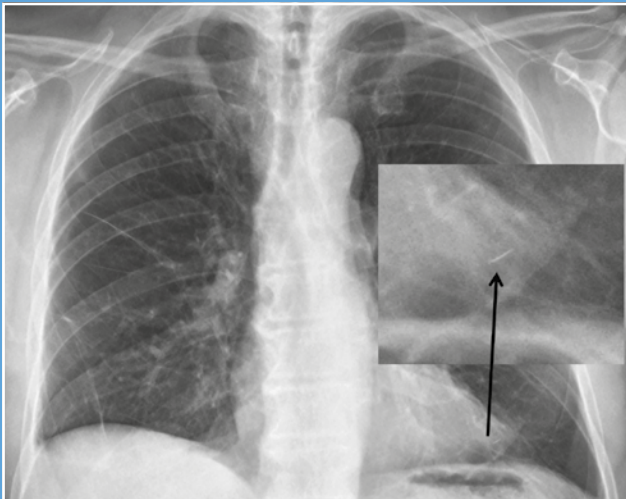


Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis



Späte Seed-Migration nach LDR-Brachytherapie der Prostata mit I¹²⁵-Permanentimplantaten

P. Maletzki, P. Markart, D. Engeler, J. Schiefer,
L. Plasswilm, H.-P. Schmid, C. Schwab

(Neo-) Adjuvante endokrine Therapie des lokoregionär begrenzten Prostatakarzinoms

L. Plasswilm, H.-P. Schmid, C. Schwab, P. M. Putora

RUBRIKEN

Kongressbericht

Arzt und Recht

Pharma-News

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P.b.b. 02Z031116M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Ab 1. Sept. auch
prä-Chemo erstattet
in der gelben Box



XTANDI®
- vor Chemotherapie.
Damit das Leben so
weitergeht wie gewohnt.

EINFACH LEBEN

Bedeutende klinische Vorteile für mCRPC Patienten:

- 81 % geringeres Risiko einer Progression oder des Todes¹
- 23 % geringeres Sterberisiko²
- 17 Monate mediane Verzögerung bis zum Beginn einer Chemotherapie gegenüber der Kontrollgruppe¹

Längere Lebensqualität

Mit XTANDI® konnte die Lebensqualität doppelt so lange erhalten werden wie unter der Kontrollgruppe¹

Gute Verträglichkeit und einfache Dosierung
ohne spezielles Monitoring^{1,2}

Xtandi™
enzalutamide

Treat what really matters in mCRPC

1. Bezeichnung des Arzneimittels: Xtandi 40 mg Weichkapseln **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Weichkapsel enthält 40 mg Enzalutamid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Weichkapsel enthält 52,4mg Sorbitol. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselhülle: Macrogolglycerolcaprylocaprate 400, Butylhydroxytoluol (E 321); Kapselhülle: Gelatine, Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Sorbitol, Sorbitan), Glycerol, Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser; Drucktinte: Eisen(II,III)-oxid (E 172), Poly(phthalsäure-co-vinylacetat) **3. Anwendungsgebiete:** Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, und zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. **4. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können **5. Pharmakotherapeutische Gruppe:** noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen **6. Inhaber der Zulassung:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande **7. Vertrieb in Österreich:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com **8. Stand der Information:** 05/2015 **9. Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht:** rezeptpflichtig

„Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“

Literaturnachweis: 1. Beer TM et al. N Eng J Med. 371(5): 424-433 (2014). 2. XTANDI Fachinformation, Stand 05/2015.

Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, **Tel:** +43 1 877 26 68, **E-Mail:** office.at@astellas.com

XTAAD004AUG15

Inhalt

REVIEWARTIKEL

- Späte Seed-Migration nach LDR-Brachytherapie der Prostata mit ^{125}I -Permanentimplantaten** 4

P. Maletzki, P. Markart, D. Engeler, J. Schiefer, L. Plasswilm, H.-P. Schmid, C. Schwab

- (Neo-) Adjuvante endokrine Therapie des lokoregionär begrenzten Prostatakarzinoms** 10

L. Plasswilm, H.-P. Schmid, C. Schwab, P. M. Putora

RUBRIKEN

- Kongressbericht**
Sequenztherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom 16

H. Leitner

- Arzt und Recht**
Telemedizin 19

M. Ploier

- Pharma-News** 22

- Impressum** 25

Titelbild: Pulmonale Seed-Migration – Röntgen-Thorax 6 Wochen nach Seed-Implantation. Aus P. Maletzki et al., Abb. 2, 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

Späte Seed-Migration nach LDR-Brachytherapie der Prostata mit I¹²⁵-Permanentimplantaten

P. Maletzki¹, P. Markart¹, D. Engeler¹, J. Schiefer², L. Plasswilm², H.-P. Schmid¹, C. Schwab¹

Kurzfassung: *Hintergrund:* Nach einer „Low-dose-rate“- (LDR) Brachytherapie der Prostata kommt es häufig zu einer Seed-Migration. Trotz mehrerer Arbeiten über eine Seed-Migration in der frühen postoperativen Phase nach Seed-Implantation gibt es bisher nur wenige Daten über eine Seed-Migration mehrere Jahre nach erfolgreicher Intervention. Unser Ziel war eine Datenerhebung zur Inzidenz, Lokalisation, Symptomatik und therapeutischen Konsequenz einer späten Seed-Migration > 3 Jahre nach Seed-Implantation.

Methoden: Wir untersuchten retrospektiv 63 unselektierte Patienten, die mittels transrektaler, Ultraschall-gesteuerter, transperinealer interstitieller LDR-Brachytherapie der Prostata zwischen 2001 und 2010 behandelt wurden. Es wurden hierbei verknüpfte („stranded“) Seeds verwendet. Am ersten Tag nach der Intervention erfolgte eine Symphysenzielaufnahme und 6 Wochen postoperativ eine erneute Symphysenzielaufnahme in Kombination mit einem CT/MRI des Beckens mit Bildfusionstechnik zur dosimetrischen Untersuchung. Die radiologische Spätkontrolle wurde mehr als 3 Jahre postoperativ mittels einer Symphysenzielaufnahme und eines Thorax-Röntgens durchgeführt.

Ergebnisse: Mehr als 3 Jahre nach Brachytherapie zeigten 36 der 63 Patienten (57 %) einen Seed-Verlust. Die Anzahl fehlender Seeds lag zwischen 1 und 9. Neben einer frühen Seed-Mi-

gration zeigte sich eine späte Seed-Migration bei 2 der 36 Patienten (6 %) mit Migration in die Lunge, Leber und das kleine Becken. Alle Spätmigrationen waren asymptomatisch und ohne therapeutische Konsequenz.

Diskussion: Neben häufig auftretenden Seed-Verlusten scheint eine Seed-Migration mehrere Jahre nach erfolgter Implantation eine seltene Erscheinung zu sein. Langzeitkontrollen mit ergänzenden radiologischen Nachuntersuchungen könnten dennoch hilfreich zur Dokumentation einer relevanten Seed-Migration sein.

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom, Brachytherapie, I¹²⁵, Seed-Migration

Abstract: Late Seed Migration After LDR Brachytherapy of the Prostate with I¹²⁵ Permanent Implants. *Background:* After low-dose rate (LDR) brachytherapy of the prostate, seed migration is a common finding. Despite many reports about seed migration in the early period after implantation, there is only few data about late seed migration several years postinterventionally. Our aim was to collect data about incidence, localization, symptomatology, and therapeutic consequence of late seed migration more than 3 years after seed implantation.

Methods: Retrospectively, we examined the data of 63 unselected patients who had undergone transrectal ultrasound-guided, transperineal interstitial LDR brachytherapy of the prostate with stranded seeds between 2001 and 2010. The first day after implantation, a pelvis X-ray and 6 weeks postoperatively another pelvis X-ray in combination with a CT/MRI scan (image fusion) of the pelvis for dosimetry were conducted. The late radiological follow-up was conducted 3 or more years postoperatively by another pelvis X-ray and chest X-ray.

