

Editorial

Vor 25 Jahren hat die Bestimmung von PSA Einzug in die österreichische Urologie gehalten. Aber anders als sonst üblich werden nicht seine Verdienste besonders gewürdigt, sondern der „Jubilar“ gerät zunehmend in den Fokus der Kritik und mit ihm auch gleich ganze Behandlungskonzepte. Dass dies Ärzte und Patienten in gleicher Weise verunsichert, ist nicht schwer zu verstehen.

Auslöser waren 2 amerikanische Studien (PIVOT, die in diesem Heft auch kommentiert wird, und PLCO, eine Screeningstudie) mit – zumindest aus dem Blickwinkel der ursprünglichen Fragestellung – vordergründig negativen Ergebnissen, welche die US Preventive Services Task Force zu einer so genannten „Recommendation D“, also einer Stellungnahme **gegen** das PSA-Screening, veranlasste.

Aus der Sicht eines gesundheitspolitischen Konzepts ist die Empfehlung der Task Force gegen das PSA-Screening nachvollziehbar, überhaupt wenn als einzige Entscheidungsgrundlage das Ergebnis der PLCO-Studie herangezogen wird, die für gescreente Patienten keinen Vorteil hinsichtlich der Gesamt- und karzinomspezifischen Mortalität brachte. Dass die Ergebnisse der europäischen Screeningstudie ERSPC für diese Empfehlung keine Berücksichtigung fanden, mag verwundern, entspricht aber durchaus dem pragmatischen Ansatz von US-Behörden.

Aus dem Lager der Urologie, vor allem der wissenschaftlich orientierten, wurde daraufhin heftigst protestiert und wiederholt argumentiert, wobei der Pragmatismus in der Argumentation dem der Task Force aber um nichts nachstand. Gemeint ist das einzige, immer wieder betonte Argument, nämlich die methodische Schwäche der PLCO-Studie mit ca. 50 % stattgehabten PSA-Bestimmungen im Kontrollarm, die für das negative Studienergebnis verantwortlich zeichnen soll, woraus noch abgeleitet wird, dass die Studie deshalb wertlos und nicht für eine Empfehlung geeignet wäre.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts galt die Zeit als absolute Größe, was nach einem physikalischen Versuch, dessen Ergebnis dieser fixen Annahme völlig widersprach, zu der Überzeugung führte, dass der Versuch selbst – obwohl mehrfach wiederholt – methodisch falsch sein müsse. Es war Albert Einstein, der angesichts dieser Problematik meinte: „*Warum akzeptieren wir nicht einfach das, was wir beobachten und messen?*“

Diese fast banale, aus wissenschaftlicher Sicht aber unabdingbare Einstellung empfehle ich auch der medizinischen Wissenschaft. Wer jetzt aber glaubt, ich hätte mich gedanklich der Task Force angeschlossen, sollte unbedingt weiterlesen.

Die PLCO ist als Vergleich von gescreenten und nicht-gescreenten Patienten methodisch gescheitert – daran besteht kein Zweifel, weil eben ein Großteil der Probanden im Kontrollarm schon vorher 1–2 PSA-Bestimmungen erfahren hatte. Aber akzeptieren wir doch das, was wir beobachten und messen! Der Vergleich in der PLCO-Studie lautet eben nicht „gescreente versus nicht-gescreente Patienten“. Vielmehr beobachten wir den Vergleich eines organisierten Screenings (Screening-Arm) mit einem „nicht organisierten“ Screening (Kontroll-Arm) – und dabei scheint es keinen Unterschied zu geben. Dieses im Grunde erfreuliche Ergebnis – wenngleich von der Studienleitung nicht beabsichtigt – erscheint viel bedeutsamer, denn es bestärkt uns darin, dass ein opportunistisches Screening – oder nennen Sie es ruhig auch Vorsorge oder Früherkennung –, wie es heute gängige Praxis ist, einem aufwendigen und teuren Screeningprogramm um nichts nachsteht.

Es steht natürlich außer Zweifel, dass die Bestimmung von PSA das Leben einiger Männer nicht nur im positiven Sinn verändert hat. Aber übersehen wir nicht die große Zahl derer, die bei klugem und durchdachtem Einsatz auch eindeutig profitieren – sei es dadurch, dass ihnen die Entwicklung von Metastasen erspart blieb, oder dadurch, dass sie ihr Krebsleiden überleben durften. Und schon deshalb möchte ich dem PSA zu seinem „25. Geburtstag“ recht herzlich gratulieren!



