

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

## Neue Studien

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2001; 8 (2) (Ausgabe*

*für Österreich)*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# DAS HORMONREFRAKTÄRE PROSTATA-KARZINOM – NEUE THERAPIEOPTIONEN

Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) haben nach Progression bei einer Behandlung mit Best Supportive Care eine mediane Überlebensdauer von 8–10 Monaten, die man durch weitere Therapieoptionen wie Chemotherapie oder Radiatio zu verlängern versucht. Verschiedene Chemotherapeutika wurden sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationsbehandlung in Studien erprobt und lieferten unterschiedlichste Ergebnisse.

## DATENLAGE

Mit *Cyclophosphamid* wurden die ersten Studien beim HRPC durchgeführt und festgestellt, daß eine Chemotherapie Wirkung zeigt [1]. Mehrere Folgestudien mit *Cyclophosphamid* zeigten Ansprechraten zwischen 13 % und 35 %, wobei Kombinationen (mit VP-16, Doxorubicin, Methotrexat oder 5-FU) keine Vorteile gegenüber einer Monotherapie brachten [2–6].

*Doxorubicin* konnte als Monotherapie nur eine geringe Aktivität zeigen [7–9], in Kombination mit Mitomycin C und 5-FU konnten jedoch Ansprechraten (komplette und partielle Remission) von 14 % bis 48 % erzielt werden [10–12]. Auf Doxorubicin in Kombination mit Ketoconazol sprachen 58 % der Patienten an [13]. Von Ellerhorst wurde mit der Kombination von Doxorubicin, Ketoconazol, Estramustin und Vinblastin in 75 % (12 von 16 Pat.) der Fälle eine Remission erreicht, allerdings kam es bei 49 % der Patienten zu peripheren Ödemen und bei 18 % zu schweren Venenthrombosen [14].

Auf *Mitoxantron* als Monosubstanz sprachen zwischen 6 und 12 % an und weitere 14 bis 40 % erreichten eine Stabilisierung der Erkrankung [15–17]. Die Kombination von Mitoxantron und Prednison [18] ergab ein palliatives Ansprechen von 36 % mit einer Verbesserung der Lebensqualität. In einer Phase-III-Studie wurde diese Kombination mit Prednison alleine verglichen und ein signifikant besseres Ansprechen (29 % vs. 12 %;  $p = 0,01$ ) bei verbesserter Lebensqualität dokumentiert [19]. Eine CALGB-Studie mit dem gleichen Design ergab, daß die Kombination zu einer Verlängerung des Zeitraums bis zum Therapieversagen und bis zur Progression führt, konnte aber keinen Überlebensvorteil zeigen [20].

Kombinationen von *Estramustin* mit neueren Substanzen konnten in letzter Zeit gute Ergebnisse aufweisen. 44 % der mit Paclitaxel und Estramustin behandelten Patienten kamen in eine Remission, 56 % hatten eine PSA-Abnahme von  $\geq 50$  % [21]. Die Kombination von Estramustin und Etoposid führt bei 54 % der Patienten zu einem objektiven Ansprechen und bei 58 % zu einer PSA-Reduktion von  $\geq 50$  % [22]. *Docetaxel* in Kombination mit Estramustin erzielt 55 % Remissionsraten bei meßbaren Läsionen und führt bei 74 % der Patienten zu einer PSA-Reduktion von  $\geq 50$  % [23]! Das 1-Jahres-Überleben liegt bei 77 %.

## OFFENE STUDIE

Eine weitere interessante Kombination stellt *Docetaxel* und *Prednisolon* dar, die derzeit in einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie getestet wird. Die Patienten werden in einen der drei folgenden Behandlungsarmen randomisiert: A: Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup> i.v. 30 min. am Tag 1) + Prednisolon (5 mg p.o. bid ab Tag 1), alle drei Wochen (10 Zyklen). B: Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 h am Tag 1) + Prednisolon (5 mg p.o. bid ab Tag 1), alle drei Wochen (10 Zyklen). C: Docetaxel (30 mg/m<sup>2</sup> i.v. 30 min. am Tag 1) + Prednisolon (5 mg p.o. bid ab Tag 1), wöchentlich (5 Zyklen).

