

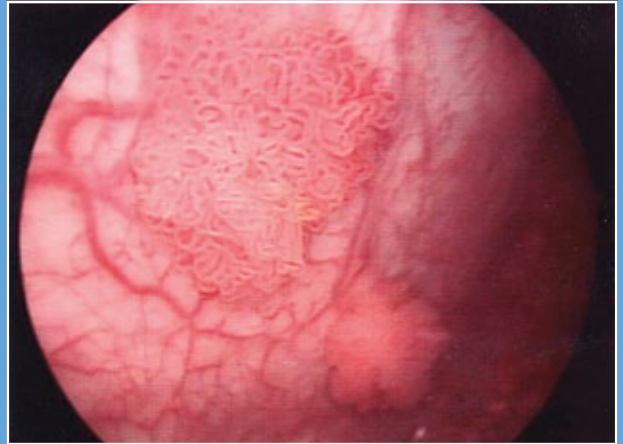
Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Frühlingssymposium
„RUND UM DIE
UROLOGISCHEN KREBS-
ERKRANKUNGEN“**

26. Februar 2015, Winterthur

Extended Abstracts der Veranstaltung



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Instillagel®

Lidocain & Chlorhexidin

Endosgel®

Chlorhexidin

Sterile Gleitgele in steriler Verpackung



FARCO-PHARMA GmbH
Pharmazeutische Präparate

Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln

Telefon: +49(0)221/594061
Fax: +49(0)221/593614
E-Mail: info@farco-pharma.de
www.farco-pharma.de



FARCO-PHARMA

Im Dienste der Urologie

Inhalt

Editorial	4
H. John, I. Keller	
RUND UM DIE UROLOGISCHEN KREBSERKRANKUNGEN	
BLASENKARZINOM	
Blasenkarzinom: Möglichkeiten zum Blasenerhalt und Blasenersatz	7
H. John, C. Padevit	
NIEREN- UND NEBENNIERENTUMOREN	
Nierenzellkarzinom: Wann ist die nierenerhaltende Therapie möglich?	9
C. Padevit, H. John	
Adrenalektomie bei Adenomen und Karzinomen der Nebenniere	11
I. S. Keller	
Adrenalektomie – Hormonsubstitution bei Nebenniereninsuffizienz	14
C. Keller	
GASTREFERAT	
Patientenschutz: Wer schützt wen?	16
M. Kessler	
HODENKARZINOM	
Das Hodenkarzinom	18
M. Pless, M. Kälén	
PROSTATAKARZINOM	
Prostatakarzinom: Therapiestandard 2015	21
J. Brachlow, H. John	
Postoperative Nachsorge und „Watchful Waiting“ beim Prostatakarzinom	24
J. Tornic	
Impressum	23
Hinweise für Autoren	27
Titelbild: Abb. 1b aus H. John, C. Padevit, Seite 7.	

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

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Das 6. Urologische Frühlingssymposium am Kantonsspital Winterthur ist dieses Jahr den urologischen Krebsleiden gewidmet. In gewohnter Weise versuchen wir, Ihnen die praxisrelevanten Aspekte möglichst konzentriert darzustellen. Beim Prostatakarzinom besteht weiterhin die Herausforderung, zwischen kurativer Frühdiagnose und Vermeidung einer Übertherapie zu differenzieren. Blasenkarzinome werden häufiger; 30 % sind bei der Erstdiagnose schon muskelinvasiv und können nicht mehr organerhaltend behandelt werden. Im Zusammenhang mit der mittlerweile breit zugänglichen Computertomographie werden immer öfter kleinere Nierenzellkarzinome diagnostiziert. Entsprechend hat sich die minimalinvasive Nierenteilresektion stark entwickelt.

Die Nebennierentumoren und der Hodentumor runden den Reigen der urologischen Tumoren ab.

Als Kontrapunkt konnten wir für das diesjährige Gastreferat Margret Kessler, Präsidentin der Schweizerischen Patientenschutzorganisation (SPO), gewinnen. Sie gibt uns einen Einblick in die vielschichtige Arbeit zum Schutz der Patientenrechte, wobei auch der Schutz des Arztes nicht unerwähnt bleibt.

Unser Dank gilt dem Verlag Krause & Pachernegg für das Interesse, den Inhalt dieses Symposiums als Themenschwerpunkt in dieser Ausgabe einem breiten Publikum zugänglich zu machen.

Die ausgewählten prägnanten Zusammenfassungen reflektieren hierbei die ausgezeichneten Referate.

Wir wünschen Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre!

Mit besten Grüßen,



*Prof. Dr. med. Hubert John
Chefarzt Klinik für Urologie
Kantonsspital Winterthur*



*Dr. med. Isabelle Keller
Oberärztin Klinik für Urologie
Kantonsspital Winterthur*

Éditorial

*Chère consœur,
Cher confrère,*

Le 6^e symposium urologique de printemps à l'hôpital cantonal de Winterthour est consacré cette année aux cancers urologiques. Comme à l'habitude, nous nous efforcerons de vous présenter les aspects d'intérêt pratique sous une forme aussi concise que possible. Pour le cancer prostatique, on reste confronté au défi de différencier entre le diagnostic précoce permettant un traitement curatif et la nécessité d'éviter un surtraitement. L'incidence des cancers de la vessie augmente; 30 % ont déjà envahi le muscle lors du diagnostic initial et ne peuvent plus être traités avec conservation de l'organe. L'accès désormais largement répandu à la tomodensitométrie conduit à une détection croissante de petits carcinomes à cellules rénales. La néphrectomie partielle à l'aide de techniques mini-invasives a beaucoup évolué en conséquence.

Les cancers des glandes surrénales et des testicules complètent le spectre des cancers urologiques.

En contrepoint: nous avons pu gagner Margret Kessler, présidente de l'Organisation suisse des patients (OSP), pour un exposé en tant qu'intervenante invitée de cette année. Elle nous donnera un aperçu du travail très complexe pour la protection des droits des patients et parlera aussi de la protection du médecin.

Nous remercions les éditions Krause & Pachernegg d'avoir bien voulu s'intéresser à la présentation des contenus de ce symposium à un grand public en tant que thème important de ce numéro.

Les résumés concis sélectionnés reflètent les excellents exposés.

Nous vous souhaitons une excellente lecture!

Bien à vous,



*Prof. Dr. Hubert John
Médecin-chef, clinique d'urologie
Hôpital cantonal de Winterthour*



*Dr Isabelle Keller
Chef de clinique, clinique d'urologie
Hôpital cantonal de Winterthour*



Prof. Dr. Hubert John



Dr. Isabelle Keller

Hyperaktive Blase? Freudensprünge dank spasmex®!



Stark bei Harndrang und Dranginkontinenz^{1,2}

- wirksam ab dem 1. Behandlungstag¹
- sehr gute ZNS-Sicherheit^{3,4,5}
- keine CYP450 bedingten Interaktionen^{3,4,6}



Kassenzulässig

spasmex® 20 mg – Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 20mg Trosipii chloridum. Dieses Präparat enthält zusätzlich Hilfsstoffe. **Indikation/Anwendungsmöglichkeiten:** Symptomatische Behandlung der Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und von vermehrtem Harndrang, wie sie bei Patienten mit überaktiver Blase vorkommen (idiopathische oder neurologische Detrusorüberaktivität). **Dosierung/Anwendung:** 2-mal täglich 1 Filmtablette. Die Filmtabletten werden unzerkaut vor einer Mahlzeit auf leeren Magen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min/1,73 m²) ist die empfohlene Dosis 1 Filmtablette täglich oder 1 Filmtablette jeden zweiten Tag. Die Notwendigkeit der Weiterbehandlung sollte in regelmässigen Abständen von 3 – 6 Monaten überprüft werden. Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen. **Kontraindikationen:** spasmex® 20 mg Filmtabletten sind kontraindiziert bei: Überempfindlichkeit gegenüber Trosipiumchlorid oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung; Patienten mit Harnverhaltung; schweren gastrointestinalen Dysfunktionen (inklusive toxischem Megakolon und schwerer Colitis ulcerosa); Myasthenia gravis; Engwinkelglaukom; Tachyarrhythmie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Trosipiumchlorid sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten: mit obstruktiven Zuständen des Gastrointestinaltraktes (z.B. Pylorusstenose); mit Behinderung des Harnabflusses mit dem Risiko der Restharnbildung; mit autonomer Neuropathie; mit einer Hiatushernie; mit Refluxösophagitis; sowie bei Patienten, bei denen eine schnelle Herzschlagfolge nicht erwünscht ist, z.B. jenen mit Hyperthyreose, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion; mit eingeschränkter Nierenfunktion (Trosipiumchlorid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion wurden beträchtliche Erhöhungen der Plasmaspiegel beobachtet). Da keine Daten aus klinischen Studien zur Verwendung von Trosipiumchlorid bei starker Einschränkung der Leberfunktion vorhanden sind, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Vor Beginn einer Therapie sollten organische Ursachen für Pollakisurie und Drangsymptomatik, wie Herz- oder Nierenkrankheiten, Polydipsie sowie Infektionen und Tumoren der Harnorgane ausgeschlossen werden. spasmex® 20 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten spasmex® 20 mg Filmtabletten nicht einnehmen. **Interaktionen:** Pharmakodynamische Interaktionen: Mögliche Wechselwirkungen sind: Verstärkung der Wirkung von Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften (Amantadin, trizyklischen Antidepressiva, Chinidin, Antihistaminika und Disopyramid), Verstärkung der tachykarden Wirkung von Beta-Sympathomimetika, Abschwächung der Wirkung von Prokinetika (z.B. Metoclopramid, Cisaprid). Da Trosipiumchlorid die gastrointestinale Motilität und Sekretion beeinflussen kann, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption anderer, gleichzeitig eingenommener Arzneimittel verändert wird. Pharmakokinetische Interaktionen: Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die Stoffe wie Guar, Colestyramin und Colestipol enthalten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption von Trosipiumchlorid verringert wird. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die diese Stoffe enthalten, nicht empfohlen. Untersuchungen zu stoffwechselbedingten Wechselwirkungen mit Trosipiumchlorid wurden in vitro mit Cytochrom-P-450 Enzymen, die am Arzneimittelstoffwechsel beteiligt sind, durchgeführt (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Dabei wurde kein Einfluss von Trosipiumchlorid auf deren metabolische Aktivität festgestellt. Da Trosipiumchlorid nur zu einem geringen Teil verstoffwechselt wird und eine Esterhydrolyse den einzigen relevanten Stoffwechselweg darstellt, werden keine stoffwechselbedingten Wechselwirkungen erwartet. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Für Trosipiumchlorid liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien zur Auswirkung auf Schwangerschaft, Embryonalentwicklung, Entwicklung des Fötus und/oder die postnatale Entwicklung vor. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Es ist nicht bekannt, ob Trosipiumchlorid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Trosipiumchlorid in die Milch von Ratten ausgeschieden wird. **Unerwünschte Wirkungen:** Nervensystem: Sehr selten: Kopfschmerzen, Schwindel. Augen: Sehr selten: Störung der Akkommodation (besonders bei Patienten, die hyperop und nicht ausreichend korrigiert sind). Herz: Sehr selten: Tachykardie; Sehr selten: Tachyarrhythmie. Atmungsorgane: Sehr selten: Dyspnoe. Gastrointestinale Störungen: Sehr häufig: Mundtrockenheit; Häufig: Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit; Gelegentlich: Diarrhoe, Flatulenz. Leber und Galle: Sehr selten: Milder bis mässiger Anstieg der Transaminasen. Haut: Sehr selten: Ausschlag; Sehr selten: Angioödem. Muskelskelettsystem: Sehr selten: Myalgie, Arthralgie. Nieren und ableitende Harnwege: Sehr selten: Störungen der Harnentleerung (z.B. Restharnbildung, Harnverhaltung). Allgemeine Störungen: Sehr selten: Schwäche, Brustschmerzen; Sehr selten: Anaphylaxie. **Packungsgrößen:** 30 und 100 Filmtabletten. **Verkaufskategorie:** B, kassenzulässig. **Zulassungsinhaber:** Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn, Tel.: 071 466 05 00. **Herstellerin:** Dr. R. Pfleger GmbH, D-96045 Bamberg. **Ausführliche Angaben** entnehmen Sie bitte www.swissmedinfo.ch (Stand der Information: Juli 2012).

¹ Rudy D et al. (2006) Time to onset of improvement in symptoms of overactive bladder using antimuscarinic treatment, 2006 BJU International, 97(3) 540-546. ² Zinner N (2004) et al. Trosipium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter Phase III trial. Journal of Urology; 171:2311-2315. ³ Chancellor M et al. (2012) Anticholinergics for Overactive Bladder Therapy: Central Nervous System Effects. CNS Neurosciences & Therapeutics 18(2):167-174. ⁴ Doroshenko O (2005) Clinical Pharmacokinetics of Trosipium Chloride. Clinical pharmacokinetics 44(7):701-720. ⁵ Lucas M G et al. (2013) European Association of Urology Guidelines on Urinary Incontinence, Update March 2013. ⁶ Dobrek L et al. (2011) Current Management and Future Perspectives of Overactive Bladder (OAB) Pharmacotherapy. Acta polonae pharmaceutica 68(6):807-821.

1114/646

Harnblasenkarzinom: Möglichkeiten zum Blasenerhalt und Blasenersatz

H. John, C. Padevit

■ Zusammenfassung

Die schmerzlose Makrohämaturie ist das klinische Leitsymptom beim Harnblasenkarzinom. Die Zystoskopie ist die führende diagnostische Abklärung, gefolgt von Bildgebung und transurethraler diagnostischer und therapeutischer Tumoresektion. Bei Erstdiagnose sind 70 % der Blasenkarzinome oberflächlich und nicht-muskelinvasiv, 30 % der Fälle sind bereits muskelinvasiv und können nicht mehr organerhaltend behandelt werden. Transurethral behandelbare Blasenkarzinome werden reseziert, die postoperative intravesikale Instillations-Chemotherapie oder Immuntherapie senken die Rezidivrate. Regelmäßige zystoskopische Kontrollen erfassen ein Rezidiv langfristig. Ist das Karzinom endourologisch nicht beherrschbar oder muskelinfiltrativ, muss eine radikale Zystektomie erfolgen. Inkontinente Harnableitungen mit einem Urostoma sind das Ileum-Conduit oder die Ureterokutaneostomie. Kontinente Lösungen sind die orthotope Ersatzblase an die Harnröhre oder die Ersatzblase an den Nabel mit Selbstkatheterismus.

