

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Primäre Therapie des Hochrisiko-PCa

P. Hammerer

Abklärung und Management des PCa

A. Ponholzer, W. Kozak

Proceedings des Takeda UROcyclicum 2012



Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P.b.b. 02Z031116M, Verlagsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

Primäre Therapie des Hochrisiko-PCa

Zusammenfassung: Dr. Norbert Hasenöhr

„Wenn man von Hochrisikopatienten mit Prostatakarzinom (PCa) spricht, so ist damit das Rezidivrisiko nach der lokalen Behandlung gemeint“, so **Chefarzt Prof. Dr. med. Peter Hammerer**, Klinik für Urologie und Uro-Onkologie Braunschweig, Deutschland, im Rahmen einer wissenschaftlichen Veranstaltung*. Tabelle 1 erläutert die Definitionen der verschiedenen Risikogruppen.



Ausschlaggebend für die Einteilung in die Hochrisikogruppe ist der PSA-Wert, der über 20 ng/ml liegen muss, die Tumoraggressivität, gemessen am Gleason-Grad in der Biopsie, oder das klinische Stadium, definiert durch den Tastbefund der Prostata.

Allerdings sind die Definitionen des Hochrisikos in den aktuellen Leitlinien bezüglich des klinischen Stadiums teilweise unterschiedlich formuliert; so sprechen die Leitlinien der American Urological Association bereits ab dem klinischen Stadium T2c von Hochrisiko [1]. Im Gegensatz dazu wird in den NCCN-Guidelines erst ab dem klinischen Stadium T3a von Hochrisiko gesprochen, während die Stadien T3b–T4 als „sehr hohes Risiko“ bezeichnet werden [2].

Tabelle 1: Rezidivrisiko des lokal begrenzten PCa.

Risiko	PSA	Gleason-Score	Klinisches Stadium
Niedrig*	< 10 ng/ml	≤ 6	T1c–T2a
Mittel	10–20 ng/ml	7	T2b–c
Hoch	> 20 ng/ml	≥ 8	≥ T3c

* Während für die Definition des niedrigen Risikos alle 3 Kriterien erfüllt sein sollten, genügt für die Definition des mittleren bzw. hohen Risikos jeweils bereits ein Kriterium.

Aktuelle Leitlinien

Vor allem jüngere Patienten (< 65 Jahre) mit einem Gleason-Score > 7 und einem Tumorstadium ≥ T3 haben ein hohes Risiko, an ihrem PCa zu versterben [3]. „Über die Frage, wie solche Hochrisikopatienten behandelt werden sollen, ist in den vergangenen Jahren viel diskutiert worden. Unter anderem wurde aufgrund der Resultate der PIVOT-Studie [4] der

Standpunkt vertreten, dass eine radikale Prostatektomie (RPE) keine besseren Resultate liefere als bloßes Zuwarten – was ich persönlich für einen ziemlich Unsinn halte“, betonte Hammerer. In der S3-Leitlinie zur Therapie des PCa heißt es, die RPE sei eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem PCa aller Risikogruppen [5]. „Somit ist die RPE eben auch eine Therapieoption für Hochrisikopatienten, wenngleich wir natürlich wissen, dass die Heilungschancen für dieses Kollektiv schlechter sind als für Patienten mit niedrigem Risiko“, ergänzte Hammerer. Die aktuellen NCCN-Leitlinien schränken die Option „RPE plus Lymphadenektomie“ bei Hochrisikopatienten auf Patienten ein, bei denen der Tumor noch nicht in die Beckenwand eingebrochen ist [2].

Fallbeispiel 1

Der 63-jährige Patient hatte eine große Prostata und einen PSA-Wert > 20 ng/ml. Die Prostatabiopsie (14 Biopsate) ergab ein PCa mit einem Gleason-Score von 7 (3+4) mit 40 % Tumorfunktion. Schon aufgrund des PSA-Werts handelt es sich hier um einen Hochrisikopatienten in gutem Allgemeinzustand und ohne nennenswerte Komorbiditäten. Laut S3-Leitlinie bestehen die Therapieoptionen mit kurativer Intention in RPE, perkutaner Strahlentherapie sowie HDR-Brachytherapie (nur bei cT3, nicht bei cT4). Watchful Waiting und primäre Hormontherapie werden als palliative, nicht-kurative Therapieoptionen erwähnt [5].