Results: More than 3 years after brachytherapy, seed loss was found in 36 of 63 patients (57 %). The lack of seeds was between 1 and 9 seeds. Beyond early seed migration, late seed migration was found in 2 of 36 patients (6 %) with migration to the lung, liver, and pelvis. All late seed migrations were asymptomatic and without therapeutic consequence.

Conclusion: Beside a frequent number of seed losses, a seed migration several years after implantation seems to be a rare finding. Nevertheless, long-term follow-up with complementary radiological controls could be helpful for documentation of relevant seed migration. **J Urol Urogynäkol 2015; 22 (3): 4–9.**

Key words: prostate cancer, brachytherapy, I¹²⁵, seed migration

■ Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist der häufigste bösartige Tumor der industrialisierten Welt und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern. Die „Low-dose-rate“- (LDR) Brachytherapie stellt neben der radikalen Prostatektomie und der externen Radiotherapie ein etabliertes Behandlungsverfahren für das lokalisierte Prostatakarzinom im Frühstadium dar [1]. Die biochemische Tumorkontrolle wird bei allen 3 Therapieverfahren als nahezu identisch beschrieben [2]. Das PCa wird abhängig von PSA-Wert, Gleason-Score und klinischem lokalem Tumorstadium als Niedrigrisiko-, Intermediärrisiko- oder Hochrisiko-PCa klassifiziert. Bei Niedrigrisiko-Karzinomen (PSA < 10 µg/l, Gleason-Score ≤ 6, T1–T2a) wird die Brachytherapie als Monotherapie empfohlen. Bei intermediärem Risiko (PSA 10–20 µg/l, Gleason-Score 7, T2b–c) sollte eine Kombination mit einer externen Radiotherapie oder einer Androgendeprivationsbehandlung erfolgen [3].

Die transrektale Ultraschall-gesteuerte (TRUS) Brachytherapie ist ein kurzstationäres Behandlungsverfahren, das mit einer

schnellen Rekonvaleszenz, raschen Rückkehr zur alltäglichen Aktivität und relativ geringen Morbidität vergesellschaftet ist [3, 4]. Verschiedene Ansätze zur Seed-Applikation sehen die Verwendung von losen („loose“) oder verknüpften („stranded“) Seeds vor. Trotz Berichten einer niedrigeren Rate von Seed-Migrationen und einer leichten Verbesserung der dosimetrischen Parameter mit verknüpften Seeds gibt die American Brachytherapy Society keine eindeutige Empfehlung zur Verwendung einer bestimmten Technik zur Seed-Applikation [5, 6]. Die Dosisabgabe der Seeds findet innerhalb der ersten Wochen nach Seed-Implantation statt. Die radioaktive Halbwertszeit von I¹²⁵ ist 60 Tage. Daher wird empfohlen, die CT/MRI-basierten dosimetrischen Untersuchungen inklusive Lagekontrolle der Seeds innerhalb der ersten 60 Tage nach Seed-Implantation durchzuführen [3].

Seed-Migrationen kommen nach Brachytherapie der Prostata häufig vor. Es wird eine Inzidenz von 0,7–55 % der Patienten berichtet, wobei die häufigste Lokalisation die Lunge darstellt [7]. Eine Seed-Migration kann prinzipiell zur Schädigung weiterer Organe führen, worauf Berichte einer symptomatischen Seed-Embolisation in die Lunge mit folgender radiogener Pneumonitis oder einer Embolisation in die Niere mit resultierendem Niereninfarkt hinweisen [8].

Es existieren mehrere Berichte über Seed-Migrationen in der frühen postoperativen Phase, insbesondere über pulmonale

Eingelangt am 4. März 2015; angenommen nach Revision am 28. April 2015

Aus der ¹Klinik für Urologie und der ²Klinik für Radioonkologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Philipp Maletzki, Klinik für Urologie, Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen, Rorschacher Strasse 95; E-Mail: philipp.maletzki@kssg.ch

Seed-Embolisationen [9–12]. Einzelne Berichte beschreiben auch frühe Seed-Migrationen in das Abdomen, Becken, die Koronararterien, den rechten Ventrikel oder die linke Testikularvene [13–16]. Es gibt bisher jedoch nur wenige Daten über eine späte Seed-Migration mehrere Jahre nach erfolgter Seed-Implantation [17].

Unsere Studie dient der Datenerhebung von späten Seed-Migrationen ≥ 3 Jahre nach LDR-Brachytherapie der Prostata in Bezug auf Inzidenz, Lokalisation, Symptomatik und therapeutische Konsequenz der Seed-Migration.

■ Methoden

Patientenauswahl

Der Patienteneinschluss erfolgte retrospektiv aus unserer prospektiv angelegten Datenbank an Patienten, die aufgrund eines Niedrig- bzw. Intermediärrisiko-Prostatakarzinoms mittels einer Ultraschall-gesteuerten, transperinealen, interstitiellen LDR-Brachytherapie mit I^{125} -Permanentimplantaten zwischen 2001 und 2010 in unserer Klinik behandelt wurden. In die radiologische Spätkontrolle mehrere Jahre postoperativ mussten die Studienpatienten separat einwilligen.

Seed-Implantation

Die gemeinsame Planungsphase erfolgte interdisziplinär durch die Kliniken für Urologie, Radioonkologie und Medizinphysik. Initial erfolgte eine sonographisch gesteuerte Volumetrie der Prostata, welche die computergestützte Kalkulation

on der Seed-Position und -Anzahl erlaubte. Die Implantation erfolgte durch eine intraoperativ geplante, Template-gesteuerte, transperineale interstitielle Brachytherapie mit I^{125} -Permanentimplantaten. Bei allen Patienten wurden durchweg „stranded“ Seeds mit einer totalen Herddosis von 145 Gy benutzt. Diese Seeds wurden unter Zuhilfenahme des Templates Ultraschall-gesteuert mit biplanem Bildmodus implantiert. Die longitudinale Platzierung der Seeds wurde röntgenologisch sichergestellt. War es anhand der Dosisberechnung notwendig, so wurden einzelne Strands auch extrakapsulär platziert, um eine ausreichende Herddosis zu erreichen.

Radiologische Nachkontrollen

Die erste radiologische Kontrolle erfolgte am ersten postoperativen Tag mittels einer Symphysenzielaufnahme. Für die Postimplantationsdosimetrie wurden 6 Wochen nach Implantation eine erneute Symphysenzielaufnahme sowie eine Computer- und Magnetresonanztomographie des Beckens durchgeführt, wobei unter Zuhilfenahme der Bildfusionstechnik die Dosisverteilung berechnet wurde.

Der Zeitpunkt der radiologischen Spätkontrolle wurde als mindestens 3 Jahre postoperativ definiert. Hierbei erfolgten eine erneute Symphysenzielaufnahme und ein Thorax-Röntgen im posterior-anterioren sowie lateralen Strahlengang.

Seed-Migration

Als Seed-Migration wurde definiert, wenn mittels postoperativem Röntgen ein oder mehrere Seeds außerhalb des prosta-

Gepan[®] instill

Effektiver GAG-Ersatz

Gepan[®] instill – Die GAG-Ersatztherapie

- Schnelle Symptomverbesserung¹
- Einfache Anwendung
- Langjährige Therapieerfahrung



For a colourful life

www.gepan-instill.at

POHL BOSKAMP

Gepan[®] instill: 40 ml sterile Natrium-Chondroitinsulfat-Lösung (0,2 %) zur Instillation in die Blase. Medizinprodukt zum vorübergehenden Ersatz der Glykosaminoglykan-Schicht. Zu Wirkungen und unerwünschten Wirkungen Gebrauchsanweisung genau beachten oder den Rat eines Arztes oder Apothekers einholen. G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, 25551 Hohenlockstedt, Deutschland

¹ Nordling J & van Ophoven A; Arzneimittelforsch/DrugRes 2008; 58: 328-335

Tabelle 1: Patientencharakteristika.