■ Einleitung

Das Urothelkarzinom der Harnblase ist die häufigste maligne Erkrankung des Harntraktes. Aufgrund des Nikotinabusus als stärkster Risikofaktor sind Männer häufiger als Frauen betroffen (Inzidenz 27 vs. 9/100.000/Jahr) [1].

Bei einer schmerzlosen Makrohämaturie muss eine Zystoskopie erfolgen. Ein unauffälliger Ultraschall schließt einen Blasentumor keinesfalls aus – oft differenziert eine Zystoskopie aber eine Blasenfalte von einem Blasentumor (Abb. 1). Die photodynamische Diagnostik kann die Sensitivität der Tumorerkennung erhöhen, wobei die Relevanz in prospektiven Studien kontrovers diskutiert wird [2]. Primär folgt nach erfolgreichem Staging die transurethrale Blasentumoresektion (TUR-B) [2].

■ Blasenkarzinombehandlung mit Blasenerhalt

Bei „low-grade“ pTa- und pT1-Tumoren erfolgt die TUR-B in der Regel mit postoperativer Frühinstillation von Epirubicin, Mitomycin oder Doxycubicin (Abb. 2). Damit kann die Rezidivrate von 48 % auf 36 % gesenkt werden [3]. Die Indikation zur Nachresektion soll großzügig gestellt werden, da der Blasentumor bei der Erstresektion häufig unterschätzt wird [4]. Bei oberflächlichen High-grade-Tumoren mit hohem Rezidiv- und Progressionsrisiko wird bei Tumorfreiheit nach TUR-B eine Induktionstherapie mit wöchentlichen Gaben von Bacillus Calmette-Guérin (BCG) durchgeführt. Diese Immuntherapie mit beträchtlicher Toxizität kann nach den Induktionsinstillationen als Erhaltungstherapie weitergeführt werden und verlängert das rezidivfreie Intervall [5]. Die regelmäßigen Zystoskopiekontrollen kombiniert mit

Blasenspülzytologien über 10–15 Jahre erfassen ein Rezidiv und sichern mit folgender TUR-B in ca. 70 % den Blasenerhalt. In 30 % der Fälle kommt es im Verlauf zur Progredienz und zur Zystektomiesituation. Für die individuelle Abschätzung des Rezidiv- und Progressionsrisikos kann der EORTC-Risiko-Kalkulator benutzt werden (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>). Dabei werden die Anzahl der Tumorerde, Tumorgöße, T-Stadium, Präsenz eines Carcinoma in situ, Grading und vorgängige Rezidive berücksichtigt.

■ Möglichkeiten der Harnableitung nach Zystektomie

Bei Erstdiagnose sind bereits 30 % der Blasenkarzinome muskelinvasiv und qualifizieren für eine radikale Zystektomie (T2–T4, N0, M0). Weitere Zystektomieindikationen sind das BCG-resistente Carcinoma in situ und multilokuläre „high-grade“ T1-Karzinome. Bei der Wahl der oberen Harnableitung ist die Aufklärung des Patienten über die verschiedenen Möglichkeiten von inkontinenten und kontinenten Harnableitungen wichtig [6]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Lebensqualität zwischen den beiden grundsätzlichen Techniken nicht divergiert.

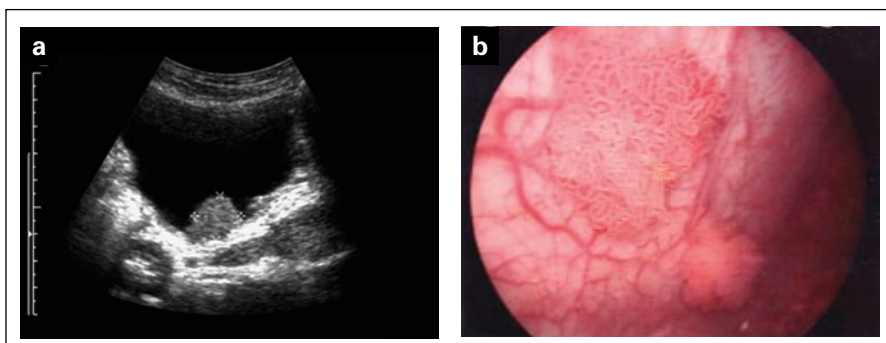


Abbildung 1: (a) Ein sichtbarer Blasenentumor im Ultraschall als Zufallsbefund ist selten. (b) Die Zystoskopie ist durch keine bildgebende Methode ersetzbar.



Abbildung 2: Die frühpostoperative intravesikale Chemotherapie reduziert die Rezidivrate.



Abbildung 3: Orthotoper Ileum-Pouch. Frühpostoperative Pouchographie vor Katheterentfernung mit korrekt refluxiven Ureteren und dichter Harnröhrenanastomose.

Die Niederdruckableitung eines Ileum-Conduits wurde erstmals 1950 von Bricker beschrieben [7]. Es stellt eine komplikationsarme und sichere Lösung dar, die auch heute bei älteren Patienten oft vorteilhaft verwendet wird. Eine inkontinente Ableitung ist insbesondere dann zu wählen, wenn die glomeruläre Filtrationsrate altersentsprechend $< 50\%$ beträgt, ein insuffizientes Sphinktersystem oder ein trigonaler bzw. paraurethraler Tumorbefall vorliegt und eine zusätzliche Urethrektomie allenfalls geplant werden muss. Eine Ureterokutaneostomie hat den Vorteil, keine Ileo-Ileostomie durchführen zu müssen, und ist deshalb bei einem Short-Bowel-Syndrom oder bei hochbetagten Patienten mit schlechter Prognose eine Option. Nachteil einer Ureterokutaneostomie sind häufige Stomastenosen, weshalb diese Ureteren dauergeschient werden müssen.

Kontinente Harnableitungen erhalten die körperliche Integrität nach außen und werden bei jüngeren Patienten < 75 Jahre von den Patienten nach Möglichkeit gerne gewählt.

Fortgeschrittene Karzinome werden als Kontraindikationen für eine orthotope Ersatzblase kontrovers diskutiert. Wir verwenden dabei in der Regel die Technik nach Studer, wo die Harnleiter in einen afferenten, ca. 10 cm langen Schenkel End-zu-Seit implantiert werden (Abb. 3). Bei der kutanen Ableitung einer Ersatzblase erfolgt die Selbstkatheterisierung durch die kontinente Nippelkonstruktion im Nabelbereich. Frauen bevorzugen häufig die katheterisierbaren Nabelstomas aufgrund der nicht seltenen hyperkapazitären Neoblasendekompensationen bei Frauen. Kontinente Ersatzblasen müssen regelmäßig ca. alle 3–4 Stunden geleert werden, mit getimter Miktio auch nachts. Zudem entstehen vor allem in den ersten 2–3 Jahren nach Anlage einer Ersatzblase durch die Ammoniak-Resorption gerne metabolische Azidosen mit Müdigkeit als klinisches Leitsymptom. Entsprechend sollten negative Basen-Exzesswerte > 3 mmol/l mit Bikarbonat substituiert werden.

■ Diskussion

Oberflächliche Blasenkarzinome können in der Regel mit transurethralen Resektionen, topischen Chemotherapie-Instillationen und Zystoskopie-Verlaufs-kontrollen blasenerhaltend betreut werden. Dabei gilt es aber, eine Progression nicht zu verpassen und die kurative Option einer radikalen Zystektomie nicht zu verlieren.

Muss eine radikale Zystektomie durchgeführt werden, stellt sich die Frage nach einer inkontinenten oder kontinenter Harnableitung. Bei onkologisch und funktionell möglicher kontinenter Ableitung bevorzugen Männer oft einen orthotopen Blasenersatz, Frauen nicht selten eine katheterisierbare Nabelblase. Ältere Patienten haben in der Regel mit einem problemlos versorgbaren Ileum-Conduit eine gute Lebensqualität und können nachts mit diesem Niederdrucksystem durchschlafen.

Literatur:

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013; 64: 639–53.
2. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012; 188: 58–62.
3. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186–90, quiz 2435.
4. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006; 175: 1641–4.
5. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al.; FinnBladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009; 56: 260–5.
6. Thüroff JW, Hampel C, Leicht W, et al. [Indications for different types of urinary diversion]. *Urologe A* 2012; 51: 473–6.
7. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 1950; 30: 1511–21.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hubert John
Chefarzt Klinik für Urologie
EBU-Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: hubert.john@ksw.ch

Nierenzellkarzinom: Wann ist die nierenerhaltende Therapie möglich?

C. Padevit, H. John

■ Zusammenfassung

Die organerhaltende Nierentumorchirurgie hat in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen. Ermutigt durch die günstigen funktionellen und onkologischen Ergebnisse der nierenerhaltenden Therapie bei funktionellen oder anatomischen Einzelnieren (imperative Operationsindikation) werden heute zunehmend Nierentumoren auch bei gesunder Gegenniere unter elektiver Indikationsstellung organerhaltend operiert. In der aktuellen EAU-Leitlinie der Nierenzellkarzinome von 2014 gilt die Nierenteilresektion bei organbegrenzten Tumoren < 4 cm und gesunder kontralateraler Niere als Standardtherapie. Dieses Vorgehen führt zu vergleichbar guten Ergebnissen wie eine Nephrektomie, das heißt zu tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten > 90 %. Zudem wird in den EAU-Leitlinien eine Teilresektion bei Tumoren > 4 cm gegenüber einer Nephrektomie klar favorisiert, wenn die Tumoren günstig lokalisiert sind und die Operation technisch durchführbar ist. Aufgrund nachgewiesener besserer Lebensqualität und Gesamtüberleben bei kurativ durchgeführten Teilnephrektomien hat die organerhaltende Nierenchirurgie die radikale

Nephrektomie in dieser Indikation verdrängt [1, 2].

■ Behandlungsindikationen zur Nierenteilresektion

Imperative (absolute) Operationsindikation

Die imperative Operationsindikation ist bei Gefahr einer (postoperativen) Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht im Falle einer Nephrektomie der tumortragenden Niere gegeben. Diese Situation liegt bei bilateralen Nierentumoren, Tumoren in einer funktionellen oder anatomischen Einzelniere oder bei bereits vorbestehender, kompensierter Niereninsuffizienz vor.

Relative Operationsindikation

Relative Indikationen liegen bei erhöhtem Risiko für eine Verschlechterung der postoperativen Nierenfunktion durch eine Nephrektomie vor, z. B. bei:

- chronischen Pyelonephritiden,
- vorbestehender Steinerkrankung,
- vesikoureterorenalem Reflux,
- systemischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder Nierenarterienstenose mit beginnender Funktionsschädigung der Niere.

Elektive Operationsindikation

Sie stellt die heute bei Weitem häufigste Indikation dar. Von einer elektiven Indikation spricht man bei lokalisierten Nierentumoren ≤ 4 cm und gesunder kontralateraler Niere, die in der Bildgebung für ein organerhaltendes Vorgehen qualifizieren (Abb. 1). Aufgrund der guten Ergebnisse nach Teilresektion, die mit den Ergebnissen nach Nephrektomie vergleichbar sind – ähnliche Überlebensraten (tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate: 85–95 %) bei gleicher Komplikationsrate (7–11 %) und vernachlässigbarer Lokalrezidivrate (< 5 %) –, wurde die Nierenteilresektion als Standardverfahren zur Behandlung kleiner Nierentumoren < 4 cm (entspricht Tumorstadium pT1a) bei gesunder kontralateraler Gegenniere in die aktuellen Leitlinien der EAU für Nierenzellkarzinome integriert [3, 4].

Erweiterte elektive Operationsindikation

Günstige onkologische Ergebnisse bei selektionierten Tumoren > 4 cm nach Nierenteilresektion bei technisch gut resezierbaren, operativ günstig gelegenen Tumoren (periphere Lage, „gestielter“ Tumor mit kleiner Basisfläche) lassen zunehmend an eine organerhalten-



Abbildung 1: Nierenunterpoltumor links.

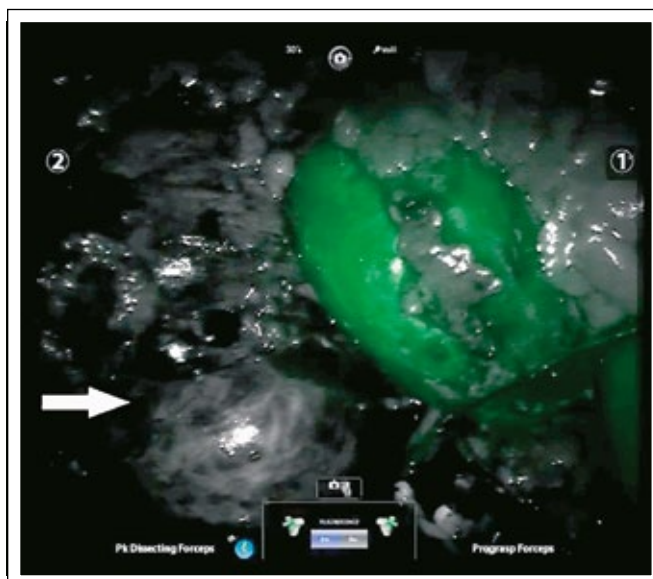


Abbildung 2: Nach selektivem Abklemmen einer direkt in den Nierentumor (Pfeil) führenden Arterie leuchtet das kräftig durchblutete Nierenunterpoltumorparenchym im Fluoreszenzlicht grün auf, während der zystische Nierentumor keine Durchblutung mehr zeigt.

de Nierentumorexzision auch bei pT1b-Nierentumoren (bis 7 cm) denken [3, 5].

■ Roboterassistierte laparoskopische Nierenteilresektion

Die Wahl der operativen Methode (keine, warme oder kalte Ischämie) sowie die Wahl des Zugangswegs (offen luminal oder transperitoneal, laparoskopisch/robotisch transperitoneal oder retroperitoneoskopisch) hängen stark von der Operationsindikation, der Tumorlage und -größe sowie der operativen Erfahrung des Operateurs ab. Zweifelslos besteht durch Anwendung eines Operationsroboters – bedingt durch die bekannten Vorteile beim robotischen Operieren (3D-Sicht, Vergrößerung, abgewinkelte Instrumente) – eine Erleichterung des technisch anspruchsvollen Eingriffs. Roboterassistiert kann der Tumor präziser exziiert und die Parenchymnaht und Renorrhaphie in adäquater Ischämiezeit durchgeführt werden [6, 7].