„Wir haben diesen Patienten operiert – RPE plus pelvine Lymphadenektomie. Das Ergebnis war ein pT3a-Tumor, der die Prostata kapsel durchbrochen hatte, Gleason-Score 3+4. Die 23 entfernten Lymphknoten waren alle negativ“, berichtete Hammerer. Allerdings fand sich am Apex ein positiver Resektionsrand (R1). „Ich glaube, in solchen Fällen muss man sich immer konkret anschauen, was das bedeutet, denn ‚R1-Resektion‘ kann sehr viel Verschiedenes heißen“, kommentierte Hammerer. Die grundsätzlichen Therapieoptionen in einem solchen Fall sind: sofortige Bestrahlung, ev. in Kombination mit Hormontherapie, verzögerte Bestrahlung oder Hormontherapie, wenn der PSA-Wert ansteigt. „Laut S3-Leitlinie sollte bei einem pT3-Tumor mit einer R1-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie angeboten werden“, erläuterte der Urologe. Diese Empfehlung beruht auf mehreren großen Studien. In einer EORTC-Studie reduzierte bei Männern (n = 1005) mit pT3N0M0-Tumoren die adjuvante Bestrahlung zwar das Risiko des PSA-Rezidivs und des klinischen Rezidivs, verlängerte jedoch nicht das Gesamtüberleben [6, 7]. Eine Studie der „Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie“ (AUO) in Kooperation mit der „Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie“ kam zu einem ganz ähnlichen Er-

* Quelle: „Primäre Therapie des High-risk-PCa“; Vortrag von Chefarzt Prof. Dr. med. Peter Hammerer, Urologische Klinik des Städtischen Klinikums Braunschweig, Deutschland, im Rahmen des „Takeda UROcyclicums 2012“, 20. Oktober 2012, St. Wolfgang

gebnis [8]. Lediglich in einer SWOG-Studie („Southwest Oncology Group“, USA) zeigte sich eine Verlängerung auch des Gesamtüberlebens durch adjuvante Radiotherapie [9, 10].

„Aus meiner Sicht ist daher die Frage, ob eine adjuvante Bestrahlung für das Gesamtüberleben etwas bringt oder nicht, völlig offen. Vor allem gibt es noch keine randomisierte Studie, in der man sofortige Bestrahlung mit Bestrahlung bei frühem PSA-Wiederaufstieg verglichen hätte. Das muss daher vorläufig jedes Zentrum selbst entscheiden“, erklärte Hammerer. „Wir machen es so, dass wir uns den Absetzungsrand in unserer gemeinsamen interdisziplinären Tumorkonferenz genau anschauen. Wenn überwiegend Gleason-4-Anteile dabei sind, empfehlen wir eher die Bestrahlung, bei Gleason 3 würden wir tendenziell eher abwarten. Hier ist aber das letzte Wort noch nicht gesprochen.“

In einer englisch-kanadischen Studie (RADICALS) werden der Stellenwert und das Timing einer Radiotherapie mit oder ohne zusätzliche Hormontherapie bei Patienten nach RPE untersucht [11].

„Der PSA-Cutoff-Wert, um mit einer adjuvanten Bestrahlung nach einer radikalen Prostatektomie zu beginnen, sollte sicherlich zwischen 0,2 und 0,4 ng/ml liegen, denn die Ergebnisse sind umso besser, je niedriger das Ausgangs-PSA ist“, betonte der Urologe. „Ich bin jedenfalls extrem gespannt auf die Ergebnisse der RADICALS-Studie, die uns zeigen wird, wie man die adjuvante Therapie optimal einsetzt.“

Bei Patienten mit PCa und Lymphknotenmetastasen verlängert eine Antiandrogentherapie nach RPE und pelviner Lymphadenektomie das Überleben signifikant im Vergleich zur Operation allein, wie aus den Daten von Messing hervorgeht [12].

„Nun können wir uns fragen, ob wir diese Patienten zusätzlich zur Hormontherapie auch noch bestrahlen sollen“, formulierte Hammerer. „Es gibt Daten, die darauf hindeuten, dass die Kombination von Bestrahlung und Hormontherapie noch einen kleinen Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Hormontherapie bringt, aber das ist nicht ganz geklärt“ [13, 14].

Neuere Daten [15, 16] zeigen, dass bei PCa-Patienten mit lymphogener Metastasierung die Zahl der Lymphknotenmetastasen prognostisch relevant ist und dass die bloße Tatsache, dass solche Metastasen vorhanden sind, noch keine Kontraindikation für einen operativen Eingriff darstellt. In der Serie von Schumacher et al. [16] zeigte sich, dass Patienten mit ≤ 2 Lymphknotenmetastasen eine sehr gute Langzeitprognose haben, während diese bei Patienten mit ≥ 3 Lymphknotenmetastasen erheblich schlechter ist. „Aufgrund dieser Daten operieren wir heute auch manche Patienten mit Lymphknotenmetastasierung und können manche davon wirklich heilen, wenngleich das doch insgesamt eine recht kleine Gruppe ist“, ergänzte Hammerer. „Die meisten Patienten, bei denen wir – was wichtig ist – eine ausgedehnte Lymphadenektomie machen, brauchen bei Nachweis einer lymphogenen Metastasierung eine Hormonblockade. Wenn

jemand bei uns operiert wird und die pathologische Untersuchung > 2 Lymphknotenmetastasen nachweist, dann empfehlen wir ihm eine direkte adjuvante Hormonblockade. Nur bei den Männern, wo histologisch lediglich eine Mikrometastase gefunden wurde, warten wir ab und führen eine engmaschige Nachkontrolle durch. Wir haben einige Patienten, die nach nachgewiesener lymphogener Metastasierung im Follow-up jetzt seit vielen Jahren keinen Hinweis für eine Progression haben und wahrscheinlich geheilt sind“, berichtete der Urologe. Die noch laufende SEAL-Studie der AUO vergleicht eine limitierte mit einer ausgedehnten Lymphadenektomie bei PCa-Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko [17]. „Ich bin persönlich allerdings vom Wert der ausgedehnten Lymphadenektomie bei den Hochrisikopatienten überzeugt“, bekannte Hammerer.

