig-normalen Leukozyten- und Thrombozytenzahl weiterer Abklärung bedürfen, wie etwa einer Knochenmarksbiopsie. Darüber hinaus ist es wichtig und erleichtert wesentlich die klinische Arbeit, wenn man auch nicht-urologische Probleme versteht. Dazu zählt etwa das Wissen über die häufigsten Medikamenteninteraktionen und -gegenanzeigen, die zu Komplikationen oder Abbruch einer geplanten Therapie führen können.

2. Veranlassen Sie niemals eine Untersuchung, die den Therapieplan nicht ändert!

Das Bayes-Theorem besagt, dass die Prätestwahrscheinlichkeit die Chance eines Ereigniseintreffens nach dem Test beeinflusst. Wenn Sie also beispielsweise bei einer 20-jährigen Frau mit Thoraxschmerzen nach einem scharfen Curry einen Stresstest veranlassen und dieser positiv ausfällt, ist die Chance sehr hoch, dass dieses Ergebnis falsch positiv ist. In so einem Fall kann man die Anordnung dieses Tests auch bereuen: denn man muss der Patientin erklären, warum man ein derartiges Ergebnis ignoriert, obwohl man die Untersuchung angeordnet hat.

3. Mit Erwartungen bedacht umgehen!

Stellen Sie sich vor, Sie sagen einem Patienten mit Urosepsis, er müsse sieben Tage im Krankenhaus bleiben. Tatsächlich verlässt er das Spital aber bereits nach fünf Tagen. Dieser Patient wird Sie für den besten Arzt halten. Genau umgekehrt wird es sein, wenn Sie ihm einen Aufenthalt von drei Tagen zusagen, er aber schließlich fünf Tage bleiben muss. Die Erwartungshaltung beeinflusst die Wahrnehmung. Eine wertvolle Regel ist es, dem Patienten Entlassungskriterien anhand seines Zustandes an die Hand zu geben. Etwa: „Wir können Sie entlassen, wenn das Fieber gesunken ist“ oder „...“, wenn das richtige orale Antibiotikum anhand der Harnkultur identifiziert worden ist“.

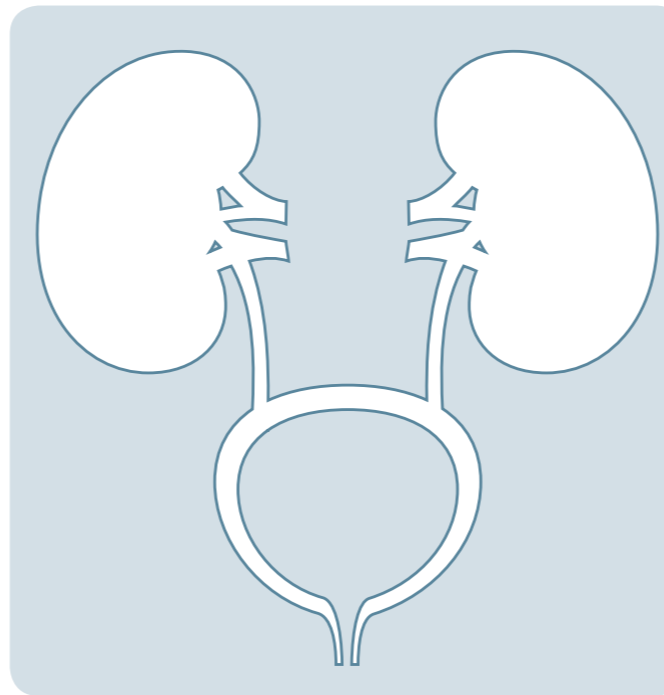


Illustration: AlonzoDesign/Stock

4. Stellen Sie sich bei der Erklärung medizinischer Fakten vor, Sie reden mit ihrem medizinisch nicht visierten Ehepartner, Elternteil oder besten Freund!