Etablierte Robotikzentren mit modernen Robotiksystemen verwenden zur selektieren Ischämie und Tumorlokalisierung routinemäßig zusätzlich die Fluoreszenzbildgebung für das Da-VinciSi-System basiert auf dem Farbstoff Indocyanin-grün (ICG), einem wasserlöslichen, fluoreszierenden Diagnostikum mit einem Absorptionsmaximum von rund 800 nm und einem Emissionsmaximum von 830 nm. Es bestehen im Wesentli-

chen 3 klinische Anwendungen für die Fluoreszenzbildgebung bei der Nierenteilresektion:

1. Identifikation des Nierenhilus und der vielfach sehr variablen Gefäßanatomie
2. Ischämiebezirke nach selektivem Clamping sichtbar machen
3. Beurteilung der Parenchymperfusion während der Tumorexzision

Tumoren und Zysten stellen sich meist hypofluoreszent dar und sind deshalb gut vom normalen Nierenparenchym abgrenzbar. Der Grund dafür liegt in der verminderten Expression von Bilirubin, einem Transportprotein für ICG, welches in normalen proximalen Tubuluszellen vorhanden ist (Abb. 2).

Die roboterassistierte Nierenteilresektion ist mittlerweile als ebenbürtige Operationsmethode bei entsprechender Kompetenz und Verfügbarkeit neben den klassisch offenen und laparoskopischen Verfahren in die EAU-Leitlinien aufgenommen worden.

■ Schlussfolgerungen

Die zunehmende Inzidenz asymptomatischer Nierentumoren ist wesentlich durch die breit zur Verfügung stehenden bildgebenden Untersuchungsmethoden bedingt. Rund 90 % der entdeckten Nierentumoren werden im lokalisierten Stadium entdeckt und sind somit kurativ behandelbar. In der Vergangenheit wurden viele Nieren trotz nur kleiner Tumorlast geopfert. Mit der mittler-

weile etablierten und standardisierten roboterassistierten Nierenteilresektion in Kombination mit ICG steht neben der klassisch offenen Operationsmethode ein im onkologischen und funktionellen Outcome ebenbürtiges, aber minimal-invasives Verfahren bei Nierentumoren ≤ 7 cm zur Verfügung.

Literatur:

1. Pahernik S, Roos F, Hampel C, et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma with normal contralateral kidney. J Urol 2006; 175: 2027–31.
2. Weight CJ, Lieser G, Larson BT, et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumors. Eur Urol 2010; 58: 293–8.
3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology, 2014.
4. Becker F, Siemer S, Kamradt J, et al. Important aspects of organ-preserving surgery for renal tumors: Indications, new standards and oncological outcomes. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 117–22.
5. Becker F, Siemer S, Hack M, et al. Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. Eur Urol 2006; 49: 1058–64.
6. Padevit C, John H. Nierenteilresektion: minimal-invasiv oder offen? J Urol Urogynäkol 2012; 19 (1): 10–1.
7. Krane LS, Manny TB, Hemal AK. Is near infrared fluorescence imaging using indocyanine green dye useful in robotic partial nephrectomy: a prospective comparative study of 94 patients. Urology 2012; 80: 110–6.
8. Mottrie A, Ficarra V. Partial resection of the kidney for renal cancer. In: John H, Wiklund P (eds). Robotic Urology. Springer, Berlin-Heidelberg, 2013; 31–42.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Padevit
Leitender Arzt Klinik für Urologie
EBU-Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: christian.padevit@ksw.ch

Adrenalektomie bei Adenomen und Karzinomen der Nebenniere

I. S. Keller

■ Zusammenfassung

Jedes Inzidentalom sollte endokrinologisch und radiologisch abgeklärt werden. Bei hormonproduzierenden Adenomen, Tumoren mit einer Größe > 4 cm und radiologisch malignitätsverdächtigen Befunden muss die chirurgische Entfernung empfohlen werden.

■ Einleitung

Aufgrund der hohen Verfügbarkeit und Frequenz bildgebender Untersuchungen werden heute bei 3–4 % der Erwachsenen nebenbefundlich Nebennierentumoren gefunden [1, 2]. Diese zufällig entdeckten Tumoren werden Inzidentalome (vom englischen „incidental“ – zufällig, beiläufig) genannt.

Bei 80 % der Tumoren handelt es sich um gutartige, hormoninaktive Adenome der Nebenniere.

Differenzialdiagnostisch muss an ein hormonproduzierendes Adenom der Ne-

bennierenrinde, ein Phäochromozytom oder ein primäres Nebennierenkarzinom gedacht werden, welche operativ entfernt werden sollten. Bei bereits vorliegendem Karzinomleiden muss an eine Metastase in der Nebenniere gedacht werden, selten kann sich auch ein Lymphom in der Nebenniere präsentieren.

■ Adenome

Gemäß den aktuell gültigen Leitlinien soll bei jedem Inzidentalom eine klinische, laborchemische und radiologische Abklärung stattfinden [3].

Da es gelegentlich zu subklinischer Hormonproduktion kommt, reichen der Ausschluss einer arteriellen Hypertonie und die weitere klinische Untersuchung nicht zum Ausschluss eines hormonproduzierenden Tumors. Die typische Klinik und die Labordiagnostik der Nebennierenhormone sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei 25 % der Patienten mit einem Phäochromozytom liegt ein familiäres Syn-

drom mit Mutation des RET-Gens (multiple endokrine Neoplasien Typ 2) oder des VHL-Gens (von-Hippel-Lindau-Syndrom) vor [3], weshalb nach weiteren entsprechenden Merkmalen des Syndroms gesucht werden und eine Abklärung der Familienmitglieder erfolgen sollte.

Bei vorliegender Hormonproduktion ist die operative Entfernung des Adenoms indiziert. Sollte sich keine Hormonproduktion zeigen, so wird eine jährliche Kontrolle der Hormonaktivität über 5 Jahre empfohlen. Das Risiko für eine beginnende Hormonproduktion nach 1, 2 und 5 Jahren liegt bei 17 %, 29 % und 47 % [3].

Sowohl im CT als auch im MRI gibt es Hinweise für das Vorliegen eines benignen bzw. malignen Befundes. Gelegentlich ist es sinnvoll, beide Techniken zur Abklärung der Dignität anzuwenden. Beurteilt werden einerseits der Fettgehalt, im CT durch die Messung der Hounsfield-Einheiten, und anderer-

Tabelle 1: Hormonproduktion der Nebenniere, Symptome der Überproduktion und deren Labordiagnostik.

	Hormone	Symptome der Hormonüberproduktion	Labordiagnostik
Nebennierenrinde			
– Zona glomerulosa	Mineralkortikoide (Aldosteron)	Morbus Conn oder Conn-Syndrom; Hypertonie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose, Polyurie, Muskelschwäche, Parästhesien	Labordiagnostik unter salzreicher Diät und ohne Antihypertensiva oder Diuretika: Serum-Kalium, Serum-Aldosteron, Aldosteron im 24-h-Sammelurin, Aldosteron/Renin-Quotient
– Zona fascicularis	Glukokortikoide (Kortisol)	Cushing-Syndrom; Pergamenthaut, Striae rubrae, Akne, Stamm-Adipositas, Hypertonie, Muskelschwäche, Glukoseintoleranz/Diabetes mellitus, Osteoporose; bei Frauen: Hirsutismus, Zyklusstörungen, Virilisierung; bei Männern: Impotenz, Gynäkomastie	Dexamethason-Hemmtest, freies Kortisol im 24-h-Sammelurin, Kortisol im Speichel oder im Serum zu verschiedenen Tageszeiten (physiologische Tagesschwankungen aufgehoben)
– Zona reticularis	Androgene (Dihydroepiandrosteron/DHEA und Androstendion)	Bei Frauen: Virilisierung	Serum-DHEA
Nebennierenmark			
	Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin)	Phäochromozytom; Anfälle (15–90 min) mit Hypertonie, Kopfschmerzen, Schwitzen, Herzklopfen/Tachykardie, Tremor, innere Unruhe, Blässe (cave: an Syndrome wie MEN II und von-Hippel-Lindau denken)	(Nor-) Metanephrin im Plasma, Katecholamine und (Nor-) Metanephrin im 24-h-Sammelurin, Clonidin-Hemmtest

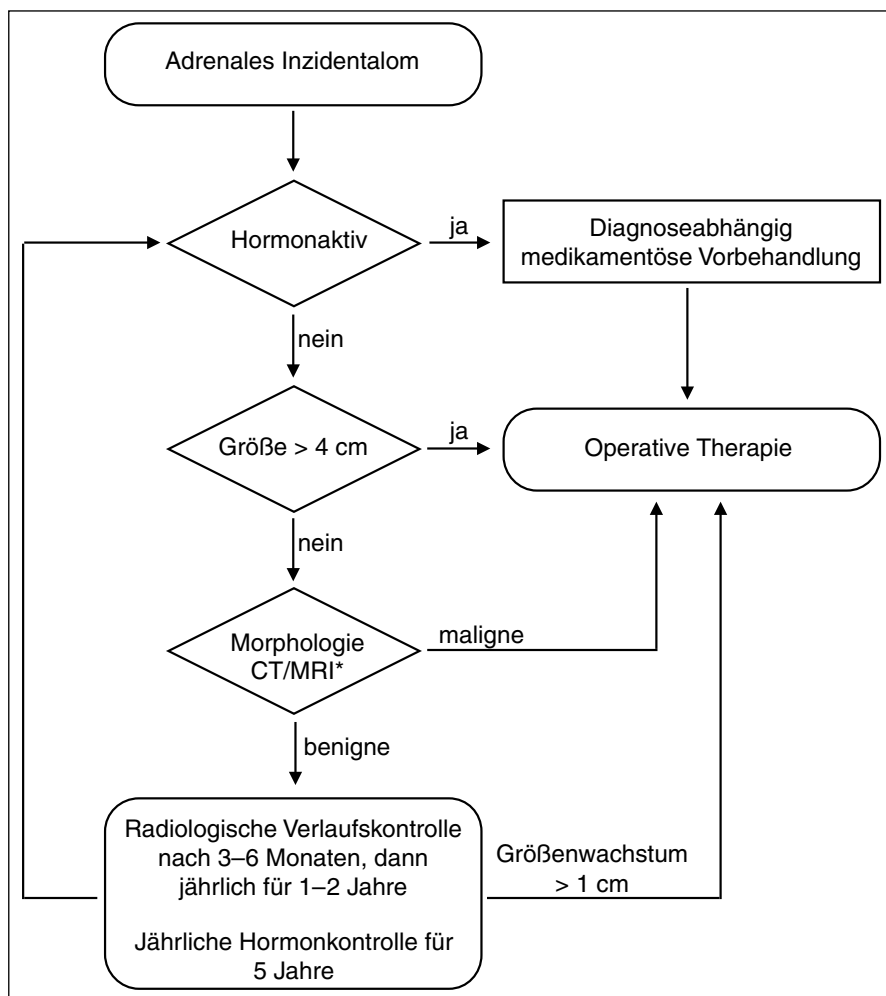


Abbildung 1: Algorithmus zur Abklärung und Therapie eines Inzidentaloms der Nebenniere. Mod. nach [3]. * Bildmorphologische Abschätzung der Dignität durch den Fettgehalt (anhand der „Hounsfield units“) und das Kontrastmittelverhalten, insbesondere das Wash-out.

seits die Aufnahme und das Wash-out des Kontrastmittels.

Verlaufskontrollen bei gutartigen Befunden, welche < 4 cm messen, sollten jeweils mit der gleichen Methodik durchgeführt werden. Ein Größenwachstum konnte bei 6 %, 14 % und 29 % innerhalb von 1, 2 und 5 Jahren festgestellt werden [3].

Bei einer Adenomgröße > 4 cm sollte immer eine operative Entfernung angestrebt werden.

Abbildung 1 zeigt den Algorithmus zur Abklärung von Inzidentalomen.

Karzinome

Das sporadische Phäochromozytom des Nebennierenmarks ist in 10 % der Fälle maligne, bei den familiären Phäochromozytomen findet sich in 20 % der Fälle eine Malignität. Eine sichere Dignitätszuteilung ist weder bildmorphologisch

im CT oder MRI noch histopathologisch sicher möglich. Maligne Phäochromozytome korrelieren mit hohen Dopaminkonzentrationen im 24-h-Sammelurin präoperativ, mit extraadrenaler Tumorkomplexion, hohem Tumorgewicht und postoperativ persistierender arterieller Hypertonie [4]. Nach chirurgischer Resektion kommt es in 10–15 % der Fälle zu einem Rezidiv [3].

Das Nebennierenrindenkarzinom ist mit einer Inzidenz von 1:2 Millionen pro Jahr ein sehr seltenes Karzinom, kann aber in jedem Lebensalter auftreten. Über die Entstehung von Nebennierenkarzinomen ist wenig bekannt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sie nicht aus Adenomen entstehen [5].

60 % der Patienten sind aufgrund einer Hormonproduktion analog den hormonaktiven Adenomen symptomatisch. Des Weiteren treten Allgemeinsymptome wie Völlegefühl und Flankenschmerzen auf.

Das Risiko für ein Karzinom steigt mit der Größe des Inzidentaloms. Bei einer Größe < 4 cm ist bei 2 % mit einem Karzinom zu rechnen, bei einer Größe zwischen 4 und 6 cm liegt bei 6 % und ab 6 cm liegt bei 25 % der Inzidentalome ein Karzinom vor [3]. Die laborchemische Untersuchung des Hormonhaushaltes kann weitere Hinweise auf ein malignes Geschehen geben. So liegen bei Karzinomen häufiger ein erhöhtes DHEAS und ein erhöhter Östrogenspiegel vor [6]. Die präoperativ erhöhten Hormone dienen in der Tumornachsorge als Tumormarker.

Eine Biopsie des Befundes ist aufgrund der häufig in Feinnadelbiopsien histologisch nicht eindeutigen Befunde obsolet. Außerdem bestehen ein geringes Risiko einer Stichkanalmetastasierung und das Risiko einer hypertensiven Krise, sollte ein Phäochromozytom biopsiert werden. In einer größeren Studie war die Biopsie kein entscheidender Faktor zur Therapiefindung [7].

Bei der Diagnose liegen in 40 % der Fälle bereits Metastasen vor, welche vornehmlich die Lunge und die Leber betreffen. Zum Staging eines Nebennierenkarzinoms gehören eine thorakoabdominale Computertomographie und bei Auffälligkeiten oder Symptomatik eine Skelettszintigraphie. Zunehmend wird zum Staging ein PET-CT durchgeführt, für die Dignitätsklärung des Primärbefundes ist das PET jedoch nicht hilfreich [8].

Bei Vorliegen eines Phäochromozytoms können die Metastasen mit einer MIBG-Szintigraphie (Metaiodobenzylguanidin markiert mit ¹³¹Jod oder ¹²³Jod) dargestellt werden.