„Wenn also ein Hochrisikopatient kommt, der in gutem Allgemeinzustand ist und eine geschätzte weitere Lebenserwartung von > 10 Jahren hat, dann empfehlen wir – sofern er operabel ist – eine radikale Prostatektomie und eine ausgedehnte Lymphadenektomie. Da muss man fairerweise sagen, dass bei einem beidseitigen Nachweis von aggressiven Gleason-4+4- oder -4+5-Tumoren eine potenzschonende, nerverhaltende Operation in der Regel nicht möglich ist, da die Radikalität des Eingriffes einen wesentlichen Einfluss auf die Rate eines positiven Absetzungsrandes und die Heilungschance hat“, fasste Hammerer zusammen.

■ Fallbeispiel 2

Hier handelte es sich um einen jungen Mann mit einem PSA von 17 ng/ml und einer kleinen Prostata mit einem tastbaren Knoten bei der digitalen rektalen Prostatapalpation, schwerer Raucher (> 20 Zigaretten/Tag) mit ausgeprägter COPD. In der Biopsie fand sich ein Gleason-Score 5+4 mit 90 % Tumorf infiltration in den Ständen. „Das war zweifellos ein Hochrisikopatient, sogar mit höherem Risiko als der erste Fall“, ergänzte Hammerer. „Dieser Patient wollte sich allerdings, unter anderem wegen seiner COPD, nicht operieren lassen und entschied sich für eine Bestrahlung mit einer kombinierten Hormontherapie“, berichtete der Urologe weiter.

In einer retrospektiven Studie wurde das Überleben von PCa-Patienten nach RPE und nach Bestrahlung, stratifiziert nach Risikogruppen, bei > 7000 Patienten in 44 Zentren verglichen [18]. „Bei Patienten mit niedrigem Risiko finden wir keinen Unterschied zwischen den Behandlungsmodalitäten“, sagte Hammerer. „Anders ist das schon bei Patienten mit mittlerem Risiko, hier findet sich im tumorspezifischen Überleben bereits ein Vorteil für die Operation. Dieser Unterschied ist in der Hochrisikogruppe noch ausgeprägter. Hier beträgt die tumorspezifische Mortalität 10 Jahre nach Operation ca. 10 %, nach Bestrahlung ca. 25 %. Zwar war das eine retrospektive Analyse mit nicht ganz ausgewogenen Therapiearmen, aber sie zeigt doch immerhin, dass wir mit der Operation nicht so schlecht liegen“, kommentierte der Urologe.

„Was die Bestrahlung angeht, so gab es da ja eine unglaubliche technische Weiterentwicklung“, so Hammerer. „Während

man früher, nach der konventionellen Technik, de facto ein Rechteck bestrahlt hat, versucht man heute, die tatsächliche Form der Prostata, wie sie sich in der Computertomographie abbildet, zu bestrahlen. Für diese 3D-Technik ist eine signifikant geringere Nebenwirkungsrate – z. B. hinsichtlich der Rektumtoxizität – nachgewiesen als unter der konventionellen Technik [19]. Deshalb ist die 3D-Technik heute Standard“ [20].

Ein weiterer Punkt ist die Dosiseskalation. Während man früher mit 64 Gy bestrahlte, verwendet man heute 74 Gy, was die Ergebnisse ebenfalls verbesserte, wie eine Langzeitstudie zeigt [21]. Mittels der „Intensity-Modulated Radiotherapy“ (IMRT) lässt sich mithilfe komplexer Computerprogramme die Bestrahlung noch besser an die Form des Organs anpassen, was weitere Erhöhungen der effektiven Strahlendosis erlaubt und die Ergebnisse weiter zu verbessern scheint [22].

„Ein Problem besteht darin, dass die Prostata ein bewegliches Organ ist“, erklärte Hammerer. „Um dieses Problem zu lösen, lassen sich kleine Goldmarker einsetzen, die von den Strahlentherapeuten dann benützt werden, um immer dasselbe Areal zu bestrahlen, man nennt das ‚Image-Guided Radiotherapy‘, eine weitere Verbesserung.“

Allerdings darf die Langzeittoxizität der Radiotherapie nicht außer Acht gelassen werden. Es gibt Daten, die zeigen, dass das Langzeitrisiko für Rektum- und Blasenkarzinome nach Bestrahlungstherapie eines PCa nach 10–15 Jahren etwa doppelt so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung [23–25]. „Auch wenn die Strahlentherapeuten das nicht gern hören, aber das ist doch ein Risiko, über das man die Patienten aufklären muss. Das mag bei einem 80-Jährigen vielleicht nicht ganz so relevant sein wie bei einem jüngeren Patienten, aber es muss jedenfalls in der Aufklärung erwähnt werden“, betonte Hammerer.