Parameter	n = 63
Alter, Median (Spannweite)	62 (49–73)
Prostatavolumen in ml, Median (Spannweite)	40 (22–64)
PSA in µg/l, Median (Spannweite)	6,61 (0,07–54,0) ^a
PCa-Stadium T1c/T2a/T2b/T2c	42/16/4/1
Gleason-Score 4/5/6/7	2/5/52/2 ^b

^a Beinhaltet PSA-Werte nach Down-Sizing des Prostatavolumens mit LHRH-Analoga
^b Gleason-Score bei 2 Patienten nicht bestimmbar aufgrund zu geringer Gewebemenge

tischen Seed-Verbands lagen und in einem anderen anatomischen Areal nachweisbar waren. Als Seed-Verlust ohne Lokalisationsnachweis definierten wir, wenn sich die absolute Zahl an lokal detektierten Seeds von der Anzahl der ursprünglich implantierten Seeds unterschied.

■ Ergebnisse

Wir konnten 63 unselektierte Patienten von insgesamt 220 Patienten in unsere Studie einschließen, die zwischen 2001 und 2010 mittels einer LDR-Brachytherapie therapiert wurden und in die zusätzliche radiologische Verlaufsdokumentation nach ≥ 3 Jahren einwilligten. Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristika.

Der Mittelwert sowohl der implantierten als auch der verbleibenden Seeds während der postoperativen Verlaufskontrollen nach 1 Tag, 6 Wochen und ≥ 3 Jahre nach Implantation ist in Tabelle 2 dargestellt.

Frühe Seed-Migration

Bei 14 der 63 Patienten (22 %) zeigte sich ein Seed-Verlust am ersten postoperativen Tag (Abb. 1). Zehn Patienten zeigten einen Verlust von 1 Seed, 3 Patienten von 2 Seeds. Ein Patient wies einen Verlust von 3 Seeds am ersten postoperativen Tag

Tabelle 2: Seed-Anzahl – Implantation und Nachkontrollen.

Seed-Dokumentation	Seeds (n)
Implantation, Median (Spannweite)	52 (39–76)
1 p.o. Tag, Median (Spannweite)	52 (39–76)
6 Wochen p.o., Median (Spannweite)	52 (35–76)
≥ 3 Jahre p.o., Median (Spannweite)	51 (35–74)

p.o.: postoperativ.

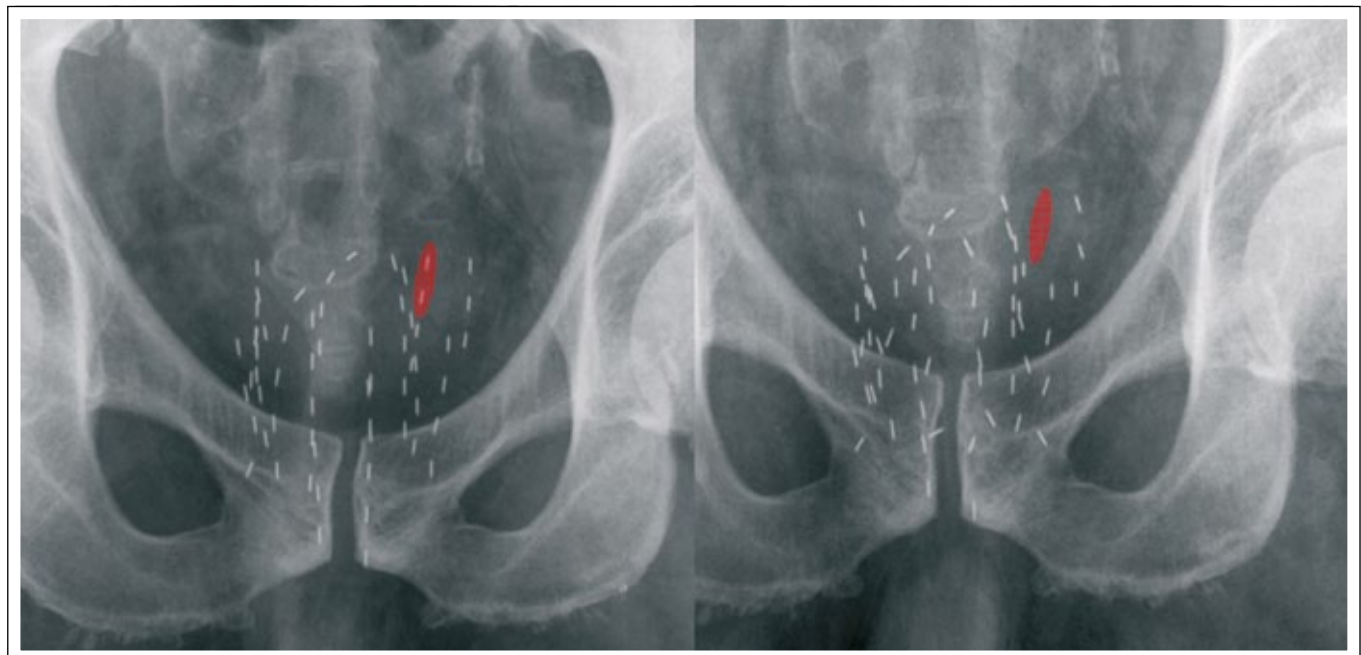
auf, sodass aufgrund einer zu geringen lokalen Herddosis eine Nachspickung erforderlich war [18].

Nach 6 Wochen kam es bei insgesamt 17 aller 63 Patienten (27 %) zu einem Seed-Verlust. Acht Patienten zeigten einen Verlust von 1 Seed, bei 8 weiteren lag ein Verlust von jeweils mindestens 3 Seeds vor. Ein einzelner Patient zeigte einen Verlust von 8 Seeds nach 6 Wochen. Bei einem dieser Patienten konnte eine pulmonale Seed-Migration eines singulären Seeds nachgewiesen werden (Abb. 2).

Seed-Migration mehrere Jahre nach Implantation

Die radiologische Nachkontrolle mindestens 3 Jahre nach erfolgter Implantation fand im Mittel nach 59 Monaten statt (Spannweite 35–100 Monate). Ein Seed-Verlust konnte bei 19 der 63 Patienten (30 %) dokumentiert werden. Fünf Patienten zeigten einen Seed-Verlust von 1 Seed, die übrigen einen Verlust von mindestens 2 Seeds. Mehr als 3 Jahre postoperativ zeigte sich eine weitere pulmonale Seed-Migration von 1 Seed eines einzelnen Patienten, begleitet von einer hepatischen Migration von 2 Seeds des gleichen Patienten. Bei einem anderen Patienten konnte eine Seed-Migration eines einzelnen Seeds ins kleine Becken nachgewiesen werden.

Zusammenfassend zeigten 36 aller 63 Patienten (57 %) einen Seed-Verlust. Die Anzahl fehlender Seeds lag zwischen 1 und 9. Weiterhin konnte eine Seed-Migration von insgesamt 5

**Abbildung 1:** Seed-Verlust – Verlust von 2 Seeds in der Nachsorge.

Seeds bei 3 Patienten dokumentiert werden. Die Inzidenz einer frühen Seed-Migration in den ersten 6 Wochen postoperativ lag bei 3 % in unserer Population. Wir konnten jedoch ebenso eine Rate von 6 % an späten Seed-Migrationen nach dieser Zeit nachweisen. Die Anzahl implantierter Seeds und das Prostatavolumen zeigten eine leichte positive Korrelation in Bezug auf einen Seed-Verlust (Abb. 3, 4).

Alle Seed-Migrationen waren asymptomatisch. Zwei der 63 Patienten zeigten ein biochemisches Tumorrezidiv. Einer dieser Patienten zeigte keinen Seed-Verlust, der andere einen Verlust von 5 Seeds nach 6 Wochen.

Diskussion

Nach einer LDR-Brachytherapie der Prostata kommt es häufig zu Seed-Verlusten und -Migrationen. Die wahrscheinlichste Ursache ist die anatomische Lage der Prostata mit ihren umgebenden periprostatistischen lateralen und anterioren Venenplexus sowie die Nachbarschaft zur Harnblase, über die dislozierte Seeds ausgeschieden werden können. Die Migration stellt wahrscheinlich die Folge einer Seed-Verlagerung in die Gefäße der umgebenden Plexus dar [19].