Operative Therapie

Hormonproduzierende Adenome können meist retroperitoneoskopisch oder laparoskopisch entfernt werden. Die Retroperitoneoskopie ist vor allem bei abdominal voroperierten Patienten vorteilhaft, da potenzielle intraperitoneale Verwachsungen den Situs nicht betreffen. Zudem wird die retroperitoneal gelegene Nebenniere durch einen retroperitoneoskopischen Zugang direkt erreicht – eine Kolonmobilisation erübrigt sich [9]. Die postoperative Rekonvaleszenz ist aufgrund des minimalinvasiven Zu-

ganges meist kurz. Bei Vorliegen eines Cushing-Syndroms muss an den intraoperativen Beginn der Hormonsubstitution zur Vermeidung einer Addison-Krise gedacht werden.

Das Phäochromozytom bedarf einer präoperativen medikamentösen Therapie mit dem irreversiblen Alpha-Blocker Phenoxybenzamin, welcher mindestens eine Woche präoperativ begonnen werden sollte. Die Initialdosis beträgt 10 mg 2× täglich. Die Dosis wird bis zum Erreichen einer Normotension oder bis zur maximalen Dosis von 600 mg pro Tag gesteigert. Sollten eine Tachykardie, Extrasystolen oder eine Arrhythmie persistieren, kann zusätzlich zur etablierten Alpha-Blockade ein Beta-Blocker eingesetzt werden. Meist wird Propranolol in Dosierungen von 10–40 mg alle 6–8 Stunden verwendet. Intraoperativ kann es durch die Manipulation am Adenom zu einer exzessiven Katecholaminausschüttung kommen, welche durch weitere Antihypertensiva kontrolliert werden muss. Nach Entfernung des Phäochromozytoms muss dann mit einer arteriellen Hypotonie gerechnet werden, welche mit genügend Volumen und Alpha-Mimetika kontrolliert wird. Phäochromozytome sollten nur in Spitälern mit intensivmedizinischer Nachbetreuungsmöglichkeit operiert werden.

Karzinomverdächtige Nebennierentumoren werden auch heute noch offen reseziert. Je nach Größe des Befundes kann ein retroperitonealer Zugang über eine Lumbotomie oder ein abdominaler

Zugang über eine Laparotomie oder einen Subkostalschnitt (Hemi-/Chevron) erfolgen. Die Resektion ist *en bloc* anzustreben, mit Durchführung einer lokalen Lymphadenektomie. Bei lokal ausgedehnten Befunden mit Infiltration der Nachbarorgane sind zudem je nach Befall die ipsilaterale Niere sowie Anteile der Leber, der Vena cava und der Milz zu entfernen. Insbesondere bei hormonaktiven Karzinomen lohnt sich die Resektion, auch wenn keine R0-Resektion möglich ist, um das hormonproduzierende Gewebe zu reduzieren.

Sollte erst intraoperativ der Verdacht auf ein Karzinom auftreten, lohnt sich eine Konversion zur offenen Operation, da minimalinvasive Operationen mit einem erhöhten Risiko eines Lokalrezidivs, einer peritonealen Tumorausbreitung und von Port-Metastasen einhergehen [3].

Nach operativer Entfernung eines Nebennierentumors wird in den meisten Fällen eine adjuvante Chemotherapie mit Mitotan durchgeführt [4], welches einen spezifischen zytotoxischen Effekt auf Zellen der Nebennierenrinde hat. Ebenso wird Mitotan auch palliativ im metastasierten Stadium eingesetzt. Bei hohem Risiko für ein Lokalrezidiv wird auch eine lokale Radiotherapie empfohlen [10].

Tumornachsorgekontrollen sollten mittels thorakoabdominaler CT und Kontrolle der präoperativ erhöhten Hormone alle 3 Monate für 2 Jahre erfolgen. Eine frühe Erfassung von singulären Metastasen und deren chirurgische Re-

sektion verbessern das mediane Überleben [5]. Weitere Kontrollen sollten bis 5 Jahre nach der Adrenalectomie stattfinden.

Das mediane Überleben eines metastasierten Nebennierentumors liegt jedoch auch heute noch bei < 12 Monaten.

Literatur:

1. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991; 110: 1014–21.
2. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 298–302.
3. Zeiger MA, Thompson GB, Duh Q-Y, et al. American Association of clinical Endocrinologists and American Association of endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal Incidentalomas. *Endocr Pract* 2009; 15 (Suppl 1): 1–20.
4. John H, Ziegler WH, Hauri D, et al. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 1999; 53: 679–83.
5. Barzon L, Scaroni C, Sonino N. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 520–6.
6. Johansson S, Fassnacht M, Brix D, et al. Das Nebennierentumorkarzinom. Diagnostik und Therapie. *Urologe* 2008; 47: 172–81.
7. Quayle FJ, Spittler JA, Pierce RA, et al. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery* 2007; 142: 497–502.
8. Hennings J, Lindhe O, Bergström M, et al. [11C]Metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1410–4.
9. John H, Padevit C. Nebennierentumoren. *J Urol Urogynäkol* 2012; 14 (1): 20–1.
10. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, et al. Adjuvant radiation therapy of the tumor bed prevents local recurrences in adrenocortical carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2006; 114 (Suppl 1): 17.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Isabelle S. Keller
Oberärztin Klinik für Urologie
EBU-Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: isabelle.keller@ksw.ch

Adrenalektomie – Hormonsubstitution bei Nebenniereninsuffizienz

C. Keller

■ Zusammenfassung

In Abhängigkeit des Ausmaßes der Nebennierenchirurgie (unilateral, bilateral) und des Operationsgrundes kann postoperativ eine Nebenniereninsuffizienz auftreten. Eine primäre Nebenniereninsuffizienz nach bilateraler Adrenalektomie bedingt eine lebenslange Substitution mit einem Glukokortikoid, einem Mineralokortikoid und ggf. Dehydroepiandrosteron (DHEA). Eine Nebenniereninsuffizienz nach unilateraler Adrenalektomie bei kortisolbildendem Nebennierenadenom mit Cushing-Syndrom erholt sich in der Regel, sodass eine Hormonsubstitution nur passager, meist aber über mehrere Monate bis Jahre erfolgen muss. Im Gegensatz zur primären Nebenniereninsuffizienz nach bilateraler Adrenalektomie ist aber eine Mineralokortikoidsubstitution nicht indiziert. Alle Patienten mit Nebenniereninsuffizienz müssen einen Notfallausweis bei sich tragen und über das Verhalten in Notfallsituationen oder bei Krankheit gut informiert sein.

■ Einleitung

Über 90 % der Nebennierenrinde bds. müssen zerstört sein, damit eine primäre Nebenniereninsuffizienz entsteht. Nach komplikationsloser unilateraler Adrenalektomie und bei normal funktionierender kontralateraler Nebenniere ist daher das Auftreten einer primären Nebenniereninsuffizienz nicht zu befürchten, nach bilateraler Adrenalektomie aber obligat.

Bei Patienten mit Cushing-Syndrom infolge kortisolproduzierender Nebennierenneoplasie kommt es in Abhängigkeit der Dauer und des Ausmaßes der autonomen Kortisolproduktion zu einer Suppression der kortikotropen Achse mit konsekutiver Atrophie der Zona fasciculata und reticularis der kontralateralen Nebenniere. Kann die kortisolproduzierende Nebennierenneoplasie komplett entfernt werden, bildet sich postoperativ eine Nebenniereninsuffi-

zienz aus. Bis zur Erholung der kontralateralen Nebennierenfunktion ist daher eine Glukokortikoidsubstitution notwendig.

■ Glukokortikoidsubstitution nach unilateraler Adrenalektomie wegen kortisolbildenden Adenoms

Die unilaterale Adrenalektomie bei kortisolproduzierendem Adenom der Nebennierenrinde ist kurativ. Postoperativ kann daher auf die Überprüfung einer Remission verzichtet und perioperativ mit einer Glukokortikoidsubstitution in Stressdosis begonnen werden (z. B. 200 mg Solu Cortef® [Hydrokortison] i.v./24 h ab Operationsbeginn, 100 mg Solu Cortef® i.v./24 h am 1. postoperativen Tag [2, 3]). Die Umstellung auf eine perorale Verabreichungsform erfolgt, sobald die perorale Aufnahme gewährleistet ist. Aufgrund des Wirkungsprofils wird Hydrokortison gegenüber anderen Glukokortikoiden bevorzugt.

Nach erfolgreicher Operation eines kortisolproduzierenden Adenoms kommt es zu einem relativ drastischen Abfall des Serumkortisols. Patienten können in diesem Rahmen ein Glukokortikoidentzugssyndrom erleiden, d. h. trotz adäquater Glukokortikoidsubstitution verspüren sie Symptome, die denjenigen eines Kortisolmangels gleichen. Daher ist wohl im initialen Verlauf eine etwas höhere Hydrokortisondosis gerechtfertigt und liegt erfahrungsgemäß bei ca. 20–40 mg/d [2].

Die Verabreichung des Hydrokortisons erfolgt aufgeteilt in 2–3 Dosen. Zur Nachahmung der physiologischen Kortisolsekretion werden $\frac{2}{3}$ der Hydrokortisondosis morgens und $\frac{1}{3}$ am früheren Nachmittag (ca. 5–6 h später) verabreicht. Die Wahl des Dosisintervalls richtet sich nach dem individuellen Bedarf. Es können mehrere Jahre vergehen, bis sich die kortikotrope Achse erholt (median 15 Monate; 9–22 Monate)

und das Hydrokortison abgesetzt werden kann (median 19 Monate; 12–24 Monate) [4]. In diversen Studien wurden verschiedene Protokolle zur Reduktion der Glukokortikoidsubstitution mit wiederholter Überprüfung der kortikotropen Achse mittels ACTH-Test beschrieben. Die Geschwindigkeit, mit der die Hydrokortisondosis reduziert werden kann, ist jedoch sehr individuell und richtet sich nach Anamnese und Klinik [2]. Bei gut über die Stressprophylaxe informierten Patienten erachte ich eine Reduktion der Hydrokortisondosis in 2,5–5-mg-Schritten bis zu einer Dosis von 10 mg Hydrokortison tgl. als sicher.

Im weiteren Verlauf kann nach 24-stündiger Hydrokortisonkarenz durch die Messung des Morgenkortisols im Serum die kortikotrope Achse überprüft werden. Sobald ein Morgenkortisol > 500 nmol/l gemessen wird, kann das Hydrokortison abgesetzt werden. Morgenkortisolwerte < 100 nmol/l sprechen für eine Nebenniereninsuffizienz und die Hydrokortisonsubstitution muss weitergeführt werden. Werden wiederholt Werte zwischen 100 und 500 nmol/l gemessen, empfiehlt sich die Durchführung eines ACTH-Tests: Bei einem Anstieg des Kortisols auf > 500 nmol/l 60 min nach 250 µg Synacthen kann das Hydrokortison abgesetzt werden.

■ Subklinisches Cushing-Syndrom

Bei ca. 6–9 % der Nebenniereninzidentalome tritt eine autonome Kortisolproduktion auf, die zu gering ist, um die typischen klinischen Zeichen eines Cushing-Syndroms zu verursachen, jedoch für eine Suppression der kortikotropen Achse ausreicht. Ist im Falle eines Nebenniereninzidentaloms mit unbekanntem Verhalten eine Adrenalektomie indiziert, empfiehlt sich daher der präoperative, biochemische Ausschluss einer Kortisolüberproduktion, am besten mittels 1-mg-Overnight-Dexamethason-Hemmtest, oder aber die Messung des

Morgenkortisols im Serum am 1. postoperativen Tag, damit die Notwendigkeit einer Glukokortikoidsubstitution frühzeitig erkannt werden kann.

■ Adrenokortikales Karzinom mit Cushing-Syndrom

Adrenokortikale Karzinome können mit einer Exzessproduktion von Androgenen und/oder Kortisol, seltener Mineralokortikoiden und Östrogenen, assoziiert sein. Sie sind bei Diagnosestellung häufig lokal fortgeschritten oder bereits metastasiert. Im Gegensatz zum kortisolbildenden Nebennierenadenom ist eine kurative Adrenalectomie selten möglich, eine Hormonsubstitution nach Operation erübrigt sich daher in aller Regel.

■ Nebenniereninsuffizienz nach bilateraler Adrenalectomie

Bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz nach bilateraler Adrenalectomie ist eine lebenslange Substitution mit einem Glukokortikoid (vorzugsweise Hydrokortison) und einem Mineralokortikoid (in der Regel Fludrokortison [Florinef®]) indiziert. Bei einer primären Nebenniereninsuffizienz ist im Vergleich zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz eine etwas höhere Hydrokortisondosis nötig und beträgt im chronischen Verlauf zwischen 20 und 25 mg täglich.

Bezüglich der Mineralokortikoidsubstitution wird üblicherweise Fludrokortison (Florinef®) in einer Dosis von 0,05–0,2 mg tgl. peroral verabreicht, wobei in der Regel mit einer Dosis von 0,1 mg begonnen wird. Die Therapieüberwachung erfolgt durch die Kontrolle des Volumenhaushaltes (Ödeme), des Blutdrucks (im Sitzen und Stehen), von Natrium und Kalium und ggf. der Reninaktivität.

Kortisol bindet mit derselben Affinität an den Glukokortikoid- als auch an den

Mineralokortikoidrezeptor. Eine exzessive Stimulation des Mineralokortikoidrezeptors in der Niere wird jedoch durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2, welche die Umwandlung von Kortisol in das inaktive Kortison katalysiert, verhindert. Wird eine Hydrokortisondosis > 40 mg verabreicht, wird die Kapazität dieses Enzyms überfordert. Dies erklärt, weshalb bei Hydrokortison Dosen > 40 mg tgl. kein Fludrokortison verabreicht werden muss (40 mg Hydrokortison ist bezüglich mineralokortikoider Wirkung äquivalent zu 0,1 mg Fludrokortison).

■ Notfallausweis und Stressprophylaxe bei Nebenniereninsuffizienz

Patienten mit Nebenniereninsuffizienz muss ein Notfallausweis ausgestellt und das Verhalten im Falle von Krankheiten oder anderen Situationen mit erhöhtem Stressmetabolismus erklärt werden. Im Falle von erhöhter körperlicher Aktivität ist ggf. die zusätzliche Einnahme von 5–10 mg Hydrokortison indiziert. Im Falle von Fieber sollte die Hydrokortison-Substitutionsdosis je nach Stressmetabolismus verdoppelt bis 3-fach erhöht werden. Bei Erbrechen und Diarrhö ist die Resorption von Hydrokortison nicht mehr gewährleistet, weshalb der Patient ärztliche Hilfe aufsuchen sollte, damit Hydrokortison parenteral verabreicht werden kann. Im Falle einer Addison-Krise wird sofort 100 mg Hydrokortison gefolgt von 100–200 mg Hydrokortison/24 h i.v. oder 50 mg i.v. alle 6 Stunden in Kombination mit 0,9-%-NaCl-Lösung (initial 1 l/h) verabreicht. Sobald sich der Patient jeweils erholt, sollte die Hydrokortisondosis sukzessive auf die ursprüngliche Substitutionsdosis reduziert werden [6].