Eine EORTC-Studie zeigte, dass die Bestrahlung allein bei nicht-operierten PCa-Patienten mit einem 5-Jahres-Überleben von 62 % relativ schlecht abschneidet, während diese bei Kombination von Strahlen- und Hormontherapie mit 78 % signifikant besser ist [26]. „Auch die S3-Leitlinie [5] fordert, dass Hochrisikopatienten, die eine Strahlentherapie erhalten, eine neoadjuvante und/oder adjuvante Hormonbehandlung bekommen sollten“, bekräftigte der Urologe.

In einer aktuell laufenden Studie wird die Kombination von Bestrahlung mit einem LHRH-Antagonisten allein gegen die zusätzliche Gabe eines neuen Antiandrogens, TAK-700, getestet [27].

„Unser Braunschweiger Patient erhielt zunächst eine neoadjuvante Hormontherapie, dann Bestrahlung und dann wegen seines hohen Risikos noch 3 Jahre weiter eine Hormonbehandlung“, berichtete Hammerer.

Bei diesem Patienten fiel unter der Therapie der PSA-Wert auf 2,8 ng/ml, dann stieg er bis auf 4,2 ng/ml an, was allerdings per definitionem noch keine biochemische Progression bedeutet. „Wir haben dem Patienten dann ein Antiandrogen zur laufenden Hormontherapie dazugegeben, sein PSA stieg aber trotzdem relativ rasch weiter an. Im PET-CT fanden sich mehrere Knochenmetastasen. Somit lag nun ein kastrations-resistentes PCa vor“, schilderte der Urologe. Der Patient erhielt daraufhin eine Chemotherapie mit Docetaxel, weiters Zoledronsäure sowie weiterhin den LHRH-Antagonisten.

„Wenn der Patient eine weitere Progression unter der Chemotherapie zeigt, wird man ihm eine Option der Zweitlinie anbieten können, das sind derzeit entweder Abirateron oder Cabazitaxel, weiters seit kurzer Zeit unter bestimmten Bedingungen auch Enzalutamid oder MDV3100, das allerdings in der EU noch nicht zugelassen ist“, so Hammerer abschließend.

Abklärung und Management des PCa*

Zusammenfassung: Dr. Norbert Hasenöhl

„Das erste Thema, das ich besprechen möchte, ist die positive Biopsie“, erklärte **Priv.-Doz. Dr. Anton Ponholzer**, Abt. f. Urologie und Andrologie, KH d. Barmherzigen Brüder, Wien. „Wenn der Patient nicht sehr alt oder hochmorbide oder der Tumor sehr fortgeschritten ist, müssen wir bei positiver Biopsie über eine Therapie nachdenken und eine Entscheidung zwischen Operation und Bestrahlung treffen“, sagte Ponholzer. „Hier geht es auch um das Thema Überdiagnostik – wir entdecken sehr viele PCas, von denen nicht jedes zu einer klinisch manifesten Erkrankung führen muss.“



„Eine weitere Frage ergibt sich dann, wenn der Patient operiert ist und entweder eine Samenblasen-Infiltration oder einen positiven Schnittrand hat – welche Indikationen haben wir dann für eine adjuvante Strahlentherapie?“, fragte der Urologe.

■ Überwachungsstrategie

Zur Frage der aktiven Surveillance zitierte Ponholzer eine kanadische Studie von Klotz et al. [28]. Hier waren 450 PCa-Patienten zunächst nur überwacht worden. Eine definitive Therapie wurde nur jenen Patienten angeboten, die eine PSA-Verdoppelungszeit von < 3 Jahren, eine Progression des Gleason-Scores auf $\geq 4+3$ oder eine eindeutige klinische Progression aufwiesen. „Das waren einerseits Patienten < 70 Jahre mit einem niedrigen Risiko, d. h. einem PSA < 10 ng/ml, andererseits Patienten > 70 Jahre mit einem niedrigen oder mittleren Risiko, d. h. einem PSA bis zu 15 mg/ml“, erklärte Ponholzer. „Nach 10 Jahren haben noch knapp 80 % der Patienten gelebt, wobei aber die PCa-spezifische Mortalität unter 3 % lag, d. h. die Wahrscheinlichkeit, an etwas anderem zu sterben als an PCa, war fast 10× so hoch wie das Risiko, am PCa zu sterben. Und immerhin 70 % dieser Patienten waren nur in aktiver Überwachung, ohne Therapie“, merkte der Urologe an.