Nach langem Lernen der medizinischen Vokabeln fällt Ihnen die Verwendung dieser Fremdsprache einfach. So werden oft in Anwesenheit medizinisch unbewandelter Patienten Worte wie „afebril“ oder „Niereninsuffizienz“ verwendet. Wenn Ihre Patienten Sie verstehen sollen, sprechen Sie möglichst in einer Sprache, die an das medizinische Wissen des Gegenübers angepasst ist.

5. „Weniger ist mehr“

Geben Sie niemals einem stationären Patienten Medikamente intravenös, wenn es möglich ist, diese oral zu verabreichen (z.B. Kalium- oder Magnesiumsupplementierung, Schmerzmittel- oder Antibiotikagabe). Geben Sie einem stationären Patienten niemals zusätzlich Sauerstoff, wenn er diesen nicht braucht. Belassen Sie niemals einen Blasendauerkatheter gesetzt, wenn der Patient den Toilettenschstuhl oder das WC benutzen kann.

6. Aus- und Weiterbildung durch eine Stunde Lesen am Tag!

Lesen ist die Grundlage der Weiterbildung. Notieren Sie die wichtigsten Erkenntnisse aus Fachbüchern und Fachzeitschriften. Die Voraussetzung für Ihren beruflichen Erfolg ist Ihr Wissen innerhalb Ihrer Kernkompetenz.

7. Lernen Sie den Unterschied zwischen einer Hauptdiagnose und wichtigen Nebenerkrankungen zu erkennen!

Wenn Sie einen Patienten aufgrund eines blutenden Magengeschwürs aufnehmen, der eigentliche Grund für den

Krankenhausaufenthalt aber starke Knochenschmerzen sekundär zu Prostatakarzinom-Metastasen waren – was dazu führte, NSARs einzunehmen, welche in Folge das Geschwür verursacht haben –, entlassen Sie diesen nicht, ohne das Symptom Knochenschmerz und Prostatakarzinom-Metastase zu behandeln.

8. Haben Sie keine Angst, einem Patienten mitzuteilen, dass sie aktuell die Antwort auf seine Frage nicht kennen!

Wenn ich die Frage meiner Patienten nicht beantworten kann, versuche ich ihnen oft zu helfen, indem ich jemanden empfehle, der es kann – z.B. ein Konsiliararzt. Manchmal gibt es keine Antwort. Dann ist es eine wesentliche Aufgabe, die Patienten zu beruhigen, ihnen zu erklären, dass die Symptome weder gefährlich noch lebensbedrohlich sind, und dass sie lernen müssen, damit umzugehen.

9. Erfahrung übertrifft die reine Ausbildung!

Wenn die Krankenschwester mit z.B. zehnjähriger Berufserfahrung sagt, ein Patient ist krank, dann glauben Sie ihr! Ebenso ist es so gut wie unmöglich, dass wichtige Dinge rund um den Patienten ohne das Wissen des Pflegepersonals passieren. Wenn Sie sich vor der Visite auf den aktuellsten Infostand bringen wollen, ist es sinnvoll, nachzuvollziehen, welche Verordnungen in der Nacht gemacht und welche Medikamente verabreicht wurden, sowie das diensthabende Pflegepersonal und den Patienten zu befragen.

10. Wenn Sie invasive Verfahren durchführen (z.B. Dauerkatheter-, Magensonden-Anlage, Prostatabiopsie, Zystoskopie, DJ-Harnleiterschienenanlage, perkutane Nephrostomie) brechen Sie die Behandlung ab und bitten um Unterstützung, wenn es Ihnen nach dreimaligem Versuch nicht geglückt ist!

So manches Mal ist ein Eingriff mit Stolz verbunden, als wolle man „allein gegen die Harnröhre kämpfen“. Solche Eingriffe sind prinzipiell nicht schwer. Sollten sie es aber für Sie doch einmal sein, ist es ratsam, dem Patienten und sich selbst eine Pause zu geben und einen Kollegen oder Kollegin mit Erfahrung zu Rate zu ziehen. Eventuell wird Ihr Stolz etwas angekratzt sein, aber der Patient wird es Ihnen danken. Und im Endeffekt lernen Sie aus solchen Situationen am meisten!