■ Dehydroepiandrosteron

In verschiedenen Studien ging die Substitution von DHEAS mit einer signifi-

kanten Verbesserung von Stimmung und Wohlbefinden bei Patienten mit primärer und/oder sekundärer Nebenniereninsuffizienz einher [5, 6]. In Europa gibt es keine zur medizinischen Anwendung zugelassenen DHEAS-Präparate. Es muss aus den USA, wo es als Nahrungsergänzungsmittel mit zum Teil fraglicher Qualität rezeptfrei erhältlich ist, importiert werden. Zudem stehen Studien mit großen Patientenzahlen noch aus. DHEAS bleibt daher Patienten mit deutlich eingeschränktem Wohlbefinden trotz adäquat dosierter Glukokortikoid- und Mineralokortikoidsubstitution vorbehalten.

Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 25–50 mg morgens und kann durch die Bestimmung von DHEA-Sulfat (Ziel: mittlerer Normbereich) kontrolliert werden [6].

Literatur:

1. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 2009; 15 (Suppl 1): 1–20.
2. Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's Syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: R139–52.
3. Klose M, Jørgensen K, Kristensen LØ. Characteristics of recovery of adrenocortical function after treatment for Cushing's syndrome due to pituitary or adrenal adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 394–9.
4. Doherty GM, Nieman LK, Cutler GB Jr, et al. Time to recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative resection of adrenal tumors in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* 1990; 108: 1085–90.
5. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1059–67.
6. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881–93.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Cornelia Keller
Oberärztin Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: cornelia.keller@ksw.ch

Patientenschutz: Wer schützt wen?

M. Kessler

Die Schweizerische Stiftung SPO Patientenschutz schützt und fördert die Patientenrechte im Gesundheitswesen wie etwa gegenüber Ärzten, Zahnärzten und Krankenkassen. Sie setzt sich ein für Information und Beratung und ermöglicht den Patienten eine aktive und verantwortungsvolle Mitwirkung.

Ob Beratung, Information oder Öffentlichkeitsarbeit – mit unserer Arbeit fördern und schützen wir die Patientenrechte. In unzähligen Fällen können wir die konkreten Interessen der Patienten wahrnehmen und ihnen zu ihrem Recht verhelfen. Mit unserer Arbeit schützen wir aber gleichzeitig die Ärzte vor ungerechten Klagen. Immer wieder sind unsere Berater mit der Frage „Sorgfaltspflichtverletzung oder Komplikation“ konfrontiert. Diesen Unterschied herauszuarbeiten ist nicht immer einfach. Auch die Ärzte sind sich bei dieser schwierigen Differenzierung zwischen Fehler oder Komplikation nicht einig. Ein chirurgischer Chefarzt teilte mir vor einiger Zeit mit, dass er als Gutachter überlege, ob ihm das zu beurteilende Ereignis auch passieren könnte. Wenn ja, handle es sich aus seiner Sicht nie um eine Sorgfaltspflichtverletzung, sondern um eine Komplikation. Dazu kann man nur sagen, dass die Fehlerkultur in der Medizin leider immer noch nicht Einzug gehalten hat.

Von den 4000 Anfragen pro Jahr glauben ca. 1000 Ratsuchende, dass bei ihnen ein Schadenfall nach einer Sorgfaltspflichtverletzung vorliege. Die Patienten sind sensibilisierter und glauben nicht mehr nur an Schicksalsschläge. Bei zwei Dritteln der Anfragen handelte es sich um eine typische Komplikation im Rahmen des Behandlungsrisikos oder um eine Fehlleistung ohne schwere gesundheitliche Folgen. Diesen Patienten raten wir, von rechtlichen Schritten abzusehen. Geht es (allein) um ein ethisches Problem, empfehlen wir den Ratsuchenden, schriftlich an den fehlbaren Arzt zu gelangen, mit Kopie an den Kantonsarzt und an die Stiftung SPO Patientenschutz. Meistens akzeptieren die Kunden unsere Antwort.

Für die Voraussetzung einer seriösen Beurteilung ist der Beizug und die Einsicht in die vollständige Krankengeschichte des klagenden Patienten notwendig. In einem solchen Fall werden wir für den betreffenden Arzt leider immer wieder zum „roten Tuch“. Auch wenn wir zum Schluss kommen, dass es sich lediglich um eine Komplikation gehandelt und der Arzt alles richtig gemacht hat, können wir ihm aus Datenschutzgründen kein Feedback geben. Das würden die Ratsuchenden nicht tolerieren. Ein wichtiger Hinweis sei hier gestattet: Die SPO erspart den Ärzten mit ihrer Arbeit viele Unannehmlichkeiten. Da wir unabhängig sind, schließen sich die Ratsuchenden in der Regel – wenn auch manchmal zähneknirschend – unserer Beurteilung an und verzichten gegebenenfalls auf eine Weiterverfolgung der Angelegenheit. Wir setzen uns zwar für die Belange der Patienten ein, tätigen aber unsere Abklärungen so neutral und objektiv wie möglich.

Wendet sich dagegen ein Patient mit dem Verdacht einer Sorgfaltspflichtverletzung direkt an einen Anwalt, der womöglich wenig oder gar keine Erfahrungen auf diesem Gebiet hat, kann es sein, dass ein Arzt in langwierige rechtliche Auseinandersetzungen verwickelt wird. Diese kann letztlich zwar zu seinen Gunsten ausfallen, wird ihn aber während Jahren immer wieder beschäftigen. Lassen sich die Patienten zuerst bei der Stiftung SPO Patientenschutz beraten, können unnötige Verfahren von den Ärzten, aber auch von den Versicherungen ferngehalten werden. Die SPO Patientenschutz schützt Ärzte vor nicht gerechtfertigten Klagen.

Die Haftpflichtversicherungen verlangen hohe Prämien und sind selbst bei klaren Haftpflichtfällen nicht bereit, aussergerichtlich zu verhandeln und den eingetretenen Schaden zu bezahlen.

In den Kantonen Aargau, Basel, Bern, St. Gallen, Thurgau und Zürich wurden politische Vorstöße oder Anfragen durchgeführt. Es wurde nachgefragt, wie viel an Haftpflichtprämien die Kan-

tone während 5 Jahren bezahlt haben und wie viel Schadenersatz in der gleichen Zeit an die betroffenen Patienten und Hinterbliebenen ausbezahlt wurde. Im Kanton Aargau wurden in den erhobenen 5 Jahren nur 8 % der einbezahlten Prämie und in den Kantonen St. Gallen und Thurgau nur 11 % an die Betroffenen ausbezahlt. Ein lukratives Geschäft der Haftpflichtversicherungen!

Die Allgemeinheit bezahlt zwei Mal: zuerst für die hohen Haftpflichtprämien und dann zusätzlich für die Sozialhilfe, die anstelle der Haftpflichtversicherungen die Betroffenen bei einer Sorgfaltspflichtverletzung unterhalten muss. Oft schützen Ärzte und Gutachter die Haftpflichtversicherung vor einer Schadenserledigung. Es gibt noch keine Fehlerkultur!

Wir empfehlen geschädigten Patienten und ihren Angehörigen, um Gerichte einen großen Bogen zu machen, weil kranke Menschen vor den Gerichten Menschen zweiter Klasse sind. Das aus meiner Sicht eindrücklichste Fehlurteil des Bundesgerichts wurde am 20.6.2008 (6B_40/2008) entschieden:

Ein Onkologe behandelte 186 Brustkrebspatientinnen mit einer selbst hergestellten Säure, der Lipoteichonsäure (LTA). LTA ist kein Medikament und auf der ganzen Welt als Medikament nicht zugelassen. Bei einigen Patientinnen ersetzte der Onkologe das wirksame Medikament Tamoxifen mit der LTA. Eine Frau klagte bei der SPO Patientenschutz, dass sie nach einem Jahr Behandlung bei diesem Onkologen voller Metastasen sei. Ihr wurde die Information vorenthalten, dass LTA keinen Wirkungsnachweis hatte. Der Onkologe verstieß gegen die „good medical practice“ zum Schaden der Patientin. Es wurde eine wilde Studie I, ohne jegliche Ethikkommission und Einverständnis der Patientinnen, durchgeführt. Der Onkologe wurde durch das Bundesgericht freigesprochen mit der Begründung, dass der Arzt an seine Substanz geglaubt und ein Kollege das Projekt als interessant eingestuft habe! Der fehlba-

re Arzt wurde von Prof. Dr. iur. Gerhard Schmid, Mitglied des Institutionsrats der Swissmedic, vertreten! Aus meiner Sicht eine Konstellation, die unhaltbar ist, weil die Verteidigung des Arztes nicht mit dem Mandat des Institutionsrats der Swissmedic kompatibel war. Der Chefarzt der Klinik für Me-

dizinische Onkologie am Unispital Basel meinte zu diesem Urteil: „*Mit dieser fatalen Fehleinschätzung des Gerichts könnten in Zukunft beliebige Substanzen ahnungslosen Patienten abgegeben werden – anstelle einer anerkannten Therapie.*“ In diesem Fall schützte das Bundesgericht einen fehlbaren Arzt.

Korrespondenzadresse:

Margrit Kessler

Präsidentin SPO Patientenschutz
CH-8001 Zürich, Häringstrasse 20
E-Mail: margrit.kessler@spo.ch

Das Hodenkarzinom*

M. Pless, M. Kälin

■ Einleitung

Das Hodenkarzinom ist ein seltener und aggressiver Tumor. Bei richtiger Therapie kann er heute in > 90 % geheilt werden. Eine gute Zusammenarbeit der Pathologen, Urologen, Strahlentherapeuten und Onkologen ist unabdingbar, die Behandlung ist darum an einem erfahrenen Zentrum durchzuführen. Im folgenden Artikel werden die wichtigsten Elemente der Diagnostik und Therapie zusammengefasst.

■ Diagnostik und Therapie

Epidemiologie

Das Hodenkarzinom macht nur ca. 2 % aller neu diagnostizierten Tumoren beim Mann aus. Bei 15–34-jährigen Männern ist es allerdings der häufigste Tumor. Obwohl die Inzidenz der Hodenkarzinome stark zunimmt, hat die Mortalität stetig abgenommen. Der Anteil der Krebstodesfälle/Jahr beträgt noch 0,2 % [1].

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor ist ein Kryptorchismus, ungefähr 10 % aller Hodentumoren treten in nicht deszendierten Hoden auf. Das Vorliegen einer testikulären *In-situ*-Neoplasie (TIN) ist eine Präkanzerose, 50 % aller Männer mit TIN entwickeln innerhalb von 5 Jahren

ein Hodenkarzinom. Deutlich erhöht ist das Risiko auch bei Patienten, die bereits früher ein Karzinom im kontralateralen Hoden hatten.

Diagnose

Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt. Patienten stellen sich mit einer unilateralen, schmerzlosen Schwellung des Hodens vor. Selten kommen eine Gynäkomastie oder Schmerzen vor [2]. Eine Ultraschalluntersuchung kann die Diagnose erhärten und hilft beim Ausschluss zweier wichtiger Differenzialdiagnosen: Epididymitis und Hydrozele.

Operation

In der Regel ist bei Patienten mit Verdacht auf Hodenkarzinom die Therapie eine inguinale Orchiektomie. Diese soll nur verschoben werden, wenn sich der Patient wegen einer ausgeprägten Metastasierung in einer lebensbedrohlichen Situation befindet und eine sofortige Chemotherapie nötig ist.

Pathologie

Bei 95 % aller Hodenkarzinome handelt es sich um Keimzelltumoren. Es wird unterschieden zwischen reinen Seminomen und Nicht-Seminomen (Chorionkarzinom, Dottersacktumor, embryonales Karzinom, reifes oder unreifes Teratom). Häufig treten Mischtumoren auf. Wichtige pathologische Angaben sind die genaue Größe, die prozentuale Zusammensetzung der histologischen Komponenten (inklusive Angaben über allfällige TIN), venöse und lymphatische Gefäßeinbrüche und die Infiltration der umliegenden Strukturen, vor allem des Rete testis.

Staging

Zum Staging gehört neben der klinischen Untersuchung ein CT des Thorax/Abdomens inkl. des kleinen Beckens. Das PET-CT bringt beim primären Staging keine Zusatzinformationen, das MRI nur mit der Frage nach einem ZNS-Befall beim metastasierten Nicht-Seminom indiziert. Bei Hodenkarzino-

Tabelle 1: Lugano-Klassifikation der Hodenkarzinome. Mod. nach [9].

Stadium	Ausbreitung
I	Nur Hoden, normale Marker postoperativ
IIA	Retroperitoneale LK < 2 cm
IIB	2–5 cm
IIC	5–10 cm
IID	> 10 cm
IIIA	Mediastinale/zervikale LK
IIIB	Pulmonale Metastasen
IIIC	Extrapulmonale Metastasen

LK: Lymphknoten.

Tabelle 2: Risikogruppeneinteilung nach IGCCCG. Adaptiert nach [9].

Niedriges Risiko (ca. 90 % Heilung); betrifft ca. 56 % der Patienten		
	Ausdehnung	Marker tief
Seminome	Jede Lokalisation des Primärtumors, keine extrapulmonalen Metastasen	Jede Markerhöhe
Nicht-Seminome	Primärtumor gonadal oder retroperitoneal, keine extrapulmonalen Metastasen, tiefe Marker	AFP < 1000 ng/ml HCG < 5000 U/l (< 1000 ng/ml) LDH 1,5× obere Norm
Intermediäres Risiko (ca. 75 % Heilung); betrifft ca. 28 % aller Patienten		
	Ausdehnung	Marker intermediär
Seminome	Jede Lokalisation des Primärtumors, extrapulmonale Metastasen	Jede Markerhöhe
Nicht-Seminome	Primärtumor gonadal oder retroperitoneal, intermediäre Marker, keine extrapulmonalen Metastasen	AFP 1000–10.000 ng/ml HCG 5000–50.000 U/l (1000–10.000 ng/ml) LDH 1,5–10× obere Norm
Hohes Risiko (ca. 50 % Heilung); betrifft ca. 16 % aller Patienten		
	Ausdehnung	Marker hoch
Seminome	Gibt es nicht bei Seminomen	
Nicht-Seminome	Mediastinaler Primärtumor oder extrapulmonale (viszerale) Metastasen oder hohe Marker	AFP > 10.000 ng/ml HCG > 50.000 U/L (> 10.000 ng/ml) LDH > 10× obere Norm

AFP: Alpha-Fetoprotein, HCG: Beta humanes Choriongonadotropin; LDH: Laktatdehydrogenase; IGCCCG: International Germ-Cell Cancer Collaborative Group.