* Quelle: „Abklärung und Management des PCa – Kontroversielle Situationen aus Klinik und Praxis“; Vortrag von Priv.-Doz. Dr. Anton Ponholzer, Abt. f. Urologie und Andrologie, KH d. Barmherzigen Brüder, Wien, sowie Dr. Walter Kozak, FA f. Urologie, Wien, und Vorstandsmitglied des Dachverbands der onkologisch tätigen Fachgesellschaften, im Rahmen des „Takeda UROcyclicums 2012“, 20. Oktober 2012, St. Wolfgang

■ Die PIVOT-Studie

In der PIVOT-Studie [4] wurden 730 Männer mit lokalisierbarem PCa und einer Lebenserwartung von noch mindestens 10 Jahren randomisiert in 2 Gruppen geteilt: Eine Gruppe wurde radikal prostatektomiert, die andere lediglich beobachtet. Nach 10 Jahren waren 47,0 % in der RPE-Gruppe und 49,9 % in der Beobachtungsgruppe verstorben – ein Unterschied, der keine statistische Signifikanz erreichte. „Hier fallen zwei Dinge auf“, kommentierte Ponholzer, „einerseits, dass die Gesamtmortalität in dieser Kohorte mehr als doppelt so hoch war wie in der Klotz-Studie, andererseits, dass die PCas in dieser Gruppe relativ wenig aggressiv waren. Unter diesen Bedingungen ist es begreiflich, dass eine Reduktion der PCa-Mortalität – 5,8 % vs. 8,4 % – statistisch nicht sonderlich stark ins Gewicht fällt.“

Allerdings konnte die RPE die Rate der Knochenmetastasierungen von 10 % auf 5 % reduzieren, weiters profitierten sehr wohl bestimmte Patientengruppen von der Operation. „Dies waren Patienten mit einem initialen PSA > 10 ng/ml sowie Patienten mit einem mittleren oder hohen Risiko – und das ist durchaus eine sinnvolle Botschaft, die man sich aus dieser Studie mitnehmen kann.“

Auch die ursprünglich 2002 publizierte [29] und dann mehrfach upgedatete [30, 31] Holmberg-Studie untersuchte ca. 700 PCa-Patienten. „Und auch hier beruhen die Überlebensvorteile vor allem auf den fortgeschrittenen Tumoren“, berichtete Ponholzer. „46 % der Teilnehmer hatten einen T3-Tumor.“

„Wir können also sagen, dass vor allem Patienten < 70 Jahre mit einem relativ aggressiven Tumor von einer RPE profitieren – in dieser Gruppe können wir die Morbidität und Mortalität senken“, betonte Ponholzer.

■ Operation vs. Bestrahlung

Eine retrospektive Analyse von 7500 Patienten mit lokalisierbarem PCa aus der CaPSURE-Datenbank zeigte, dass bei Hochrisikotumoren nach Operation die Mortalität bei 30 %, nach Bestrahlung jedoch bei 40 % lag [32]. „Ich sehe das als Hinweis, dass man eine Operation auch bei aggressiveren Tumoren durchaus überlegen sollte“, sagte der Urologe.

Eine Studie aus dem Sloan-Kettering-Zentrum in New York zeigte, dass die Metastasierungsrate bei Niedrigrisikotumoren sehr gering ist [33]. Je höher die Risikokategorie, desto stärker

ker reduziert jedoch eine RPE im Vergleich zu einer Strahlentherapie das Metastasierungsrisiko und die PCa-spezifische Mortalität.

■ Ein Fallbeispiel

„Hier handelte es sich um einen 65-jährigen, sportlichen Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand, bei dem ein PSA von 5,6 ng/ml vorlag und 5–12 Stansen mit einem Gleason-Score von 6 positiv waren. Das Prostatavolumen betrug 30 ml“, schilderte Ponholzer.

Klinisch wurde hier zunächst ein Stadium T2a–b diagnostiziert. Es wurde keine Lymphadenektomie, sondern nur eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Postoperativ musste das Stadium auf pT3bN0M0 mit einem R0-Resektionsrand revidiert werden, der Gleason-Score erhöhte sich auf 7 (3+4).

„Die Frage ist nun, ob dieser Patient von einer weiteren Therapie profitieren würde“, führte der Experte aus. „Laut den S3-Leitlinien [5] sollte einem Patienten mit pT3-Tumor und negativem Schnittrand, jedoch anderen Risikofaktoren wie einer Infiltration der Samenblasen – was bei diesem Patienten der Fall war –, eine adjuvante Radiotherapie angeboten werden“, sagte Ponholzer. Dieses Vorgehen ist durch mehrere Studien abgesichert [6, 8, 10].

„Das Problem ist nur, dass ca. die Hälfte dieser Patienten überhaupt keine Therapie gebraucht hätte – wir haben also hier eine Überbehandlung“, mahnte der Urologe. Die Alternative wäre, dass man erst nach PSA-Anstieg eine Salvage-Radiatio durchführt. Dazu gibt es keine prospektiven Daten, es laufen aber derzeit Studien. Retrospektive Analysen zeigen bisher keinen klaren Unterschied zwischen den beiden Strategien [34].

„Der beschriebene Patient hatte ein postoperatives PSA von 0,2 ng/ml. Der Patient war sehr ängstlich, allerdings auch hinsichtlich möglicher Therapienebenwirkungen. Wir haben daher nach langen Diskussionen mit der Bestrahlung noch zugewartet. 4–5 Monate später hatte er aber ein PSA von 0,6 ng/ml und damit eine PSA-Verdoppelungszeit von < 3 Monaten. Einen aggressiveren Verlauf kann man sich kaum vorstellen“, beschrieb Ponholzer.