Um Seed-Verluste und -Migrationen zu vermeiden, werden verknüpfte, so genannte „stranded“ Seeds eingesetzt. Reed et al. konnten eine Senkung der Inzidenz von Seed-Migrationen von 47 % bei Verwendung loser Seeds auf 23 % bei Verwendung von „stranded“ Seeds nachweisen [5]. Weiterhin verbesserten sich die dosimetrischen Parameter beim Einsatz von „stranded“ Seeds [20]. Auf der Suche nach neuen Tech-

niken zur Vermeidung einer Seed-Migration existieren einige Ansätze mit ummantelten Seeds. Eine randomisierte Studie von 45 Patienten zeigte einen signifikanten Verankerungseffekt der ummantelten Seeds bezüglich einer Seed-Migration im Vergleich zur Anwendung von losen Seeds [21].

In einer Studie von Myazawa et al. konnte eine Seed-Migration in die Lunge, Leber, Niere, das Becken, Herz, Mediastinum, Sakrum und den Leistenkanal zwischen dem ersten postoperativen Tag und 12 Monate nach Implantation nachgewiesen werden. Eine Reduktion der an die Prostata abgegebenen Strahlendosis oder unerwünschte Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden. Die Anzahl der Applikatornadeln war ein statistisch signifikanter Faktor bezüglich ei-

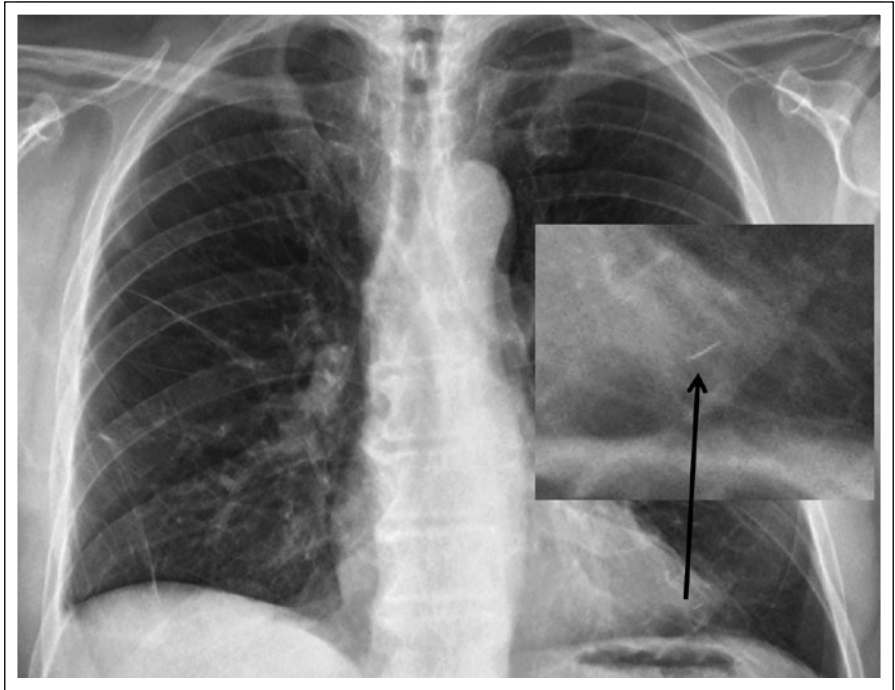


Abbildung 2: Pulmonale Seed-Migration – Röntgen-Thorax 6 Wochen nach Seed-Implantation.

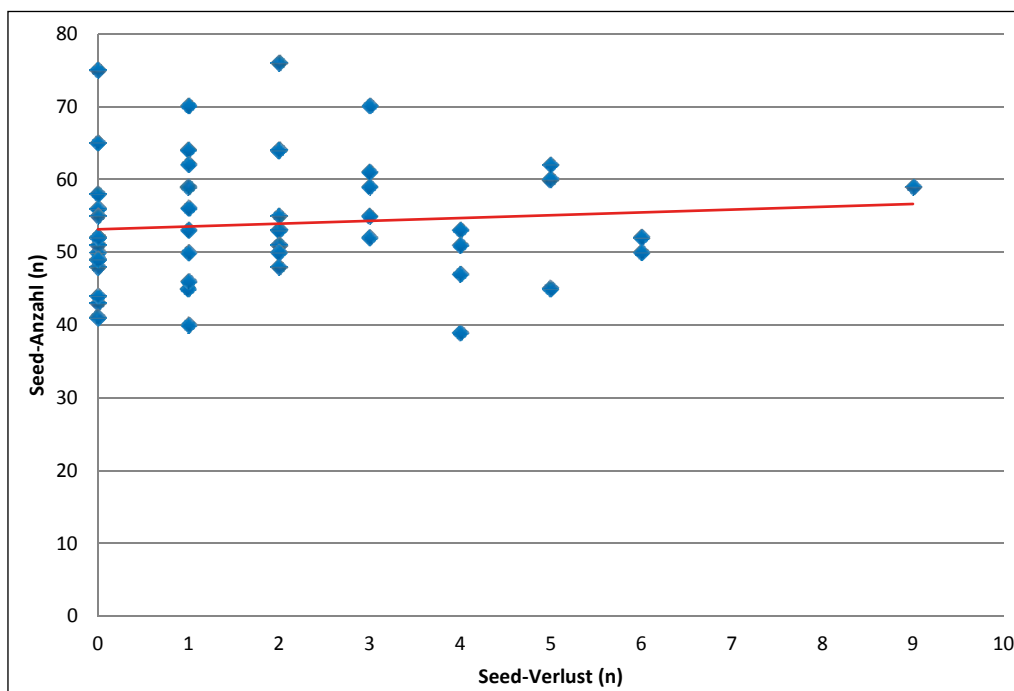
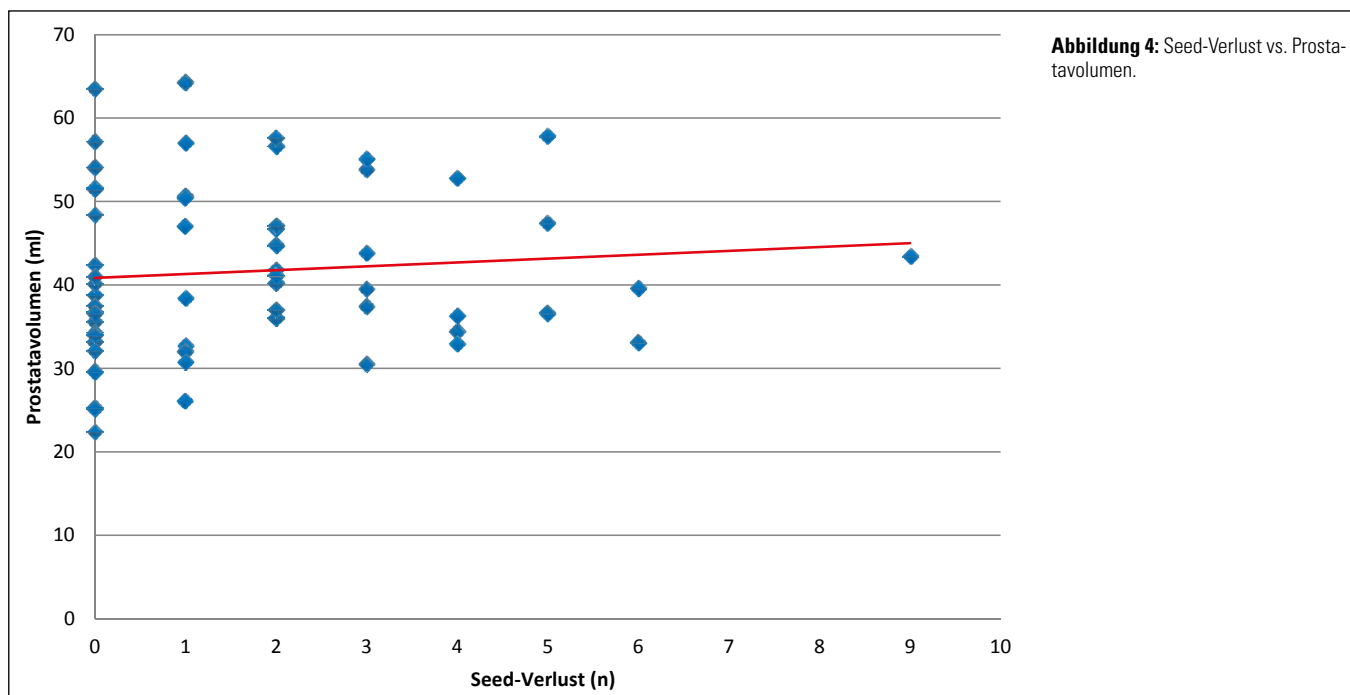