*Aktualisierter Nachdruck aus: J Urol Urogynäk 2013 (Ausgabe Schweiz); 15 (1): 21–3.

men gibt es verlässliche Serum-Tumormarker: Alpha-Fetoprotein (AFP), Beta-HCG und LDH. Diese Marker helfen bei der Stadien- und Risikogruppen-Einteilung. Sie sind auch wichtige Verlaufspareparameter während der Therapie. Für das Staging sind die Werte nach der Hodenoperation maßgebend.

Kryokonservation von Spermien

Vor einer allfälligen Chemo- oder Radiotherapie sollte mit den Patienten die Kryokonservation von Spermien besprochen werden.

Stadieneinteilung

Nach Operation und Staging wird gemäß der TNM-Klassifizierung (7. Auflage) eine Stadieneinteilung vorgenommen [3]. Für die therapeutischen Entscheidungen wird das Stadium in der Lugano-Klassifikation zusammengefasst (Tab. 1).

Risikogruppen

Therapeutisch wichtig ist bei metastasierten Stadien, also ab klinischem Stadium (CS) III, die Einteilung in prognostische Gruppen nach IGCCCG („International Germ-Cell Cancer Collaborative Group“): Je nach Krankheitsausdehnung und Markerhöhe wird eine prognostisch gute, intermediäre oder schlechte Gruppe unterschieden (Tab. 2) und die Intensität der Chemotherapie diesem Risikoprofil angepasst (siehe unten).

Die Stadien I–IIB sind die niedrigen Stadien mit einer Heilungsrate von 98–100 %.

Therapie

Seminom CS I

Es gibt hier 2 äquivalente Therapie-Optionen: (1) Überwachung, (2) ein Zyklus adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin AUC7 [4]. Die adjuvante Radiotherapie wurde in den neuen EAU-Richtlinien aus Sorge vor späten Zweitumoren nicht mehr als Standardtherapie empfohlen [5, 6], wobei die Datenlage hierzu noch nicht definitiv klar ist. Während bei der Überwachung ein Rezidivrisiko von 12–16 % besteht, liegt es bei der Chemo- oder Radiotherapie bei nur 3–4 %. Andererseits müssen bei Überwachung 85 % aller Patienten keine weitere Therapie auf sich nehmen. Die Patienten mit

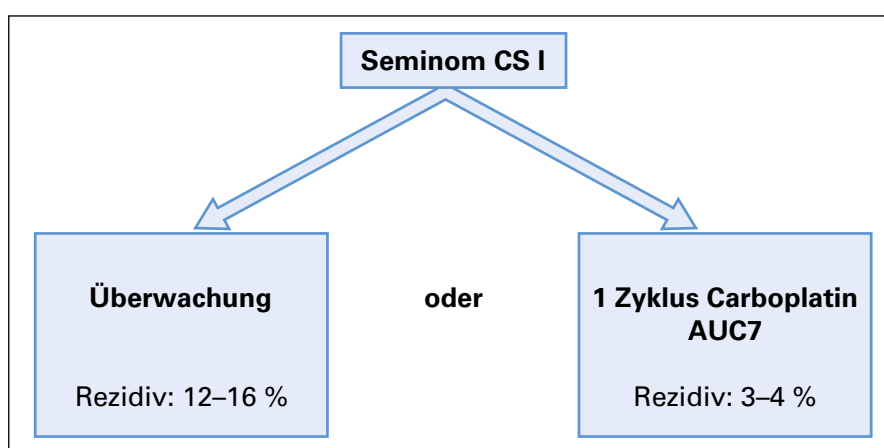


Abbildung 1: Therapie beim Seminom, klinisches Stadium I. Adaptiert nach [9]. CS: klinisches Stadium; LK: Lymphknoten.

Rezidiv in der Überwachungsgruppe können in der Regel sehr einfach geheilt werden, wenn auch mit etwas intensiverer Chemo- bzw. Radiotherapie. Deshalb ist die Methode der Wahl heute die Überwachung. Es gibt auch die Möglichkeit, die Therapie nach Risiko zu adaptieren: Patienten mit großem Primärtumor (> 4 cm) und/oder Infiltration des Rete testis haben ein klar höheres Rezidivrisiko (bis 32 %) und werden vorzugsweise mit einer aktiven adjuvanten Therapie behandelt [7] (Abb. 1).

Nicht-Seminom CS I

Hier unterscheidet man ein hohes oder niedriges Risiko, je nachdem, ob eine vaskuläre Infiltration vorliegt oder nicht. Bei niedrigem Risiko ist die empfohlene Therapie die Überwachung: Ca. 80 % der Patienten benötigen nach der Orchiektomie keine weitere Therapie. Tritt aber ein Rezidiv auf, kann mit einer therapeutischen Chemotherapie eine Heilung bei fast 100 % erzielt werden. Falls eine Überwachung aus Gründen der Compliance oder wegen Patientenpräferenz nicht gewünscht ist, führen 2 Zyklen Chemotherapie mit dem BEP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin; Tab. 3) zu einer definitiven Heilung in fast 100 % der Fälle (Abb. 2). Die früher häufiger durchgeführte nervenschonende retroperitoneale Lymphadenektomie (NS-RPLA) ist heute nur noch dritte Wahl.

Seminom CS IIA/B

Beim Seminom im Stadium IIA wird eine Bestrahlung der paraaortalen und ipsilateralen iliakalen LK mit 30 Gy empfohlen. Im Stadium CS IIB kann entweder eine Bestrahlung der gleichen Region mit 36 Gy erfolgen oder eine Chemotherapie mit 3 Zyklen BEP bzw.

Tabelle 3: Klassische Chemotherapie nach BEP (Wiederholung alle 21 Tage)

Medikament	Dosis	Gabe
Bleomycin	30 mg absolut	Tag 1, 8, 15
Etoposid	100 mg/m ²	Tag 1–5
Cisplatin	20 mg/m ²	Tag 1–5

4 Zyklen EP (ohne Bleomycin). Die Heilungschancen liegen bei 95 % (IIA) bzw. 89 % (IIB) [8].

Nicht-Seminom CS IIA/B

Die große Mehrheit aller Patienten hat im CS II erhöhte Tumormarker und sollte mit einer Chemotherapie mit 3 Zyklen BEP behandelt werden. Für die kleine Gruppe von Patienten im Stadium CS IIA mit negativen Markern kann auch eine NS-RPLA oder Überwachung in Betracht gezogen werden; hier sollte man sich an die Therapie-Richtlinien der EAU halten [9].

Seminom und Nicht-Seminom im fortgeschrittenen Stadium

Patienten mit einem Tumorstadium > IIB erhalten alle eine systemische Chemotherapie. Bei gutem Risikoprofil gemäß IGCCCG genügen 3 Zyklen BEP (oder 4 Zyklen EP), bei intermediärem oder hohem Risiko müssen 4 Zyklen BEP verabreicht werden. Wichtig ist, die Chemotherapie konsequent alle 3 Wochen durchzuführen. Es darf zu keinen oder nur minimalen Zeitverzögerungen kommen. Wachstumsfaktoren (G-CSF) können helfen, die Dosisintensität aufrecht zu halten. Die Tumormarker müssen regelmäßig kontrolliert werden und sollten gemäß ihrer jeweiligen Halbwertszeit abfallen: < 7 Tage für AFP, < 3

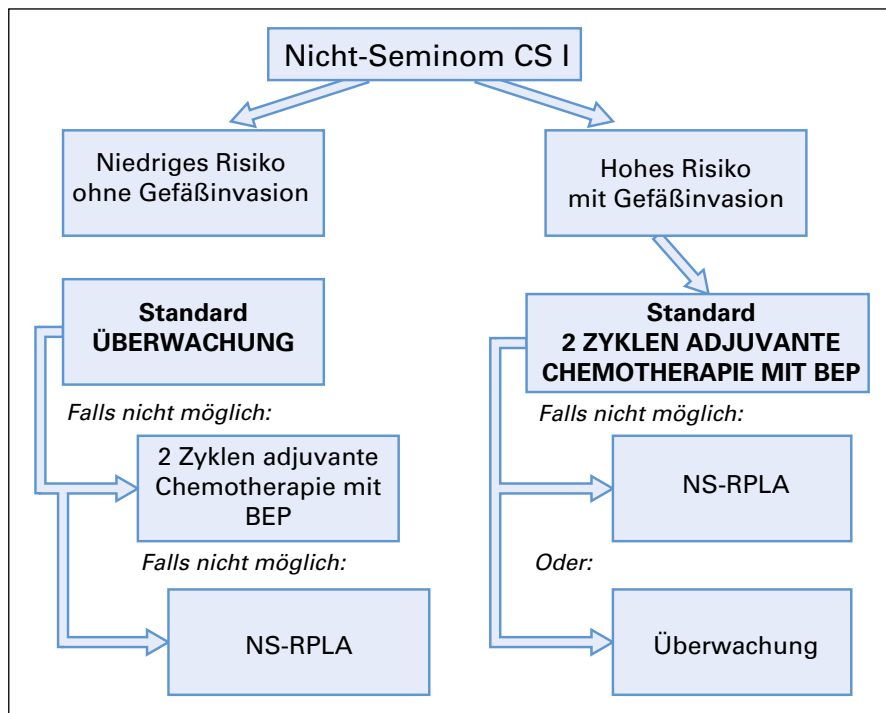


Abbildung 2: Therapie beim Nicht-Seminom, klinisches Stadium I. Adaptiert nach [9].

BEP: Bleomycin, Etoposid, Cisplatin; CS: klinisches Stadium; NS-RPLA: nervenschonende retroperitoneale Lymphadenektomie.

Tage für Beta-HCG. Steigen die Marker, so liegt eine refraktäre Situation vor und der Patient sollte für die Salvage-Therapie an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden [9].

Residuelle Tumoren

Seminome

Falls 4–6 Wochen nach abgeschlossener Therapie residuelle Tumormassen > 3 cm verbleiben, wird eine FDG-PET-Untersuchung empfohlen. Wenn diese positiv ausfällt, ist eine Resektion dringend empfohlen, die Wahrscheinlichkeit von vitalen Tumorresten ist in diesen Fällen sehr hoch [10]. Bei PET-negativen Residuen ist eine Resektion nicht nötig.

Nicht-Seminome

Bei residuellen Tumormassen (> 1 cm) nach Abschluss einer Therapie ist in der Regel eine Resektion indiziert. Man findet in 50 % eine Nekrose, in 35 % ein reifes Teratom und in 15 % ein noch vitales Karzinom.

Nachsorge

Bei jedem Hodentumor ist eine engmaschige Nachsorge nötig. Frequenz und

Intensität richten sich nach dem Rezidivrisiko. Gleichzeitig sollten aber unnötige Strahlenbelastungen durch Computertomographien vermieden werden. 2010 wurde von einer deutsch/österreichisch/schweizerischen Expertengruppe ein umfassendes Nachsorgeprogramm publiziert [11], das nach wie vor die aktuelle Datenlage widerspiegelt.

Spätkomplikationen

Patienten mit geheiltem Hodenkarzinom sterben verfrüht an kardiovaskulären Erkrankungen. Es ist darum bei der Nachsorge unbedingt auf eine gute Einstellung der Risikofaktoren (Blutdruck, Cholesterin, Gewicht, Tabakkonsum) zu achten [12]. Ein niedriger Testosteronspiegel kann einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität haben, eine Substitution sollte zu einem frühen Zeitpunkt erwogen werden.

Zusammenfassung

Hodenkarzinome werden in Seminome und Nicht-Seminome eingeteilt. Die initiale Therapie ist meist die Orchiektomie, das weitere Vorgehen hängt von der Pathologie, vom Tumorstadium

und vom Risikoprofil ab. Engmaschige Überwachung, Radio- oder Chemotherapie sind die therapeutischen Optionen. Über 90 % aller Patienten können geheilt werden, sie müssen aber in der Nachsorge bleiben und speziell auf kardiovaskuläre Risikofaktoren kontrolliert werden.

Literatur:

1. Krebs in der Schweiz: Wichtige Zahlen. Krebsliga Schweiz, 2008.
2. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21: 1323–60.
3. Sobin L, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer, 7th ed. Wiley-Blackwell, New York, NY, 2009; 249–54.
4. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011; 29: 975–62.
5. Robinson D, Moller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 529–33.
6. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4370–8.
7. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidence-based systematic review. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 237–53.
8. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5416–21.
9. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011; 60: 304–19.
10. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034–9.
11. Cathomas R, Helbling D, Stenner F, et al. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: 356–69.
12. Fossa SD, Gilbert E, Doros GM, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 533–44.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Miklos Pless
 Chefarzt Medizinische Onkologie und
 Leiter Tumorzentrum
 Kantonsspital Winterthur
 CH-8401 Winterthur
 E-Mail: miklos.pless@ksw.ch

Prostatakarzinom: Therapiestandard 2015

J. Brachlow, H. John

■ Zusammenfassung

Die Therapie des Prostatakarzinoms ist vielschichtig und individuell. Nicht jedes Prostatakarzinom muss behandelt werden, die relevanten Karzinome sollten aber erkannt werden. Die radikale Prostatektomie, zunehmend laparoskopisch roboterassistiert durchgeführt, ist beim relevanten klinisch organbegrenzten Prostatakarzinom nebst der perkutanen Radiotherapie auch 2015 der Goldstandard. „Active Surveillance“ und „Watchful Waiting“ sollen mit guter Arzt-Patienten-Beziehung sinnvoll angewendet werden. Die fokalen Therapieoptionen (z. B. HIFU, „cyber knife“ u. a.) sind klinisch experimentell und haben das Ziel, das Prostatakarzinom lokal zu kontrollieren.

Die antiandrogene Therapie stellt den Grundpfeiler beim metastasierten Karzinom dar. Neben der neuen Second-line-Hormontherapie stehen weitere interdisziplinäre onkologische und radioonkologische Therapieoptionen für das progrediente Prostatakarzinom zur Verfügung.

■ Epidemiologie und Diagnostik

Das Prostatakarzinom ist mit 6000 Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes in der Schweiz. Mit ca. 1500 Todesfällen pro Jahr ist es die zweithäufigste Krebstodesursache beim Mann.