Univ.-Prof. Dr. med. Karl Pummer

Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer
Vorstand der Univ.-Klinik f. Urologie
Medizinische Universität Graz

Lokalisiertes Prostatakarzinom:**Die PIVOT-Studie –
Diskussion um PSA-Screening und Therapiestrategie**

Zwar scheint die aktuelle PIVOT-Studie für ein Zuwarten bei lokalisiertem Prostatakarzinom zu sprechen. Die deutsche urologische Fachgesellschaft sieht das jedoch anders.

Die Wertigkeit des PSA-Screenings beim Prostatakarzinom (PC) und die daraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen werden seit Jahrzehnten kontroversiell diskutiert und von unterschiedlichen Standpunkten aus in Zweifel gezogen. Neuen Stoff erhielt diese Diskussion durch die PIVOT-Studie, die im Juli 2012 im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht wurde [1].

■ PIVOT – Studiendesign

Die Behandlung früher PC-Stadien bleibe umstritten, so die PIVOT-Autoren, insbesondere dann, wenn der Tumor durch PSA-Screening entdeckt worden sei. Als Argument für die mögliche Validität einer konservativen Strategie wird die Tatsache angeführt, dass zwar das Lebenszeitrisiko eines Mannes für eine PC-Diagnose ca. 17 % betrage, das Risiko, an der Erkrankung zu sterben, jedoch nur rund 3 % [1–3].

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) aus der Zeit vor der breiten Einführung des PSA-Screenings, in denen die radikale Prostatektomie mit einer Beobachtungsstrategie verglichen wurde, zeigten kontroverse Ergebnisse [4, 5]. Entsprechende RCTs aus der Zeit des PSA-Screenings fehlten bis vor Kurzem.

An der PIVOT-Studie nahmen 731 Männer aus den USA mit lokalisiertem PC teil. Sie wurden randomisiert entweder einer radikalen Prostatektomie unterzogen (n = 364) oder beobachtet (n = 367). Die Patienten mussten geeignet für eine radikale Prostatektomie sein und ein histologisch bestätigtes, lokalisiertes PC (Stadien T₁₋₂N_xM₀) jeglichen Grades aufweisen. Der PSA-Wert musste unter 50 ng/ml liegen, die Patienten mussten < 75 Jahre alt sein, einen negativen Knochenscan und eine Lebenserwartung von noch mindestens 10 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung aufweisen.

Das Erfüllen der Einschlusskriterien wurde auf Basis der lokalen Befunde des jeweiligen Zentrums beurteilt. Nach Randomisierung erfolgte jedoch sowohl die histologische Beurteilung von Prostatabiopsien als auch die PSA-Messung zentral.

Das mittlere Alter des Kollektivs betrug 67 Jahre, 1/3 war Afro-amerikaner. 85 % gaben an, voll aktiv zu sein. Der mittlere PSA-Wert lag bei 10,1 ng/ml, der PSA-Median bei 7,8 ng/ml. Nach den standardisierten Risikoscores, die den histologi-

schen Gleason-Score, die PSA-Werte und das Tumorstadium berücksichtigten, waren 40 % der Tumoren in die Kategorie des niedrigen Risikos einzustufen, 34 % wiesen ein mittleres und 21 % ein hohes Risiko auf. Das Kollektiv wurde als repräsentativ für die männliche US-Bevölkerung angesehen.

Der primäre Studienendpunkt war die Gesamtmortalität, der sekundäre Endpunkt die PC-spezifische Mortalität. Letztere war definiert als Tod, der sicher oder wahrscheinlich durch das PC oder durch dessen Behandlung herbeigeführt wurde.