Der primäre Endpunkt ist der Vergleich des Gesamtüberlebens in Arm A versus Arm B + C. Sekundäre Endpunkte sind das progressionsfreie Intervall, die PSA-Abnahme und die Schmerzlinderung.

Die Einschlußkriterien für diese Studie sind wie folgt:

- Metastasiertes Adenokarzinom (histologisch gesichert) der Prostata, das nicht auf Hormontherapie anspricht;
- Vorangegangene Hormontherapie: Kastration durch Orchiektomie und/oder LHRH-Agonisten mit oder ohne – Antiandrogenen (Flutamid, Nilutamid, Cyproteronacetat: Beendigung mind. 4 Wochen vor Randomisierung; Bicalutamid mind. 6 Wochen vor Randomisierung), – Antiandrogenentzug, – Monotherapie mit oralem

Estramustin (Beendigung mind. 4 Wochen vor Randomisierung) oder

– anderen Hormonen (z. B. Ketoconazol etc.);

- Testosteronspiegel < 50 ng/dl;
- Progression, dokumentiert durch PSA-Anstieg, klinische Untersuchung und/oder bildgebende Verfahren;
- Stabile Schmerzbekämpfung über mindestens 7 Tage vor Randomisierung;
- Vorangegangene Behandlung mit Kortikosteroiden ist möglich;
- Vorangegangene Radiotherapie (weniger als 25 % des Knochenmarks) ist möglich;
- Vorangegangene Operation ist möglich;
- Lebenserwartung  $\geq$  3 Monate;
- Karnofsky Performance Status  $\geq$  60;
- Normale kardiale Funktion (LVEF);
- Laborwerte: adäquate Hämatologie, Leberfunktion, Nierenfunktion.

---

## STUDIENZENTREN IN ÖSTERREICH

---

In Österreich nehmen vier Zentren an dieser Studie teil, an die bereits Patienten überwiesen werden können:

### **Univ.-Klinik Innsbruck**

Abt. für Urologie, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

OA Dr. Wolfgang Horninger

Co-Investigators:

Univ.-Prof. Dr. Georg Bartsch,

Dr. Wirtenberger, Dr. Volgger

Tel. 0512/504-4810 oder 4811

Fax: 0512/504-4873

wolfgang.horninger@uibk.ac.at

georg.bartsch@uibk.ac.at

### **A.ö. KH d. LH St. Pölten**

Urologische Abteilung, Propst-Führer-Straße 4, 3100 St. Pölten

Prim. Univ.-Doz.

Dr. Michael Rauchenwald

Co-Investigators:

OA Dr. Christian Lintner, OA Dr.

Gabriele Barbieri (1. Med. Abt.)

Tel. 02742/300-2254

Fax: 02742/300-3328

Urologie@kh-st-poelten.at

(Doz.Rauchenwald)

### **Donauspital im SMZ-Ost der Stadt Wien**

Urologische Abt. (Vorstand:

Univ.Prof. Dr. U. Maier),

Langobardenstr. 122, 1220 Wien

OA Dr. Gerhard Studler

Co-Investigator:

Fr. Dr. Hofreiter

Tel. 01/28802-3700

Fax: 01/28802-3780

gerhard.studler@smz.magwien.gv.at

### **Landeskrankenanstalten Salzburg**

Urologische Abteilung, Müllner

Hauptstraße 48, 5020 Salzburg

Prim. Univ.-Prof.

Dr. Nikolaus Schmeller

Co-Investigators:

Doz. Dr. Helmut Joos,

Dr. Klaus Fink

Tel. 0662/4482-2951

Fax: 0662/4482-886

N.Schmeller@lks.at,

K.G.Fink@lks.at

---

## SCHLUSSFOLGERUNG

---

Durch die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom mit Docetaxel (Taxotere®) werden gute Ansprechraten und ein hohes 1-Jahres-Überleben erreicht. Die laufende Studie eröffnet den Patienten neue Zukunftsperspektiven.