Die Bedeutung einer PSA-Bestimmung wurde in verschiedenen Screening-Studien gezeigt. In der neusten ERSCP-Studie mit einem 13-Jahres-Follow-up zeigt sich eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 %. Es müssen nach dieser Studie insgesamt 781 Männer gescreent und nur noch 27 Karzinome entdeckt werden, um ein Leben zu retten. [1]. Um die mit einem Screening verbundene Überdiagnostik und nicht zu verhindernde Übertherapie zu vermindern, ist das Screening-

programm/Massenscreening der individuellen Früherkennung gewichen. Entsprechend empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Urologie eine PSA-Bestimmung beim informierten Patienten ab dem 50. Lebensjahr, bei Vorliegen eines familiären Risikos ab 45 Jahren. Dies bedeutet, dass der Mann über die Vor- und Nachteile einer PSA-Bestimmung vollumfänglich aufgeklärt sein sollte; dies unter Berücksichtigung des Alters, der Lebenserwartung und seiner persönlichen Lebenssituation.

Die zunehmend verbesserten bildgebenden Verfahren (MRI) und gezielten Prostatabiopsien (BiopSee® MRT-navigierte Prostatastanzbiopsie) helfen, ein immer genaueres Bild des vorliegenden Prostatakarzinoms zu bekommen. Unauffällige, hochauflösende MRI-Untersuchungen der Prostata verhindern Prostatabiopsien und erhöhen – vor allem in fusionierten Verfahren – die Treffsicherheit. Entsprechend wird die Morbidität der Diagnostik und Abklärung gesenkt und die Wahrscheinlichkeit, ein relevantes Karzinom nachzuweisen, erhöht.

Sobald die Erkrankung mittels Gewebeprobe bewiesen ist, findet eine Umgebungsabklärung statt. Dabei werden unterschiedliche Stadien gefunden, welche von langsam wachsenden, lokal begrenzten Karzinomen bis zu aggressiven, systemisch fortgeschrittenen Karzinomen reichen. Nach Zusammenschau der Resultate kann dann eine individuelle Therapie in die Wege geleitet werden.

■ „Active Surveillance“ (aktive Überwachung)

In dieser Patientengruppe wird davon ausgegangen, dass eine Therapie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht nötig wird bzw. noch lange mit einer Therapie zugewartet werden kann. Bei der aktiven Überwachung werden kleine, lokal begrenzte und gut differenzierte Prostatakarzinome behandelt. Für diese Überwachung sind gewisse Einschlusskrite-

Tabelle 1: Voraussetzungen zur Durchführung einer „Active Surveillance“

PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
Gleason-Score ≤ 6
Tumor in ≤ 2 Stenzen bei Entnahme von 10–12 Stenzen
≤ 50 % Tumor pro Stanze

rien notwendig (Tab. 1). Dabei wird das Verhalten des Tumors mit regelmäßigen klinischen Untersuchungen, PSA-Bestimmungen und Rebiopsien nachkontrolliert. Kommt es im Verlauf zu einem relevanten Fortschreiten der Erkrankung, kann eine kurative Therapie noch rechtzeitig in die Wege geleitet werden.

■ Kurative Therapiemöglichkeiten des organbegrenzten Prostatakarzinoms

Die Patienten mit einem klinisch signifikanten, lokal begrenzten, nichtmetastasierten Prostatakarzinom sollten über die Möglichkeiten der kurativen Konzepte vollständig informiert werden.

Bei der radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata inklusive der Samenblasen vollständig entfernt. Gleichzeitig werden noch die primären lymphatischen Abflusswege beidseits entfernt. Hier wird der Goldstandard der offenen, radikalen, retropubischen Prostatektomie zunehmend durch die laparoskopische roboterassistierte Prostatektomie ersetzt, die an spezialisierten Zentren eine nur noch geringe Morbidität hat und heute technisch standardisiert abläuft. Die sozial relevante Inkontinenz liegt dabei unter 5 % nach einem Jahr. Die Erektionsfähigkeit kann bei onkologisch möglicher schonender Operationstechnik in bis zu 75 % erhalten bleiben [2]. Nach radikaler Prostatektomie bleiben Orgasmus und Libido intakt, der Verlust der erektilen Funktion kann medikamentös kompensiert werden.

Die perkutane Strahlentherapie ist für sämtliche lokal begrenzte Karzinome aller Risikogruppen möglich. Sie beruht auf einem 3-dimensionalen Behandlungsplan und wird mit einer begleitenden antiandrogenen Therapie durchgeführt.

Eine spezielle Form der Radiotherapie ist die interstitielle Brachytherapie, die ohne Hormonablation durchgeführt wird. Sie ist nur für ein Prostatakarzinom mit einem niedrigen Risikoprofil geeignet. Dabei werden radioaktive Jod- oder Palladium-Seeds mithilfe einer computergestützten Dosisverteilung entsprechend in der Prostata verteilt.

■ Fokale Therapie

Bei den fokalen Verfahren mit HIFU, Kryotherapie oder auch dem „cyberknife“ handelt es sich um Techniken, die als Ziel die Tumorkontrolle ohne vollständige Behandlung der Prostata haben. Bei der fokalen HIFU beispielsweise handelt es sich um den so genannten MRT-fusionierten, hochintensiven fokussierten Ultraschall. Patienten, die sich einer fokalen Therapie unterziehen, sollten darüber aufgeklärt werden, dass fokale Therapieverfahren klinisch experimentell sind, keine Langzeitdaten vorliegen, die optimale Therapiemethode bei einem Rezidiv nicht bekannt und auch die fokale Therapie nicht nebenwirkungsfrei ist [3]. Entsprechend beurteilen viele Experten die fokale Therapie heute als Übertherapie bei klinisch nicht relevanten Karzinomen und als Untertherapie von signifikanten Karzinomen [4].

■ „Watchful Waiting“

Ein kontrolliert-abwartendes Therapiekonzept wird bei Patienten angewendet, wenn das Prostatakarzinom in der Gesamtmorbidität des Patienten nicht relevant ist oder das Karzinom wohl vorhanden, bezüglich Stadium, Lebenserwartung und Patientenalter aber unbedeutend ist. Insbesondere ist diese Option für Patienten mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung < 10 Jahre geeignet. Häufig sind es auch Patienten, die über Jahre mit einer „Active Surveillance“ betreut wurden und bei denen dann, wenn sich die Ungefährlichkeit des Tumors bestätigt, in ein „Watchful Waiting“ übergegangen werden kann. Dabei wird eine palliative Behandlung erst in

die Wege geleitet, wenn der Patient eine klinische Symptomatik entwickelt. Diese Maßnahmen umfassen beispielsweise die palliative Bestrahlung von symptomatischen Skelettmetastasen, die Durchführung einer TURP bei zunehmenden obstruktiven Miktionsbeschwerden oder die Einleitung einer Hormonablation.

■ Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Sobald es zu einem lokalen Fortschreiten der Krankheit mit lymphogenen oder ossären Metastasen kommt, stellt die Hormonablation den Goldstandard dar. Der Androgenentzug kann operativ mittels subkapsulärer Orchiektomie oder medikamentös durchgeführt werden.

Beim medikamentösen Testosteronentzug kann die hypophysäre LH- und FSH-Sekretion entweder mit GnRH-Agonisten (z. B. Goserelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix) blockiert und dadurch ein konsekutiver Abfall der testikulären Testosteronproduktion auf Kastrationsniveau erreicht werden.

Da es aufgrund eines langfristigen Hormonentzugs sekundär zu einer Osteoporose kommen kann oder um bei schon vorhandenen ossären Metastasen das pathologische Frakturrisiko zu mindern, wird eine osteoprotektive Prophylaxe mit Kalzium, Vitamin D und einem Osteoklastenhemmer (Denosumab) empfohlen.

Kommt es trotz der antiandrogenen Therapie zu einem Fortschreiten der Erkrankung, wird von einem kastrationsresistenten Karzinom gesprochen. Auch in diesem Fall soll die Androgendeprivation lebenslanglich durchgeführt werden. Die weiteren Behandlungsschritte werden interdisziplinär besprochen, wobei unterschiedliche Optionen zur Verfügung stehen. Aufgrund der Biologie des kastrationsresistenten Karzinoms ist auch die weitere Therapie komplexer geworden. Ziel der Therapieoptionen ist eine Verlängerung des Überlebens, eine Symptomlinderung sowie allenfalls eine Verbesserung bzw. ein Erhalt der Lebensqualität.

Als weiterer Schritt vor einer Chemotherapie ist neu als nächster Therapieschritt die Second-line-Hormonthe-

rapie mit Abirateron eingeführt worden. Dieses Medikament war vorgängig nur nach einer Vorbehandlung mit Docetaxel erlaubt. Es handelt sich dabei um einen CYP17-Inhibitor, welcher die restliche verbleibende testikuläre Androgenproduktion und vor allem die Androgensynthese der Nebenniere sowie die autokrine Androgensynthese der Prostatazellen hemmt. Aktuell ist es bei asymptomatischen Patienten oder wenig symptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasen zugelassen.

Bei progredienter, kastrationsresistenter und systemischer Erkrankung wird als Erstlinien-Chemotherapie primär Docetaxel angeboten. Dieses Medikament wird immer in Kombination mit Prednison verabreicht.

Bei lokalisierten Knochenschmerzen, welche durch eine Metastase zu erklären sind, gilt die palliative lokale Bestrahlung neben der Schmerztherapie als Mittel der Wahl [5].

Bei massivem Skelettbefall kann auch der Radium-223 Alpha-Strahler (Xofigo®), welcher lokal in Knochen mit erhöhtem Umsatz (Knochenmetastasen) eingebaut wird, systemisch angewendet werden. Diese Therapieform ist jedoch nur an gewissen Zentren mit spezieller Zulassung möglich.

■ Schlussfolgerung

Heute hat die individuelle Prostatakarzinomfrüherkennung mit rationaler PSA-Diagnostik das PSA-Screening ersetzt. Die bildgebenden Fortschritte mittels 3T-MRI und fusionierten Biopsietechniken mit transrektalem Ultraschall verbessern die Treffsicherheit und reduzieren die Überdiagnostik. Nicht alle diagnostizierten Prostatakarzinome müssen behandelt werden, die relevanten Karzinome aber diagnostiziert sein. Die radikale Prostatektomie oder die perkutane Bestrahlung bleiben der kurative Standard beim organbegrenzten Karzinom. „Active Surveillance“ und „Watchful Waiting“ haben ihren festen Platz in der Betreuung von Prostatakarzinompatienten. Fokale Therapieansätze beim klinisch insignifikanten Prostatakarzinom sind klinisch experimentell und sollten nicht empfohlen werden, da sie mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Übertherapie entsprechen.

Literatur:

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ESRPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027–35.
2. John H, Wiklund P, Witt J (eds). *Atlas of Robotic Prostatectomy*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2013.
3. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2014.

4. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 66: 732–51.

5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL. <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [gesehen: 12.01.2015].

Korrespondenzadresse:

Jan Brachlow
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU-Certified Training Centre
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: jan.brachlow@ksw.ch

Impressum**Herausgeber/Chefredaktion:**

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, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
 Verlag für Medizin und Wirtschaft
 A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
 Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
 Internet: www.kup.at/urologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
 Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
 Dr. Th. Haunold, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 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 benutzt 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.

Postoperative Nachsorge und „Watchful Waiting“ beim Prostatakarzinom

J. Tornic

■ Einleitung

Die Nachsorge nach kurativ beabsichtigter radikaler Prostatektomie ist aufgrund der häufigen Tumorrezidive wichtig, denn 27–53 % aller kurativ behandelten Patienten entwickeln ein Lokal- oder Systemrezidiv innerhalb von 10 Jahren nach chirurgischer Therapie oder Bestrahlung [1].

Das primäre Ziel der Nachsorge bei diesen Patienten ist, ein Lokalrezidiv möglichst früh zu entdecken, um mit einer allfälligen Salvage-Radiotherapie den kurativen Therapieansatz beizubehalten. Gemäß Literatur erhalten 16–35 % der kurativ behandelten Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre eine Folgetherapie [2]. Diese sollte individuell für jeden Patienten am interdisziplinären Tumorboard mit Onkologen und Radioonkologen erarbeitet werden. Sie berücksichtigt die Tumorsituation mit Einbezug des Alters, des aktuellen gesundheitlichen Allgemeinzustandes und der therapiespezifischen Morbidität, um den zu erwartenden onkologischen Benefit für den Patienten abzuschätzen.

Nicht immer birgt eine weitere Therapie einen Vorteil für das tumorspezifische Überleben, sodass nebst der Prostatalogennachbestrahlung häufig auch eine „watchful-waiting“-Strategie möglich ist. In diesem Fall wird absichtlich auf die Möglichkeit einer Heilung verzichtet und meist eine antiandrogene Therapie bei Entwicklung von Symptomen begonnen.

■ Nachsorge – Wann und wie?

Die meisten biochemischen Rezidive, mit initial postoperativ nicht nachweisbarem prostataspezifischem Antigen (PSA), treten in den ersten 2–3 Jahren nach kurativer Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) auf, weshalb in dieser Periode ein engmaschigeres Überwachungsintervall sinnvoll ist. Die aktuellen Guidelines der Europäischen

Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology [EAU]) empfehlen ein mögliches Nachsorgeschema bestehend aus laborchemischen und klinischen Kontrollen 3, 6 und 12 Monate postoperativ, gefolgt von 6-monatlichen Kontrollen im 2. Jahr mit anschließenden jährlichen Kontrollen [3]. Dieses Schema muss jedoch flexibel den Tumor- und Patientencharakteristika angepasst werden. Zum Beispiel sollten engmaschigere Kontrollen bei Gleason-Score ≥ 8 (bei sog. „High-risk“-Tumoren nach den D'Amico-Kriterien), histologisch nodalem Befall (pN1) sowie positivem Resektatrand (R1) und ausgedehntere Intervalle bei „Low-risk“-Tumoren (Gleason-Score ≤ 6), fortgeschrittenem Alter und signifikanter Komorbidität durchgeführt werden.

Die Nachsorgekontrollen umfassen die laborchemische Bestimmung des PSA-Werts im Serum sowie die digital-rektale Untersuchung (DRU). Besondere Beachtung sollte anamnestischen Hinweisen für einen Progress der Erkrankung, beispielsweise B-Symptome (ungewollter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fatigue oder muskuloskelettale Symptome), und therapieassoziierten Komplikationen wie Inkontinenz und Impotenz geschenkt werden.