Abbildung 3: Seed-Verlust vs. Anzahl implantierter Seeds.



ner Seed-Migration [22, 23]. Weiterhin ist die Seed-Migration signifikant assoziiert mit einer großvolumigen Prostata-drüse, der Anzahl implantierter Seeds und dem Vorliegen eines zu engen Schambeinbogens [23, 24]. Auch eine kapsel-nahe oder extrakapsuläre Seed-Implantation erhöht das Risiko einer Seed-Migration [10, 24]. Einen weiteren Risikofaktor stellt die Erfahrung des behandelnden Urologen dar. Durch Tauskky et al. wurde eine signifikante Lernkurve beschrieben, wodurch die initiale Seed-Migration nach Durchführung mehrerer hundert Implantationen von 48 % auf 9 % reduziert werden konnte [24].

In unserer Studie konnten wir ein häufiges Vorkommen von späten Seed-Verlusten ohne Lokalisationsnachweis und wenige Fälle einer späten Seed-Migration in Lunge, Leber und Becken aufzeigen. Unseres Wissens gibt es bislang nur wenige Einzelfalldaten einer solch langfristigen Nachkontrolle nach LDR-Brachytherapie der Prostata [17]. Ein limitierender Faktor unserer retrospektiven Studie ist die Unmöglichkeit, den exakten Zeitpunkt der Seed-Verluste und -Migrationen zu bestimmen. Somit ist es möglich, dass einige der späten Seed-Migrationen bereits wenige Monate nach Implantation erfolgten, zu deren Zeitpunkt keine Dokumentation durchgeführt wurde.

Aufgrund des retrospektiven Ansatzes unserer Studie wären intensivere radiologische Verlaufskontrollen mittels beispielsweise Röntgen oder Computertomographie des Abdomens zur langfristigen Nachsorge nötig gewesen, um detailliertere Informationen über dislozierte Seeds zu erhalten. Es ist vorstellbar, dass eine häufigere Zahl an Seed-Migrationen hierdurch hätte dokumentiert werden können.

Aufgrund der radiologisch sehr guten Bildqualität in unserer Studienpopulation sehen wir – trotz etwaiger projektionsbedingter und anatomischer Veränderungen der Prostata nach Seed-Implantation – eine hierdurch bedingte Abweichung der Seed-Anzahl im Rahmen der Nachkontrollen als unwahrscheinlich an.

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich alle Patienten asymptomatisch bezüglich einer Seed-Migration. In Bezug auf unsere Studienpopulation können wir ernsthafte Nebenwirkungen einer Seed-Migration, selbst mehrere Jahre nach Implantation, ausschließen. Dies entspricht den Daten vieler anderer Berichte von überwiegend asymptomatischen Migrationen in den ersten postoperativen Monaten. Dennoch kann es nützlich sein, eine Seed-Migration zu dokumentieren, um mögliche Nebenwirkungen oder Komplikationen durch dislozierte Seeds aufzudecken.

Gemäß anderen Studien scheint eine Seed-Migration keinen signifikanten Einfluss auf die Postimplantationsdosimetrie auszuüben. Trotz Verlust oder Migration mehrerer Seeds wird angenommen, dass die Dosishomogenität und die absolute, auf die Prostata applizierte Strahlendosis hierdurch meistens nicht beeinflusst werden [19].

Zusammenfassend konnte in unserer Studie eine Seed-Migration mehrere Jahre nach Brachytherapie der Prostata nachgewiesen werden. Alle Patienten waren asymptomatisch bezüglich der Seed-Migration und es resultierte hieraus keine therapeutische Konsequenz.

■ Relevanz für die Praxis

- Die LDR-Brachytherapie ist eine etablierte Therapieoption bei lokalisiertem Niedrig- oder Intermediärrisiko-Prostatakarzinom.
- Das Langzeitüberleben der LDR-Brachytherapie ist mit demjenigen der radikalen Prostatektomie oder externen Radiotherapie vergleichbar.
- Radiologische Verlaufskontrollen innerhalb von 60 Tagen sind zur dosimetrischen Untersuchung zwingend notwendig.
- Frühe oder späte Seed-Migrationen kommen vor, sind aber meist asymptomatisch und ohne therapeutische Konsequenz.

peutische Konsequenz. Aufgrund der Möglichkeit, ernsthafte Komplikationen – wenn auch selten – nach einer Seed-Migration zu entwickeln, könnten langfristige Verlaufskontrollen über mehrere Jahre mit regelmäßiger Dokumentation der Seed-Lokalisation nützlich sein.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer V.3.2010 [gesehen: 16.07.2011].
2. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 1562–6.
3. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012; 11: 6–19.
4. Wyler SF, Engeler DS, Seelentag W, et al. Health-related quality of life after radical prostatectomy and low-dose rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Urol Int* 2009; 82: 17–23.
5. Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, et al. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007; 6: 129–34.
6. Heysek RV, Gwede CK, Torres-Roca J, et al. A dosimetric analysis of unstranded seeds ver-

sus customized stranded seeds in transperineal interstitial permanent prostate seed brachytherapy. *Brachytherapy* 2006; 5: 244–50.

7. Nakano M, Uno H, Gotoh T, et al. Migration of prostate brachytherapy seeds to the vertebral venous plexus. *Brachytherapy* 2006; 5: 127–30.
8. Miura N, Kusuhara Y, Takechi S, et al. Radiation pneumonitis caused by a migrated brachytherapy seed lodged in the lung. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 623–5.

9. Al-Qaisieh B, Carey B, Ash D, et al. The use of linked seeds eliminates lung embolization following permanent seed implantation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 397–9.
10. Chauveinc L, Osseili A, Flam T, et al. Iodine 125 seed migration after prostate brachytherapy: a study of 170 patients. *Cancer Radiother* 2004; 8: 211–6.
11. Eshleman JS, Davis BJ, Pisansky TM, et al. Radioactive seed migration to the chest after transperineal interstitial prostate brachytherapy: extraprostatic seed placement corre-

lates with migration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 419–25.

12. Stone NN, Stock RG. Reduction of pulmonary migration of permanent interstitial sources in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology* 2005; 66: 119–23.
13. Davis BJ, Bresnahan JF, Stafford SL, et al. Prostate brachytherapy seed migration to a coronary artery found during angiography. *J Urol* 2002; 168: 1103.
14. Davis BJ, Pfeifer EA, Wilson TM, et al. Prostate brachytherapy seed migration to the right ventricle found at autopsy following acute cardiac dysrhythmia. *J Urol* 2000; 164: 1661.
15. Nguyen BD, Egnatios GL. Prostate brachytherapy seed migration to the left testicular vein. *Brachytherapy* 2010; 9: 224–6.
16. Nguyen, BD. Cardiac and hepatic seed implant embolization after prostate brachytherapy. *Urology* 2006; 68: 673.e17–9.
17. Sugawara A, Nakashima J, Shigematsu N, et al. Incidence of seed migration to the chest, abdomen and pelvis after transperineal interstitial prostate brachytherapy with loose (125)I seeds. *Radiat Oncol* 2011; 6: 130.
18. Putora PM, Plasswilm L, Seelentag W, et al. Re-implantation after insufficient primary

125I permanent prostate brachytherapy. *Radiat Oncol* 2013; 8: 194.