### **Literatur:**

1. Scott WW. J Urol 1975.
2. Muss HB. Cancer 1981.
3. Saxman S. Cancer 1992.
4. Maulard-Durdux C. Cancer 1996.
5. Small EJ. J Clin Oncol 1996.
6. Raghavan D. Br J Urol 1993
7. Torti FM. J Clin Oncol 1983.
8. Robinson MR. Br J Urol 1983.
9. Scher H. J Urol 1984.
10. Logothetis CJ. J Clin Oncol 1983.
11. Blumenstein B. J Urol 1993.
12. Laurie JA. Cancer 1992.
13. Sella A. J Clin Oncol 1994.
14. Ellerhorst JA. Clin Cancer Res 1997.
15. Otto T. Urologe A 1996.
16. Kantoff PW. Am J Clin Oncol 1993.
17. Osborne CK. Cancer Treat Rep 1983.
18. Moore MJ. J Clin Oncol 1994.
19. Tannock IF. J Clin Oncol 1996.
20. Kantoff PW. J Clin Oncol 1999.
21. Hudes GR. J Clin Oncol 1997.
22. Dimopoulos MA. Urology 1997.
23. Petrylak D. ASCO 2000 # 1312.

### **Korrespondenzadresse:**

OA Dr. Gerhard Studler

Donauspital im SMZ-Ost der Stadt Wien

Urologische Abt. (Vorstand:

Univ.Prof. Dr. U. Maier)

A-1220 Wien,

Langobardenstraße 122

e-mail:

gerhard.studler@smz.magwien.gv.at

## TROSPIMUMCHLORID BEI DETRUSORINSTABILITÄT – MULTICENTERSTUDIE IN DEUTSCHLAND UND OSTEUROPA ZUR WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT

Autor: Prof. Dr. Schahnaz Alloussi

Trospiumchlorid, ein Atropinderivat, verhindert oder unterdrückt dosisabhängig in Organen mit parasymphomimetischer Innervation wie der Blase Spasmen der Muskulatur. Aufgrund seiner geringen Fettlöslichkeit überwindet Trospiumchlorid nicht die Blut-Hirn-Schranke. Daher treten zentralnervöse Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Anticholinergika wie Oxybutynin oder Propiverin unter Therapie mit Trospiumchlorid nicht auf und andere unerwünschte Nebenwirkungen wie die Hemmung der Speichelproduktion sind seltener.

Trospiumchlorid-hältige Präparate sind heute in Deutschland die am häufigsten zur Therapie der Pollakisurie, Nykturie, Drangsymptomatik und Drang-/Streß-Drang-inkontinenz eingesetzten Anticholinergika. Klinische Studien haben gezeigt, daß Trospiumchlorid die Detrusorhyperaktivität signifikant verringert und seine Wirksamkeit im Vergleich zu 3 x 5 mg Oxybutynin etwa vergleichbar einzuschätzen ist. In verschiedenen großen Anwendungsbeobachtungen wurde die Wirkung auf die Beschwerden der Patienten und das gute Verträglichkeitsprofil von Trospiumchlorid bestätigt.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von 2 x 20 mg Trospiumchlorid bei Patienten mit Detrusorinstabilität sowohl anhand der Urodynamik als auch mittels der symptomatischen Besserung zu verifizieren. Die Patienten, die 2 x 20 mg Trospiumchlorid oder Placebo erhielten, litten unter motorischem Urge-Syndrom mit Pollakisurie, Nykturie, imperativem Harndrang und/oder Inkontinenz. Die zur Abklärung dieses Krankheitsbildes durchgeführte Urodynamik zu Beginn der Studie mußte mindestens eine instabile Kontraktion von wenigstens 10 cm H<sub>2</sub>O während der Füllungsphase der Blase aufweisen. Die Blasenkapazität sollte deutlich reduziert sein und weniger als 350 ml betragen. Natürlich konnten auch Patienten, bei denen ein Urge-Syndrom mit zusätzlicher Streßinkontinenz diagnostiziert wurde, in die Studie eingeschlossen werden. Insgesamt 309 Patienten aus 40 Zentren in Deutschland und 6 Zentren in Rußland und Bulgarien erhielten mit einer 2:1-Randomisierung (nur jeder 3. Patient erhielt Placebo) 2 x 20 mg Trospiumchlorid oder Placebo.