■ PIVOT – Die Ergebnisse

Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 10 Jahren (Bereich 8–15 a). In dieser Zeit starben 47 % (171 von 364) der Patienten, die radikal prostatektomiert worden waren, sowie 49,9 % (183 von 367) der Männer, die nur beobachtet worden waren (Hazard Ratio [HR] 0,88; 95%-CI: 0,71–1,08; p = 0,22; absolute Risikoreduktion [ARR] 2,9 %). Auch die PC-spezifische Mortalität zeigte zwar einen numerischen, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied. Sie lag bei 5,8 % in der Prostatektomiegruppe und bei 8,4 % in der Beobachtungsgruppe (HR 0,63; 95%-CI: 0,36–1,09; p = 0,09; ARR 2,6 %). Eine Stratifizierung nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Komorbiditäten, selbstberichteten Performance-Status sowie histologischen Tumorcharakteristika veränderte die Ergebnisse hinsichtlich Gesamt- sowie PC-spezifischer Mortalität nicht.

Allerdings fand sich nach radikaler Prostatektomie bei jenen Männern eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität, die ein PSA > 10 ng/ml aufwiesen (p = 0,04). Als nicht ganz sicher, aber möglich wurde eine signifikante Reduktion der Mortalität durch radikale Prostatektomie bei Tumoren mit mittlerem oder hohem Risiko bewertet (p = 0,07).

Perioperative Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff traten bei 21,4 % der radikal prostatektomierten Patienten auf, einschließlich eines Todesfalls. Die häufigste Frühkomplikation war Wundinfektion (4,3 %), gefolgt von Harnwegsinfekt (2,5 %), Indikation für Nachoperation (2,5 %), transfusionsbedürftiger Blutung (2,1 %) sowie nach 30 Tagen noch liegendem Harnkatheter (2,1 %).

Die PIVOT-Autoren kommen zu dem Schluss, dass ihre Ergebnisse eine Beobachtungsstrategie bei lokalisiertem PC

rechtfertigen, zumindest bei Männern mit niedrigen PSA-Werten und Niedrigrisiko-Tumoren.

■ Reaktionen – Stellungnahme der DGU/AUO

Die PIVOT-Studie war – neben anderen Publikationen, die in eine ähnliche Richtung deuten – Anlass für ein Statement der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft [6]. Darin wird zunächst auf die Bedeutung des PC als häufigste Krebsart beim Mann (in Deutschland 60.000 Neuerkrankungen und 12.000 Todesfälle pro Jahr) hingewiesen. Weiters heißt es darin:

„Prostatakarzinome sind pathologisch und biologisch sehr heterogen und als oft langsam wachsender Tumor ist der Vor- oder Nachteil verschiedener Therapieoptionen meist erst nach mehr als 10 Jahren statistisch zu bewerten. Dies lässt die zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen insbesondere bei Patienten mit einem Niedrigrisikokarzinom und im höheren Alter auf den ersten Blick kritisch erscheinen.“

Nach kurzer Zusammenfassung der PIVOT-Ergebnisse (s. oben) geht das Statement auf die „[s]ehr auffällig [...] hohe Gesamtmortalität nach 10 Jahren“ von fast 50 % ein, die in der Studie berichtet wurde. Dieses Ergebnis lasse auf eine hohe Komorbidität der behandelten Patienten schließen und unterscheide sich wesentlich von anderen Studien, die eine niedrigere Mortalität berichtet hätten.

Dann geht die Stellungnahme auf die signifikante Verbesserung der Überlebensraten bei Patienten mit intermediärem und höherem Risiko sowie mit einem PSA-Wert > 10 ng/ml ein. Auch die Reduktion der Knochenmetastasierung (4,7 % nach radikaler Prostatektomie vs. 10,6 % im Beobachtungsbereich) sei nicht zu vernachlässigen, einerseits wegen einer potenziellen Reduktion der Sterblichkeit, andererseits aber auch wegen der damit verbundenen, oft erheblichen Symptomatik.

Hinsichtlich der postoperativen Kurz- und Langzeitkomplikationen (erhöhte Rate von Inkontinenz und Potenzstörungen nach Operation) merkt die DGU/AUO kritisch an, dass nur bei gut 1/3 der Patienten ein nervschonendes, potenzerhaltendes Operationsverfahren eingesetzt wurde. Im Gegensatz dazu werden z. B. in Deutschland solche Verfahren insgesamt bereits bei 55 %, in spezialisierten Zentren bei > 80 % der Patienten verwendet. Außerdem müsse darauf hingewiesen werden, dass auch in der Beobachtungsgruppe der PIVOT-Studie 44 % Erektionsstörungen aufwiesen, da diese im betrachteten Alterskollektiv *per se* schon sehr häufig auf-

treten. Die Inkontinenzrate war in der operierten Gruppe in PIVOT gegenüber der Kontrollgruppe ebenfalls um rund 10 % erhöht, was erneut den mangelnden Einsatz funktionserhaltender OP-Techniken widerspiegelt.