19. Tapen EM, Blasko JC, Grimm PD, et al. Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1063–7.
20. Lin K, Lee SP, Cho JS, et al. Improvements in prostate brachytherapy dosimetry due to seed stranding. *Brachytherapy* 2007; 6: 44–8.
21. Bowes D, Gaztanaga M, Araujo C, et al. A randomized trial comparing seed displacement of coated seeds to regular loose seeds at 30 days postimplant. *Brachytherapy* 2013; 12: 362–7.
22. Miyazawa K, Matoba M, Minato H, et al. Seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds: analysis of its incidence and risk factors. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 635–41.
23. Sugawara A, Nakashima J, Kubo A, et al. Prediction of seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds. *Brachytherapy* 2009; 8: 52–6.
24. Taussky D, Moumdjian C, Larouche R, et al. Seed migration in prostate brachytherapy depends on experience and technique. *Brachytherapy* 2012; 11: 452–6.

Dr. med. Philipp Maletzki

Geboren 1982. Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br. 2003–2010. Staatsexamen und Promotion 2010 in Freiburg i. Br. Assistenzarzt für Chirurgie in Basel 2010–2012. Seit 2013 Assistenzarzt für Urologie im Kantonsspital St. Gallen.



Wenn ED und BPH zusammenkommen

2 Indikationen – 1 Tablette

Cialis® 5 mg für ED und BPH.



5 mg
Konstanz-
therapie

(Neo-) Adjuvante endokrine Therapie des lokoregionär begrenzten Prostatakarzinoms

L. Plasswilm¹, H.-P. Schmid², C. Schwab², P. M. Putora¹

Kurzfassung: Das lokoregionär begrenzte, nicht-metastasierte Prostatakarzinom wird, basierend auf prätherapeutischen klinischen Parametern, in 3 verschiedene Risikogruppen stratifiziert: niedrig, intermediär, hoch. Von besonderer klinischer Relevanz ist die Frage, welche Patientengruppen von einer zusätzlich zur kurativ intendierten Primärtherapie applizierten Androgendeprivationstherapie (ADT) profitieren. Zur Frage der neoadjuvanten, simultanen oder adjuvanten ADT oder einer Kombination dieser Vorgehensweisen sowie der Frage nach der optimalen Dauer einer solchen ergänzend zur RT zu erfolgenden Behandlung wurde eine Vielzahl an randomisierten Studien durchgeführt. Gesamthaft begründen diese Studienergebnisse für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, aber nachgewiesenen Risikofaktoren die Indikation einer zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie durchzuführenden neo- und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie. Hierdurch kann eine Verbesserung der Prognose erreicht werden. Bei Patienten mit hohem Risikoprofil soll die zusätzliche ADT für ca. 2 bis maximal 3 Jahre, bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil für 4–6 Monate erfolgen. Bei der Empfehlung zur hormonablativen Therapie müssen aber auch individuelle Aspekte des Patienten berücksichtigt werden (z. B. Komorbidität, Alter,

Lebenserwartung, Wunsch des Patienten). Nicht abschließend geklärt ist bislang die Datenlage zur Frage, in welcher Situation die Indikation zur zusätzlichen RT der regionären Lymphabflusswege besteht. Patienten, die wegen eines Niedrigrisiko-Karzinoms behandelt werden, unabhängig von der Entscheidung zur perkutanen Radiotherapie, zu einer „Low-dose-rate“-Brachytherapie oder einer Operation, benötigen keine begleitende Hormontherapie.

Nach radikaler Prostatektomie wird die Androgenblockade bei pN1, jedoch nicht bei abschließlicher R1-Situation (hier: postoperative Radiotherapie) empfohlen. Bei der postoperativen Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen ADT zurzeit nicht geklärt.

Schlüsselwörter: endokrine Therapie, Prostatakarzinom, adjuvant, Strahlentherapie, radikale Prostatektomie

Abstract: (Neo-) Adjuvant Endocrine Therapy in Localized Prostate Cancer. Localized prostate cancer is classified into 3 risk groups: low, intermediate, and high, based on pre-treatment clinical parameters. The question of who benefits from the addition of androgen deprivation

therapy (ADT) to local treatment is of high clinical relevance. Multiple trials have investigated the impact and duration of neoadjuvant, concurrent, or adjuvant ADT to radiotherapy. Based on these trials, in the presence of risk factors the addition of ADT to radiotherapy can be recommended and improves prognosis. High-risk prostate cancer patients benefit from 2–3 years of ADT, while intermediate-risk patients benefit from 4–6 months of ADT. Every recommendation needs to take into account the patient-specific characteristics, such as comorbidity, age, life expectancy, and patient preference. The value of ADT in addition to radiotherapy of the pelvis (pelvic lymph node irradiation) is currently unclear.

Patients with low-risk prostate cancer do not benefit from the addition of ADT to local treatment (LDR brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy).

After radical prostatectomy, ADT is recommended for patients with pN1 disease. The role of ADT in addition to postoperative radiotherapy is currently unclear. *J Urol Urogynäkol* 2015; **22** (3): 10–5.

Key words: androgen deprivation therapy, prostate cancer, adjuvant, radiotherapy, radical prostatectomy

■ Einleitung

Das lokoregionär begrenzte, nichtmetastasierte Prostatakarzinom wird, basierend auf prätherapeutischen klinischen Parametern, in verschiedene Risikogruppen stratifiziert. Diese Parameter umfassen das prostataspezifische Antigen (PSA) im Serum, das histologische Differenzierungsmuster nach Gleason in der Prostatabiopsie und das klinische T-Stadium primär basierend auf dem rektalen Palpationsbefund und der diagnostischen Bildgebung [1, 2]. Von besonderem klinischem Interesse ist die Frage, welche Patientengruppen von einer zusätzlich zur kurativ intendierten Primärtherapie applizierten hormonablativen (Androgendeprivations- [ADT]) Therapie profitieren. In der Niedrigrisiko-Gruppe ist primär eine alleinige Therapie mittels eines der 3 anerkannten kurativen Verfahren (radikale Prostatektomie, perkutane Radiotherapie, „Low-dose-rate“-Brachytherapie) ausreichend. Abhängig von der gewählten Therapie ist mit zunehmendem Rezidivrisiko eine zusätzliche ADT indiziert. Die Art der hormonablativen Therapie, deren spezifische Wirkmechanismen und mögliche Nebenwirkungen sind nicht Gegenstand dieses Beitrags.

■ Perkutane Radiotherapie: neoadjuvante und adjuvante Konzepte

Mit einer vor und insbesondere auch während und nach der perkutanen Radiotherapie (RT) ergänzend durchgeführten ADT konnte eine bessere Tumorkontrolle und Langzeitprognose für Patienten mit nachgewiesenen Risikofaktoren demonstriert werden.

Strahlenbiologie

Verschiedene strahlenbiologische Untersuchungen zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Frage, ob eine zusätzliche ADT eher neoadjuvant oder adjuvant zur RT erfolgen sollte [3, 4].

Eine auf strahlenbiologischen Überlegungen basierende klinische Phase-II-Studie, in der die Radiotherapie erst bei maximalem Ansprechen auf die ADT (oder spätestens nach 6 Monaten) einsetzte, kam zu ähnlichen Ergebnissen wie klinische Untersuchungen ohne diesen Ansatz [5].