### Trospiumchlorid erhöht die Blasenkapazität signifikant

Die demographischen Daten zeigten eine gute Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsgruppen. Dies gilt auch im Hinblick auf die Ergebnisse der zu Beginn der Behandlung durchgeführten urodynamischen Messungen. So betrug das Volumen der maximalen Blasenkapazität in der Trospiumchlorid-Gruppe vor Therapie 225 ml, in der Placebo-Gruppe 227 ml. Es stieg unter 3-wöchiger Therapie mit Trospiumchlorid auf

295 ml und war unter Placebo mit 233 ml nahezu unverändert. Auch das Blasenvolumen bei der ersten ungehemmten Kontraktion war in beiden Gruppen mit 118 bzw. 114 ml vergleichbar groß und stieg unter Therapie mit 2 x 20 mg Trospiumchlorid um fast 100 ml und damit deutlich stärker als unter Placebo (ca. 40 ml) an.

Der Vergleich der Behandlungseffekte für diese beiden primären Zielvariablen war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,00005$  bzw.  $< 0,002$ ).

### Keine Beeinflussung des Restharnvolumens

Das Restharnvolumen, das insbesondere bei Patienten mit relevanten Restharnmengen vor anticholinergischer Therapie sorgfältig kontrolliert werden sollte, zeigte keine wesentliche Zunahme unter Therapie. Der Vergleich mit der Zunahme unter Placebo ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen.

Die symptomatische Besserung, die durch die subjektive Beurteilung von Arzt und Patient erfaßt wurde, bestätigte die mittels Urodynamik verifizierte Wirksamkeit von Trospiumchlorid im Vergleich zu Placebo. So gaben doppelt so viele Patienten unter Trospiumchlorid an, eine Heilung oder ausgeprägte Besserung ihrer Symptomatik erfahren zu haben als unter Placebo (58 vs. 28 %,  $p = 0,0005$ ). Dies wurde auch durch die Beurteilung des Prüfärztes bestätigt, der eine Heilung oder ausgeprägte Besserung bei über der Hälfte der Patienten im Vergleich zu weniger als 30 % der Patienten unter Placebo dokumentierte ( $p = 0,0038$ ).

Ausgezeichnete Verträglichkeit  
von Trosipiumchlorid – Nebenwirkungen  
im Placebo-Bereich

Nur 19 % der Patienten berichteten über Nebenwirkungen. Die Inzidenz lag damit nur geringfügig über der unter Placebo berichteten Nebenwirkungsrate (15 %). Die Mundtrockenheit als typische Nebenwirkung der Anticholinergika-Therapie lag mit 3 % erfreulich niedrig und bestätigte Ergebnisse aus früheren Studien, in denen sich Trosipiumchlorid als Anticholinergikum mit besonders niedriger Mundtrockenheitsrate erwiesen hatte. Das Absetzen der Medikation aufgrund von Nebenwirkungen war nur in seltenen Fällen erforderlich, in der Trosipiumchlorid-Gruppe bei 4 % und in der Placebo-Gruppe bei 8 % der Patienten.

Fazit

2 x 20 mg Trosipiumchlorid sind für die Therapie der Pollakisurie, Nykturie und Inkontinenz bei Patienten mit motorischem Urge-Syndrom oder kombinierter Streß-/Drang-Symptomatik eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapie. Der Nachweis der Wirksamkeit zeigt sich sowohl im Hinblick auf die klinisch relevante Verbesserung urodynamischer Parameter als auch aufgrund der symptomatischen Besserung der Beschwerden.

**Weitere Information:**

Madaus Arzneimittel Ges.m.b.H.  
A-1170 Wien,  
Lienfeldergasse 91–93  
Tel. 01/480 16 00-0, Fax DW 25  
Homepage: [www.madaus.at](http://www.madaus.at)

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)