„Wir müssen uns hier auch Gedanken über die Definition des PSA-Rezidivs machen. Das ist zwar überall mit einem Grenzwert von 0,2 ng/ml definiert, aber wir wissen ja sehr wohl, dass es auch Patienten gibt, die 0,3 oder 0,4 ng/ml erreichen, ohne deshalb unbedingt klinisch progredient zu sein. Wenn wir aber zu lange abwarten, haben wir nur noch ein kleines Zeitfenster für die Salvage-Radiotherapie, die ja spätestens bei einem PSA von 0,5 ng/ml beginnen sollte – bei unserem Patienten war auch das schon überschritten. Und man muss sich hier auch fragen, ob das überhaupt noch ein Lokalrezidiv ist oder nicht schon eine Fernmetastasierung und ob dieser Patient nicht vielleicht auch von einer Hormontherapie profitieren würde. Daten dazu gibt es allerdings nicht.“

Laut einem Nomogramm von Stevenson [35] hätte dieser Patient auch bei einer Salvage-Radiotherapie nur eine 4-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 22 %, rezidivfrei zu bleiben. Eine weitere Analyse zeigte, dass eine Heilung über einen Zeitraum von 10 Jahren relativ unwahrscheinlich ist, dass aber eine Salvage-Radiotherapie, die unterhalb eines PSA von 0,5 ng/ml begonnen wird, höhere Heilungschancen mit sich bringt [36]. „Damit hat der Patient zumindest eine 50%ige Heilungschance, und das ist auch der Grund, warum die frühzeitige Salvagetherapie heute gefordert wird“, erläuterte Ponholzer.

„Allerdings hätte der Patient aufgrund dieser zweiten Analyse nun plötzlich eine Chance von 48 % gehabt, über 4 Jahre rezidivfrei zu bleiben, also eine doppelt so hohe Chance“, kritisierte Ponholzer.

„Ich persönlich glaube bei diesem Patient eher nicht an ein Rezidiv, sondern ich halte ihn aufgrund der raschen Verdoppelungszeit eher für einen Persister, obwohl das am Ende gar nicht so viel Unterschied macht. Ich sehe ihn am ehesten als einen Kandidaten für eine Hormontherapie“, so der Experte abschließend. „Auch hierzu gibt es keine prospektiven Studien, es gibt aber retrospektive Daten, die zeigen, dass eine frühe Hormonbehandlung bei Hochrisikopatienten die Metastasierungswahrscheinlichkeit reduziert“ [37].

■ Aufklärung und Gespräch

„Der Aufwand für Aufklärung und Gespräch, für die Patientenführung insgesamt, wird in Zukunft enorm ansteigen“, ist Dr. Walter Kozak, Facharzt für Urologie, Wien, und Vorstandsmitglied des Dachverbands der onkologisch tätigen Fachgesellschaften, überzeugt. „Das beginnt schon bei der Beratung zur Früherkennung des PCa, weil PSA-Grenzwerte aufgrund alterskorrigierter Angaben der einzelnen Labors und auch wegen der unterschiedlichen verwendeten Testmethoden sehr verschieden sein können. PSA-Bestimmungen werden häufig auf Wunsch des Patienten von Allgemeinmedizinern und Internisten veranlasst, wobei dann die Dynamik der PSA-Entwicklung überhaupt nicht beachtet wird bzw. aufgrund verschiedener involvierter Labors gar nicht bestimmbar ist.“



„Wir hören immer wieder, dass ab einem Alter von 75 oder 80 Jahren eine PSA-Bestimmung zum Screening völlig sinnlos ist, das ist aber den Patienten schwer zu erklären, die jahrzehntelang regelmäßig zum Urologen gegangen sind und denen die PSA-Bestimmung als wichtiger Bestandteil der Krebsfrüherkennung empfohlen wurde. Wenn ein solcher Patient nun 75 oder 80 ist und ich sage ihm, dass die PSA-Bestimmung jetzt nicht mehr erforderlich ist, dann führt das zu einem massiven Vertrauensverlust in der Arzt-Patienten-Beziehung“, warnte Kozak.

„Es mehren sich auch die Berichte, dass PCas im höheren Lebensalter zunehmend aggressiver werden. Und selbst wenn eine kurative Therapie bei einem 80-jährigen Patienten nicht mehr zielführend erscheint, so erhebt sich doch die Frage, ob ein solcher Patient nicht von einem möglichst frühzeitigen Einsatz palliativer Maßnahmen – von denen wir ja immer mehr haben – stark profitieren könnte.“

Es gibt eine Studie aus 2009, die zeigt, dass ab einem Alter von 70 Jahren das Lokalstadium und der Gleason-Score signifikant ansteigen [38] (Tab. 2).