Andere Modalitäten wie transrektaler Ultraschall (TRUS), Ganzkörperskelettszintigraphie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie konnten bei asymptomatischen Männern im Rahmen der Nachsorge keinen Vorteil gegenüber dem PSA und der DRU zeigen. Man muss sich jedoch bewusst sein, dass Lokalrezidive auch ohne PSA-Anstieg bei stark entdifferenzierten Tumoren möglich sind [4]. Die ^{11}C - oder ^{18}F -Cholin-Positronenemissionstomographie (^{11}C -/ ^{18}F -Cholin-PET) zeichnet sich zwar durch eine hervorragende Spezifität von 57–100 % in der Rezidivdiagnostik aus, hat jedoch im tiefen PSA-Bereich (PSA $< 1,0$ ng/ml) eine Detektionsrate von lediglich 5–24 % und im hohen Bereich (PSA

> 5 ng/ml) von 67–100 % [3]. Dies limitiert den klinischen Nutzen, da eine Salvage-Radiotherapie optimalerweise bis zu einem PSA-Level von 0,5 ng/ml durchgeführt werden sollte.

Ebenso sind Knochenmetastasen bei nicht messbarem PSA-Wert nicht sicher ausgeschlossen, sodass bei unklaren muskuloskelettalen Beschwerden eine Skelettszintigraphie notwendig ist [5].

Für genauere Details lassen sich die Guidelines online unter <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines> abrufen.

■ Wann tritt ein biochemisches PSA-Rezidiv auf?

Nach der Operation wird ein Absinken des PSA-Werts im Serum unter die Nachweisgrenze innerhalb der ersten 6 postoperativen Wochen erwartet [6]. Ist dieser danach weiterhin nachweisbar, spricht man von einer PSA-Persistenz. Sinkt dieser jedoch unter die Nachweisgrenze und steigt anschließend mit 2 konsekutiven Messungen über einen Grenzwert von 0,2 ng/ml an, spricht man vom biochemischen PSA-Rezidiv [3]. Dieses geht in den meisten Fällen einem klinischen Progress viele Jahre voraus.

Präoperativ lässt sich mit den so genannten Kattan-Nomogrammen das individuelle Progressionsrisiko abschätzen. Anhand des klinischen Tumorstadiums, des prätherapeutischen PSA-Wertes, der gesamten Anzahl an Stanzbiopsien, der Anzahl tumorpositiver Stenzen und deren Gleason-Score lässt sich die Wahrscheinlichkeit, keinen Krankheitsprogress in 5 und in 10 Jahren zu haben, berechnen (<http://www.mskcc.org/nomograms/prostate>).

Mit den Partin-Tabellen lässt sich – anhand des PSA-Werts bei Diagnosestellung, des klinischen Tumorstadiums sowie des Gleason-Scores – die Wahr-

scheinlichkeit eines organbegrenzten Tumors, extraprostatischer Ausbreitung, Samenblaseninfiltration und lymphogener Metastasierung vorhersagen.

Dieses Nomogramm wurde ursprünglich basierend auf präoperativ erhobenen Daten von radikal prostatektomierten Männern in der Prä-PSA-Zeit zwischen 1982 und 1991 am James Buchanan Brady Urological Institute des Johns Hopkins Hospital in Baltimore, USA, von Alan W. Partin und Patrick C. Walsh entwickelt. Eine aktualisierte Version des Nomogramms wurde 2012 publiziert und steht online zur Verfügung (<http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>) [7].

■ PSA-Rezidiv und tumorspezifisches Überleben

Nach dem Nachweis eines PSA-Rezidivs folgt im Mittel nach ca. 8 Jahren eine Metastasierung und nach dessen Nachweis vergehen noch einmal im Mittel ca. 5 Jahre bis zum karzinomspezifischen Tod. Das Patientenkollektiv ist heterogen, da die PSA-Kinetik den wichtigsten prognostischen Marker darstellt und von Fall zu Fall unterschiedlich ist. Es besteht eine direkte Beziehung zwischen der so genannten PSA-Verdoppelungszeit („PSA doubling time“ [PSA-DT]) und der karzinomspezifischen Mortalität. Je kürzer die PSA-DT ist, desto schneller ist der Krankheitsprogress und desto ungünstiger die Prognose.

Um eine verlässliche PSA-DT zu berechnen, sollten mindestens 3 konsekutive Werte von $> 0,1$ ng/ml verwendet werden [8]. Hierbei kann die Website des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) zur Bestimmung hilfreich sein (<http://nomograms.mskcc.org/prostate/psadoublingtime.aspx>).

■ Lokales oder systemisches Rezidiv?

Die Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv ist für die weitere Therapie von grundlegender Bedeutung.

Je nachdem, welche Art von Rezidiv auftritt, sind verschiedene Therapieoptionen möglich:

- Salvage-Radiotherapie

- Kombinierte antiandrogene Hormon-/Radiotherapie
- „Watchful Waiting“
- Antiandrogene Therapie (gleich, später oder intermittierend)

Die Differenzialdiagnose zwischen Lokalrezidiv und systemischem Rezidiv ist nicht einfach, da für eine PSA-Persistenz oder ein PSA-Rezidiv lokal residuelles Tumorgewebe oder präoperativ nicht nachgewiesene Mikrometastasen verantwortlich sein können. Eine gutartige Genese ist hingegen unwahrscheinlich.

Die DRU ist ebenso wie die Bildgebung in der Frühphase nicht hilfreich. Auch die Sensitivität einer Biopsie liegt bei suspekter Palpation lediglich bei 30–50 % und schließt somit auch trotz histologisch nicht nachweisbarem Tumorgewebe ein Lokalrezidiv nicht aus.

Hinweisend für ein Lokalrezidiv bei PSA-Persistenz bzw. für lokal residuelles Tumorgewebe sind die Resektatränder des histologischen Präparates. Die Prognose dieser Patienten ist schlechter als bei Patienten ohne PSA-Persistenz. Sie kann jedoch nicht verallgemeinert werden, da auch hier das Patientenkollektiv sehr heterogen ist. Die Höhe des PSA-Nadirs, die Resektatränder, die Samenblaseninfiltration (pT3b) und der Gleason-Score müssen als unabhängige Prognosemarker berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit postoperativ nicht nachweisbarem PSA-Wert (also ohne PSA-Persistenz) sind die Zeit bis zum PSA-Anstieg und die Geschwindigkeit des PSA-Anstiegs, die sog. PSA-Velocity, wichtige Unterscheidungsmerkmale. So ist eine hohe PSA-Velocity ($> 0,75$ ng/ml/Jahr) bzw. kurze PSA-DT (< 6 Monate) hinweisend für eine metastasierte Erkrankung und hat einen signifikant negativen Einfluss auf die prostatakarzinomspezifische Mortalität [9].

Des Weiteren kann, wie bereits erwähnt, zusätzlich zur PSA-Kinetik die Latenzzeit bis zum biochemischen Rezidiv berücksichtigt werden. Beträgt diese < 2 Jahre, kann sie ebenfalls als Risikofaktor für eine systemische Erkrankung betrachtet werden [10].

Klinische Parameter wie pT-Status (pT3b, pN1, Gleason-Score > 7) wer-

den ebenfalls als Risikofaktoren für eine systemische Erkrankung diskutiert, wobei die Resektatränder keinen Einfluss zu haben scheinen [11].

Konkret also: Ist die PSA-DT kurz, die PSA-Velocity hoch und tritt das Phänomen innerhalb von 2 Jahren nach radikaler Prostatektomie auf und besteht darüber hinaus ein „High-risk“-Karzinom (Gleason-Score ≥ 8 , präoperativer PSA-Wert ≥ 20 ng/ml), sind Metastasen sehr wahrscheinlich, sodass eine antiandrogene Hormontherapie in Betracht gezogen werden sollte.

Beobachtet man hingegen einen langsamen PSA-Anstieg (tiefe PSA-Velocity $< 0,75$ ng/ml/Jahr und eine hohe PSA-DT > 6 Monate), welcher später als 2 Jahre nach Operation auftritt, und hat der Patient ein „Low-risk“-Karzinom (Gleason-Score ≤ 6 , präoperativer PSA-Wert ≤ 10 ng/ml), dann liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv vor. Dieses sollte ohne histologischen Nachweis möglichst früh einer Salvage-Radiotherapie zugeführt werden, um die Chance auf Heilung zu erhalten.

■ „Watchful Waiting“

Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv nach kurativer Therapie, welche aufgrund der gesundheitlichen Gesamtsituation sowie einer Lebenserwartung von < 10 Jahren von einer kurativen Salvagetherapie kaum profitieren würden oder diese ablehnen, kann eine abwartende Haltung im Sinne einer „Watchful-Waiting“-Strategie eingenommen werden. Auf eine Kuration wird bei dieser Patientenpopulation absichtlich verzichtet und eine weitere Therapie (meist antiandrogene Hormontherapie) in palliativer Intention beim Auftreten von Symptomen begonnen.

■ Zusammenfassung

Die postoperative Nachsorge nach radikaler Prostatektomie beim Prostatakarzinom ist wichtig, da bis zu 50 % der Patienten im weiteren Verlauf ein Rezidiv bilden. Eine Risikostratifizierung für ein Rezidiv durch lokale oder systemische Tumorausbreitung kann mithilfe der Partin-Tabellen durchgeführt werden. Im Gegensatz dazu kann mit den

Kattan-Nomogrammen die posttherapeutische Progressionswahrscheinlichkeit bestimmt werden.

Die uroonkologische Nachsorge besteht neben der regelmäßigen klinischen Beurteilung aus PSA-Wertbestimmung sowie Rektalpalpationen. Dabei sollten die Kontrollintervalle den Patienten- und Tumorcharakteristika flexibel angepasst werden. Das Ziel ist es, ein Lokalrezidiv möglichst früh zu erkennen, damit der Patient von einer kurativen Salvage-Radiotherapie profitieren kann.

Die Differenzialdiagnose zwischen Lokalrezidiv und systemischem Rezidiv ist entscheidend für die weitere Therapie und bedarf klinischer Erfahrung, da in der Frühphase bildgebende Untersuchungen wenig hilfreich sind und eine Biopsie eine geringe Sensitivität von 50 % aufweist.

Präoperative Risikofaktoren für eine metastasierte Erkrankung sind ein hoher präoperativer PSA-Wert ($PSA > 20 \text{ ng/ml}$), „High-grade“-Tumoren (Gleason-Score ≥ 8), bildgebend mögliche Samenblaseninfiltration (cT3b) sowie verdächtige Lymphknoten (cN1).

Postoperativ ist eine PSA-Persistenz bei tumornegativen Resektaträndern oder bei beginnendem biochemischem Rezidiv innerhalb der ersten 2 postoperativen Jahre, bei hoher PSA-Velocity ($> 0,75 \text{ ng/ml/Jahr}$), kurzer PSA-DT ($< 6 \text{ Monate}$) sowie „High-grade“-Tumor (Gleason-Score ≥ 8) suggestiv für eine systemische Erkrankung.

Ob jedoch und wann eine weitere Behandlung oder allenfalls eine abwartende Strategie im Sinne eines „Watchful Waiting“ empfohlen werden sollte, wird in Zentren in der Regel am interdisziplinären Tumorboard mit Onkologen und Radioonkologen besprochen.

Literatur:

1. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, et al. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 166–73.
2. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, et al. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the CaPSURE database. *J Urol* 1998; 190: 1398–404.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 467–79.
4. Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995; 154: 2128–31.

5. Leibmann BD, Dilliougugli O, Wheeler TM, et al. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995; 76: 2530–4.
6. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1076–83.
7. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 and 2011. *BJU Int* 2013; 111: 22–9.
8. Svatek RS, Shulman M, Choudhary PK, et al. Critical analysis of prostate specific antigen doubling time calculation methodology. *Cancer* 2006; 106: 1047–53.
9. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1765–71.
10. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011; 59: 893–9.
11. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–7.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jure Tornic
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU-Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: jure.tornic@ksw.ch

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Urologie und Urogynäkologie betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

– **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

– **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

– **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Breuer G. Therapie der IPP – Ist das Messer besser? J Urol Urogynäkol 2009; 16 (4): 10–3.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

– **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.

– **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

– **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

– **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

– **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

– **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/urologie

ZYTIGA®



Zytiga®
Zeit ist Leben¹

DIE THERAPIEOPTION IM mCRPC

Versagen der
Androgen
Deprivations
Therapie



Chemo-
therapie

- in Kombination mit LHRH-Agonisten und Prednison/Prednisolon
- bei asymptomatischen oder leicht symptomatischen Patienten
- mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC)
- ohne viszerale Metastasen und ohne Lebermetastasen
- nach ADT-Versagen
- wenn eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist²

Referenzen:

1. de Bono JS et al., N Engl J Med 2011; 364: p1995-2005
2. Ryan CJ et al., NEJM 2013;368:138-148

Gekürzte Fachinformation Zytiga®

Zytiga® Abirateronacetat 250 mg Tablette, corresp. 223 mg Abirateron **I:** In Kombination mit LHRH Agonisten u. Prednison od. Prednisolon bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasierendem Prostatakarzinom bei Progredienz nach Behandlung mit Docetaxel. In Kombination mit LHRH Agonisten und Prednison oder Prednisolon bei asymptomatischen oder leicht symptomatischen Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne viszerale Metastasen und ohne Lebermetastasen, nach Versagen einer Androgenrezeptorblockade, wenn eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. **D:** 1 g (4 Tabletten à 250 mg) pro Tag kombiniert

mit 10 mg Prednison oder Prednisolon; darf nicht mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (frühestens 2 Std. nach einer Mahlzeit; nach Einnahme mind. 1 Std. keine Nahrungsmittel). Keine Indikation für Pat. <18 J. u. Frauen. **KI:** Überempfindlichkeit auf Wirkstoff od. einen der Hilfsstoffe; Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III und IV. Schwere Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Class C). **VM:** Vorsicht b. moderater od. schwerer Einschränkung der Leberfunktion, kardiovaskulärer Erkrankung, Hypertonie, Hypokaliämie u. Flüssigkeitsretention infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses. Kontrolle/Überwachung von Körperfunktionen s. ausführliche Informationen im Kompendium. Verringerung d. Knochendichte. An-

wendung mit Chemotherapie **UAW:** Sehr häufig: Peripheres Ödem, Hypokaliämie, Hypertonie, Infektion der Harnwege. Häufig: Herzversagen, Angina pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Erhöhte ALT, AST, Bilirubin, Hämaturie, Dyspepsie, Hypertriglyceridämie, Frakturen (alle ausser pathologische Frakturen). Selten: allerg. Alveolitis. **IA:** Nahrungsmittel, Dextromethorphan; Medikamente, die durch CYP2D6 metabolisiert werden. **Packungen:** Zytiga Tabletten 250 mg 120. **Kassenzulässig (L).** **Abgabekat.:** B. Ausführliche Informationen: www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (109064) PHCH/ZYT/0513/0005(1)

Janssen-Cilag AG

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**