Klinische Studien

Zur Frage der neoadjuvanten, simultanen oder adjuvanten ADT oder einer Kombination dieser Vorgehensweisen sowie der Frage nach der optimalen Dauer einer solchen ergänzend zur RT zu erfolgenden Behandlung ist in den vergangenen etwa 20 Jahren eine Vielzahl an klinischen Studien durchgeführt worden. Zu den relevanten, randomisiert durchgeführten Untersuchungen zählen unter anderem folgende Studien:

Eingelangt am 16. Juli 2015; angenommen am 11. August 2015

Aus der ¹Klinik für Radio-Onkologie und der ²Klinik für Urologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Ludwig Plasswilm, Klinik für Radio-Onkologie, Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen, Rorschacher Strasse 95; E-Mail: ludwig.plasswilm@kssg.ch

RTOG 85-31 [6], RTOG 86-10 [7, 8], RTOG 92-02 [9], RTOG 94-08 [10], RTOG 94-13, RTOG 99-10 [11], EORTC 22863 [12], EORTC 22961 [13], EORTC22991 [14], TROG 96.01 [15], PCS IV [16], DART 01/05 [17]. Versucht man, die Ergebnisse dieser Studien gesamthaft zu interpretieren, so lässt sich folgende Stellungnahme ableiten: Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, aber nachgewiesenen Risikofaktoren sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine neo- und/oder adjuvante hormonablativ Therapie erhalten. Hierdurch kann eine Verbesserung der Prognose erreicht werden. Bei Patienten mit hohem Risikoprofil soll die zusätzliche ADT für ca. 2 bis maximal 3 Jahre, bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil für 4–6 Monate erfolgen [9, 12, 13, 18, 19]. Bei der Empfehlung zur ADT müssen aber auch individuelle Aspekte des Patienten berücksichtigt werden (z. B. Komorbidität, Alter, Lebenserwartung, Wunsch des Patienten) [20–23].

Es sollte bedacht werden, dass es unter den prominenten Klassifikationen Unterschiede gibt [24]; diese beziehen sich insbesondere auf die T-Klassifikation, konkret auf das T-Stadium T2c. Bei der EAU [2], der AUA [25] und dem Harvard-System [26] wird ein T2c-Prostatakarzinom als „high-risk“ klassifiziert, wobei dies bei den NCCN- [27], NICE- [28] und ESMO-Kriterien [29] als „Intermediate“-Risiko gilt. Obwohl es insgesamt starke Ähnlichkeiten unter diesen Klassifikationen gibt, ist zu bedenken, dass die Einschlusskriterien einzelner Studien auch nicht immer einheitlich sind (z. B. Anzahl positiver Biopsien, Lymphknotenstatus).

Hochrisiko-Gruppe

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom des Hochrisikoprofils wurden mehrere prospektive Studien durchgeführt, die eine alleinige RT mit einer Kombinationstherapie von RT und ADT verglichen oder eine unterschiedliche Dauer der zusätzlichen ADT untersuchten. Hier die Ergebnisse einiger exemplarisch ausgewählter Studien:

Die EORTC-Studie 22863 rekrutierte von 1987–1995 Patienten im Stadium cT1–T2 und G3 (Gleason-Score 8–10) oder cT3–T4 jedes Gratings. Im Standardarm wurden die Patienten bestrahlt, im Prüfarm der Studie erhielten die Patienten zusätzlich zur RT eine simultan und adjuvant applizierte ADT mit einer Gesamtdauer von 3 Jahren. Die kombiniert behandelte Patientengruppe zeigte ein signifikant besseres krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben [12].

Die EORTC-Studie 22961 rekrutierte von 1997–2002 Patienten im Stadium cT1c–T2bN+ oder cT2c–T4 mit einem PSA von max. dem 40-Fachen des oberen Normwerts. Alle Patienten wurden bestrahlt und erhielten zusätzlich entweder eine ADT für 6 Monate (simultan und adjuvant) oder für 3 Jahre (simultan und adjuvant). Die mit länger dauernder ADT kombiniert behandelte Patientengruppe zeigte ein signifikant besseres krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben [13].

Die RTOG-Studie 92-02 rekrutierte von 1992–1995 Patienten im Stadium cT2c–T4N0, PSA < 150 ng/ml. Alle Patienten wurden bestrahlt und erhielten zusätzlich entweder eine ADT

Direktan®

Sildenafil

Referenzprodukt: Viagra®

Regt direkt an

Österreichs meistverordnetes Sildenafil¹



- mit Minzgeschmack²
- *25 mg, 50 mg und 100 mg
- auch als 40-Stück Packung erhältlich³

Servus Österreich!

GEROT LANNACH

für insgesamt 4 Monate (2 Monate neoadjuvant, 2 Monate simultan) oder für 4 Monate (neoadjuvant, simultan) plus 2 Jahre (adjuvant). Hier zeigte sich für die mit länger dauernder ADT kombiniert behandelte Patientengruppe ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben mit signifikantem Vorteil im Gesamtüberleben (Subgruppenanalyse) für Patienten mit einem Gleason-Score 8–10 [9]. Erste Daten der komplexen TROG-03.04-RADAR-Studie weisen ebenfalls auf die Bedeutung des Gleason-Scores bei der Beurteilung einer optimalen, die RT ergänzenden ADT ($\pm$ Zoledronsäure) hin [30].

Im Rahmen der PCS-IV-Studie wurden von 2000–2008 Patienten im Stadium cT3–T4 oder PSA > 20 oder Gleason-Score > 7 rekrutiert. Alle Patienten wurden bestrahlt und erhielten zusätzlich entweder eine ADT für 36 Monate (neoadjuvant, simultan und adjuvant) oder für 18 Monate (neoadjuvant, simultan und adjuvant). In den beiden Behandlungsgruppen zeigt sich nach derzeitiger Datenanalyse kein Unterschied im Überleben [19].

Im Rahmen der TROG-96.01-Studie wurden von 1996–2000 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom im Stadium T2b–T4N0 randomisiert. Im Standardarm wurden die Patienten ausschließlich bestrahlt. Im Prüfarm erhielten Patienten zusätzlich entweder eine ADT (neoadjuvant und simultan) für 3 Monate oder eine ADT (neoadjuvant und simultan) für 6 Monate. In dem zuletzt genannten Therapiearm mit einer ADT für 6 Monate war die deutlichste Prognoseverbesserung im Vergleich zur alleinigen RT erkennbar, hier auch signifikant für den Endpunkt Überleben [15].

Die meisten Leitlinien [2, 27, 31] empfehlen in der „High-risk“-Situation eine ADT für 2–3 Jahre, von diesem Spielraum wird in der Praxis auch Gebrauch gemacht [32].

RT der regionären Lymphabflusswege bei Patienten der Hochrisiko-Gruppe

Nicht abschließend geklärt ist bislang die Datenlage zur Frage, in welcher Situation die Indikation zur zusätzlichen RT der regionären Lymphabflusswege besteht. Der kurative Stellenwert der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege (oder der Lymphadenektomie) ist wissenschaftlich nicht eindeutig geklärt. Patienten, die im Rahmen der oben erwähnten EORTC-Studie [12] zur Frage der ADT behandelt und als N1 oder N2 klassifiziert wurden, erhielten auch eine RT des pelvinen Lymphabflussgebietes. Neben einem bereits makroskopisch nachgewiesenen Befall wird auch für Patienten mit einem wahrscheinlich erhöhten Risiko eines mikroskopischen Lymphknotenbefalls in verschiedenen Behandlungszentren die Indikation zur zusätzlichen RT der regionären Lymphknoten gesehen. Patienten, die im Rahmen der oben ebenfalls erwähnten US-amerikanischen Studie [9] zur Frage der ADT behandelt und als cN0 klassifiziert wurden, erhielten eine RT des pelvinen Lymphabflussgebietes.

Dosisescalation der Bestrahlung bei Patienten der Hochrisiko-Gruppe

Für die Frage der Dosisescalation (≥ 74 Gy) [33], die heutzutage als Standard angesehen werden kann, ist nicht klar, inwiefern die Ergebnisse der erwähnten Studien zutreffen; in

diesen waren die Strahlentherapie-Dosen niedriger. Eine aktuelle Arbeit konnte einen Vorteil für die Langzeit-ADT im Vergleich zu Kurzzeit-ADT bei „High-risk“-Patienten, die eine dosisescalierter RT erhielten, demonstrieren [17]. Auch in der TROG-03.04-RADAR-Studie wird die Frage der RT-Dosis wie auch der Dauer der ADT untersucht [34].

Intermediärrisiko-Gruppe

Auch für die Gruppe der Patienten mit einem intermediären Risikoprofil liegen verschiedene Studienergebnisse vor.