Zusammenfassend sei die Bewertung von Therapieverfahren des PC sehr komplex. Die durchschnittliche Lebenserwartung eines Mannes ist im Rahmen der demographischen Entwicklung stark angestiegen. Folglich werden auch immer mehr Männer mit entsprechend langer Lebenszeitprognose auch an einem PC sterben, wenn dieses unbehandelt bleibt. Alle Daten aus RCTs zeigen, dass es sich lohne, bei jüngeren Männern frühzeitig ein potenzielles Karzinom zu finden und es, wenn nötig, aggressiv zu therapieren. Weiterhin scheine die funktionserhaltende, radikale Prostataentfernung neben der Strahlentherapie die beste von mehreren Optionen zu sein, obwohl abschließende wissenschaftliche Beweise dafür noch fehlen. Auch die Früh- und Spätkomplikationen der verschiedenen Therapieoptionen seien bisher nicht sauber erfasst.

„In Anbetracht der anhaltend hohen Mortalität des Prostatakarzinoms als dritthäufigste Krebstodesursache beim Mann und der insgesamt steigenden Lebenserwartung scheint die grundsätzliche Ablehnung von Früherkennung mittels PSA-Testung und gegebenenfalls aktiver, kurativer Therapie in der Medienberichterstattung zynisch. Demgegenüber bezieht die Deutsche Gesellschaft für Urologie gemeinsam mit der AUO hier eine klare medizinethische Position im Sinne der Prostatakarzinompatienten und plädiert für eine umfassende Aufklärung über potentielle Risiken und Chancen einer aktiven Therapie gegenüber einer abwartenden Haltung“, so die Conclusio des DGU/AUO-Statements.

Text: Dr. med. Norbert Hasenöhr

Literatur:

1. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203–13.
2. Thompson I, Trasher JB, Aus G, et al. Prostate cancer – Guidelines for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 Update (reviewed and validity confirmed in 2011). American Urological Association Education and Research, Inc.®; 2007. <http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf> [gesehen 16.10.2012].
3. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975–2004. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ [gesehen 16.10.2012].
4. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 172: 65–72.
5. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al.; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1708–17.
6. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AUO) zur PIVOT-Studie und der Frage unnötiger Operationen bei Prostatakrebs. http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDb/PDF/DGU_AUO_Stellungnahme_PIVOT-Studie.pdf [gesehen 16.10.2012].

Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie
und Sterilitätsbehandlung
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/urologie

Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout:

Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck:

Stadtdrucker 2012 GmbH
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8

Verlags- und Erscheinungsort:

3003 Gablitz
Erscheinungsweise: 4 × im Jahr

Bezug: Jahresabonnement Euro 36,- bei mind. 4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und Versandspesen), Einzelheft: Euro 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung. Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



**Effektive Therapie
durch Studien belegt**



**Innovative Galenik
mit nur 1 ml Flüssigkeit**



**Fast schmerzfreie Applikation
und gute lokale Verträglichkeit**



Fachkurzinformation

SIXANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel enthält: 30,0 mg Leuporelin (als Leuporelinacetat), entsprechend 28,58 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/ Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Retardmikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. Suspensionsmittel: D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbit 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure. **Anwendungsgebiete:** Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; nach chirurgischer Kastration; Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2012.

TRENANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Zweikammerspritze mit 130 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 11,25 mg Leuporelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Polymilchsäure, Mannitol. Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Polysorbit 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Trenantone wird angewendet bei Erwachsenen. **Bei Männern:** Zur symptomatischen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Bei Frauen:** Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen anderen Bestandteil des Präparates; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; intraarterielle Injektion. **Bei Männern:** Nach chirurgischer Kastration bewirkt Trenantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels. **Bei Frauen:** Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2012. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., EURO PLAZA, Gebäude F, Technologiestraße 5, A-1120 Wien.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0712]