„Ich persönlich glaube nicht, dass 80-Jährige in Zukunft nur selten an den Folgen ihres PCa leiden oder auch sterben werden. Und wir sollten uns da auch nicht von den Ökonomen instrumentalisieren und in einen therapeutischen Nihilismus hineintreiben lassen“, forderte Kozak.

■ Die Crux der PSA-Bestimmung beim älteren Mann

„Ich möchte Ihnen folgenden Fall vorstellen“, so Kozak. Der 83-jährige Patient ist in gutem Allgemeinzustand und auch zerebral topfit, beschwerdefrei und kommt zu einer Routineuntersuchung. Der Tastbefund der Prostata ist normal. Er hat keinen Restharn und keinerlei Beschwerden; laut gültigen Leitlinien wird kein PSA bestimmt.

6 Monate später wird der Patient wegen massiver Wirbelsäulenschmerzen stationär aufgenommen und es findet sich ein PCa mit diffuser Knochenmetastasierung und einem PSA von 183 ng/ml. „Nun muss man auch den Angehörigen, die natürlich nachfragen, sagen, dass trotz allem 6 Monate zuvor bei Beschwerdefreiheit und unauffälligem Tastbefund bei diesem 83-jährigen Patienten eine PSA-Bestimmung nicht indiziert war und dass ein PSA, das damals erhöht gewesen wäre, den Patienten nur 6 Monate länger krank gemacht hätte. Aber kann der Patient, können die Angehörigen das annehmen?“, fragte Kozak.

„Wir wissen auch nicht, ob ein frühzeitiges Erkennen des PCa bzw. der Metastasen mit einer früheren palliativen Therapie etwas geändert hätte oder nicht“, führte der Urologe weiter aus. „Zum Glück hat dieser Patient keine Querschnittslähmung entwickelt, aber das wäre möglich gewesen und diese Symptomatik hätte sich durch eine frühzeitige Therapie mit

Zoledronsäure, Denosumab und/oder lokale Radiatio verhindern lassen. Hier stellt sich letztlich die Frage, welche Aufgabe wir als Ärzte gegenüber dem einzelnen Patienten haben. Geht es nur um das Umsetzen von Studienerkenntnissen und Leitlinien, oder ist ärztliche Betreuung mehr als nur ‚evidence-based medicine‘?“

Ein zweiter Patient, 86 Jahre alt, wird von der Hausärztin überwiesen. Im September 2009 wurde ein PSA-Wert bestimmt, dieser lag bei 6,9 ng/ml. Im Oktober 2009 wurde nochmals das PSA bestimmt. „Warum das geschehen ist, weiß niemand, das ist aus urologischer Sicht nicht nachvollziehbar“, kommentierte Kozak. Der zweite PSA-Wert betrug 8,0 ng/ml. Kozak: „Der Patient wird mit dieser Situation zum Facharzt überwiesen. Auch dieser Patient ist in einem hervorragenden Allgemeinzustand, nimmt lediglich 2 Medikamente und hat keinen Restharn. Das einzige Problem ist, dass er nur im Sitzen urinieren kann. Als Therapie erhält er Tamsulosin. Hätten Sie etwas anderes gemacht?“, fragte der Urologe. „Im Befund für die Hausärztin haben wir betont, dass lediglich klinische Kontrollen indiziert sind, um zu signalisieren, dass weitere PSA-Bestimmungen laut Leitlinien nicht sinnvoll sind.“

Ein Jahr später kommt der Patient wieder und hat außer Knieschmerzen keine Beschwerden, er kann wieder im Stehen urinieren, muss im Durchschnitt 3× nachts urinieren. „Neuerlich wurde von der Hausärztin ein PSA abgenommen, dieses betrug dann 440 ng/ml“, referierte Kozak. Im konventionellen Röntgen, das daraufhin durchgeführt wird, finden sich keine Metastasen, im Knochenscan allerdings schon.

„Hier können wir uns fragen, ob die Empfehlung, kein PSA mehr zu kontrollieren, wirklich richtig war. Hätten wir bei dem Patienten doch kurzfristige PSA-Kontrollen bzw. in weiterer Folge frühzeitig eine Biopsie durchführen sollen? Und mit welchen Konsequenzen? Ich denke, das sind Probleme, vor denen wir in der Praxis oft stehen und die auch auf die Wichtigkeit der Aufklärung hindeuten. Und die darf nicht erst nach der ersten positiven Stanzbiopsie erfolgen, sondern muss schon vor der ersten PSA-Bestimmung stattfinden“, betonte Kozak.

„Active Surveillance ist in diesem Zusammenhang eine wichtige Therapieoption, auch in der Praxis des niedergelassenen Urologen, aber das muss man auch entsprechend gut dokumentieren“, forderte der Experte. „Ohne das Unterschreiben eines sehr ausführlichen Revers darf es keine aktive Surveillance geben! Dafür wurde ein Qualitätsprojekt als Partnerschaft zwischen onkologischem Arbeitskreis und dem Berufsverband der Urologen begonnen, mit einem konkreten Protokoll, mit Formularen, Reversen, einer zentralen, aber anonymen Datenspeicherung und dem Ziel einer entsprechenden Publikation der Ergebnisse. Ich glaube, die Beteiligung daran ist für uns sowohl forensisch als auch fachstandespolitisch außerordentlich wichtig, weil wir damit ein klares Signal für die onkologische Kompetenz zeigen. Und es ist ein klares Bekenntnis zur Qualitätssicherung“, so Kozak abschließend.

Tabelle 2: PSA-Bestimmung – Empfehlungen und Realität. Nach [38].

PSA im fortgeschrittenen Alter Keine PSA-Bestimmung ab 75? Ab 80?				
Zunahme der Inzidenz aggressiver Karzinome				
	< 60	60–70	> 70	
pT3–4	33 %	44,3 %	52,1 %	hoch sign.
Gl 7–10	9,5 %	13,4 %	17,2 %	hoch sign.

Literatur:

1. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. American Urological Association, 2007 (reviewed and validity confirmed 2011); <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer.pdf> [letzter Zugriff: 18.02.2013].
2. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer, Version 1.2013. National Comprehensive Cancer Network, 2013; <http://www.nccn.org> [letzter Zugriff: 18.02.2013].
3. Akre O, Garmo H, Adolfsson J, et al. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden. *Eur Urol* 2011; 60: 554–63.
4. 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.
5. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2011; <http://www.krebsgesellschaft.de/download/s3-leitlinie-prostatatakarzinom.pdf> [letzter Zugriff: 19.02.2013].
6. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018–27.
7. Collette L, Bolla M, Van Poppel H. Adjuvant radiation for pathologically advanced prostate cancer: A head to head comparison of SWOG and EORTC trials. *EAU Meeting*, Wien, 2011; Abstract #218.
8. Wiegel T, Böttke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2924–30.
9. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2329–35.
10. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956–62.
11. Radiation therapy and androgen deprivation therapy in treating patients who have undergone surgery for prostate cancer (RADICALS). *Clinicaltrials.gov*, NCT00541047; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00541047> [letzter Zugriff: 19.02.2013].
12. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781–8.
13. Verhagen PC, Schröder FH, Collette L, et al. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol* 2010; 58: 261–9.
14. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 451–9.
15. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 169: 849–54.
16. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54: 344–52.
17. Prospective study to compare a limited versus extended pelvic lymphadenectomy during prostatectomy (SEAL). *Clinicaltrials.gov*, NCT01555086; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01555086> [letzter Zugriff: 20.02.2013].
18. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2163–72.
19. Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 3–19.
20. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 267–72.
21. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1028–33.
22. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1405–18.
23. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128: 819–24.
24. Liaw SL, Sylvester JE, Morris CG, et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 669–73.
25. Rapiti E, Fioretti G, Verkooijen HM, et al. Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 1141–5.
26. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103–6.
27. Hormone therapy, radiation therapy, and steroid 17alpha-monooxygenase TAK-700 in treating patients with high-risk prostate cancer. *Clinicaltrials.gov*, NCT01546987; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01546987> [letzter Zugriff: 20.02.2013].
28. Klotz L. Active surveillance: the Canadian experience with an “inclusive approach”. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012; 2012: 234–41.
29. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgessen F, et al.; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781–9.
30. 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.
31. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al.; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977–84.
32. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, et al. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010; 116: 5226–34.
33. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1508–13.
34. Böttke D, Bartkowiak D, Schrader M, et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: immediate or early delayed? *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 1096–101.
35. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7005–12.
36. Ost P, Lumen N, Goessaert AS, et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol* 2011; 60: 842–9.
37. Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141–7.
38. Sun L, Caire AA, Robertson CN, et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009; 182: 2242–8.

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: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

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

Herausgeber:

F. Fischl, Wien

Redaktion Urologie:

H. Heidler, Linz
T. Klotz, Weiden
M. Rauchenwald, Wien

Redaktion Urogynäkologie:

E. Hanzal, Wien
H. Kölbl, Wien

Schriftleitung Schweiz:

H. John, Winterthur

Editorial Board:

W. A. Hübner, Korneuburg
H. Madersbacher, Innsbruck
E. Petri, Greifswald

A. Ponholzer, Wien
G. Ralph, Leoben
P. Riss, Mödling

W. Stackl, Wien
H.-P. Schmid, St. Gallen
V. Viereck, Frauenfeld

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

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, Polysorbat 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. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 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]

SIXANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 30 mg Leuporelinacetat, entsprechend 28,58 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Retardmikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. Suspensionsmittel: D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung). **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 (Sixantone bewirkt keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels); Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 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. [0213]

Ihr Patient muss nicht alt sein,
um ein Prostatakarzinom zu bekommen.
Aber er kann durchaus alt werden.



Effektive Therapie
durch Studien belegt



Innovative Galenik
mit nur 1 ml Flüssigkeit



Fast schmerzfreie Applikation
und gute lokale Verträglichkeit

LEUPRORELIN
Trenantone®
LHRHa 3 Monats-Depot

LEUPRORELIN
Sixantone®
LHRHa 6-Monats-Depot