In einer Studie der Harvard-Universität wurden von 1995–2001 Patienten im Stadium cT1b–T2bN0 und PSA > 10 (max. 40) oder Gleason-Score ≥ 7 eingeschlossen. Im Standardarm wurden die Patienten bestrahlt, im Prüfarm der Studie erhielten die Patienten zusätzlich zur RT eine neoadjuvant, simultan und adjuvant applizierte ADT mit einer Dauer von 6 Monaten. Die kombiniert behandelte Patientengruppe zeigte ein signifikant besseres krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben [16]. Die Autoren weisen auch auf die mögliche Bedeutung von Komorbiditäten der Patienten hin.

Im Rahmen der RTOG-99-10-Studie wurden Patienten mit intermediärem Risiko randomisiert. Alle Patienten wurden bestrahlt und erhielten zusätzlich entweder eine ADT für insgesamt 4 Monate (2 Monate neoadjuvant, 2 Monate simultan) oder für insgesamt 9 Monate (7 Monate neoadjuvant, 2 Monate simultan). Es fand sich kein Unterschied im Überleben der beiden Patientengruppen, also kein prognostischer Vorteil einer (neoadjuvanten) länger dauernden ADT für Patienten mit mittlerem Risikoprofil [11].

Insbesondere für die Gruppe der Patienten mit einem intermediären Risikoprofil muss aber beachtet werden, dass es aktuell wissenschaftlich nicht eindeutig geklärt ist, welchen Stellenwert eine mögliche dosisintensivierte alleinige RT, wie sie mit den heutigen Techniken durchführbar ist, im Vergleich zu einer standardmäßig dosierten RT plus ADT hat. Der Frage nach einer auch dosisintensivierten RT plus 6 Monate ADT für Patienten mit intermediärem Risikoprofil widmet sich die EORTC-22991-Studie [14].

Favourable Intermediate Risk

Die „Intermediate-risk“- (IR) Prostatakarzinome stellen eine heterogene Gruppe dar. Eine Einteilung in „favourable“ IR (FIR) und „unfavourable“ IR (UIR) erlaubt eine differenzierte Abschätzung des Risikos [35]. FIR wird definiert als „intermediate risk“ gemäß den NCCN-Kriterien [27] mit nur einem IR-Kriterium sowie Gleason-Score von maximal 7 (3 + 4) und < 50 % der Biopsieproben befallen [36]. Zurzeit ist eine Differenzierung der IR-Patienten in Leitlinien noch nicht umgesetzt, im Einzelfall wäre jedoch die Hinzugabe der ADT zur lokalen Therapie zu diskutieren [37, 38].

Niedrigrisiko-Gruppe

In der RTOG-94-08-Studie wurden Patienten mit unterschiedlichem Risikoprofil eingeschlossen. Die nach Risikogruppen adaptierte Auswertung der Daten weist darauf hin, dass Patienten mit niedrigem Risikoprofil keinen Prognosevorteil von einer zusätzlichen ADT haben [10].

LDR-Brachytherapie

In der Niedrig- und Niedrig-/Intermediärrisiko-Konstellation zeigt die „Low-dose-rate“- (LDR) Brachytherapie (permanente Seedimplantation) im Langzeitverlauf gleich gute onkologische Resultate wie die RP und die perkutane RT. Eine neoadjuvante oder adjuvante ADT zur Prognoseverbesserung ist hier nicht indiziert. Die Applikation der Seeds erfolgt via eines sog. Templates (Raster) perkutan über die Dammregion. In sehr seltenen Fällen kann die Prostata zu breit für dieses Template sein, sodass die Drüse mittels ADT im Volumen reduziert werden muss (Downsizing). Dies ist aber nicht im Sinne einer neoadjuvanten Hormontherapie zu interpretieren.

HDR-Brachytherapie

Die „High-dose-rate“- (HDR) Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit einem Tumor des mittleren und hohen Risikoprofils. Hier ist der mögliche Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie nicht geklärt.

■ Radikale Prostatektomie: neoadjuvante und adjuvante Konzepte

Während der RP wird in den meisten Fällen auch eine regionale Lymphadenektomie (entlang der A./V. iliaca externa und interna und in der Fossa obturatoria) durchgeführt, sodass die komplette anatomisch-pathologische Ausdehnung des Tumors festgelegt werden kann. Bei allen Tumorstadien – pT2 (auf die Prostata begrenzt), pT3a (Kapseldurchbruch), pT3b (Infil-

tration der Samenblasen) – sind im Rahmen der Resektion tumorfreie (R0) oder positive (R1) Schnittränder sowie tumorfreie (pN0) oder befallene (pN1) Lymphknoten möglich. Die alleinige neoadjuvante hormonablative Therapie spielt bei der RP keine klinisch relevante Rolle. Prospektiv randomisierte Studien haben zwar gezeigt, dass mit einer ADT vor Operation die Rate an positiven Schnitträndern und der Lymphknotenbefall gesenkt werden können, diese Vorteile wirken sich aber nicht auf das krankheitsspezifische oder Gesamtüberleben aus.

In den Stadien pT2 R1 und pT3 ± R1 (jeweils ohne Lymphknotenmetastasen) wurden mehrere prospektiv randomisierte Studien zur adjuvanten Hormontherapie versus Placebo durchgeführt. Sowohl die zusätzliche Verabreichung eines LHRH-Agonisten als auch die des nichtsteroidalen Antiandrogens Bicalutamid (150 mg *per os* täglich) verbesserten zwar das progressionsfreie, nicht aber das Gesamtüberleben. Somit wird eine adjuvante Hormontherapie in diesen Stadien mit pN0 nicht empfohlen [2]. In der Praxis wichtig, nicht aber Thema dieses Artikels, ist bei dieser klinischen Konstellation die adjuvante RT.

Bei Patienten mit Lymphknotenbefall (pN+) wurde in einer prospektiven Studie mit geringer Fallzahl ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben durch eine adjuvante kastrationsbasierte Behandlung (Orchiektomie oder LHRH-Agonisten) nach durchgeführter RP dokumentiert [39]. Die adjuvante Androgendeprivation ist deshalb Standard bei nodal positiven Patienten.



STILL EXPLORING

**34,7
MONATE**

GESAMTÜBERLEBEN¹

4,4 Monate signifikanter Überlebensvorteil¹
bei mCRPC** nach Versagen der Androgendeprivation

Zytiga®
Zeit ist Leben®

Our Commitment to Uro-Oncology

www.zytiga.at

* Johann S. De Bono et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1995-2000 | ** metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom | 1. Charles J Ryan et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7). Lancet Oncology 2015 Jan 16.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf ZYTIGA® zu melden.

■ Postoperative adjuvante/Salvage-Radiotherapie

Der Stellenwert der endokrinen Therapie bei der adjuvanten (ART) oder Salvage-Strahlentherapie (SRT) nach Prostatektomie ist zu diesem Zeitpunkt nicht geklärt [40–43]. Auch die aktuellen gemeinsamen Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Urologie (AUA) und der Amerikanischen Gesellschaft für Radio-Onkologie (ASTRO) beschreiben den Stand der ADT bei ART oder SRT als ungeklärt [44].

■ Relevanz für die Praxis

Verschiedene randomisiert durchgeführte Studien haben gezeigt, dass Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, aber nachgewiesenen Risikofaktoren zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine neo- und/oder adjuvante hormonablativ Therapie (Androgendeprivations-therapie [ADT]) mit dem Ziel der Prognoseverbesserung erhalten sollen. Bei Patienten mit hohem Risikoprofil ist die zusätzliche ADT für ca. 2–3 Jahre, bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil für 4–6 Monate empfohlen. Bei der Indikationsstellung zur hormonablativen Therapie müssen aber auch individuelle Aspekte des Patienten berücksichtigt werden (z. B. Komorbidität, Alter).

Patienten, die wegen eines Niedrigrisiko-Karzinoms behandelt werden, unabhängig von der Entscheidung zur perkutanen Radiotherapie, zu einer „Low-dose-rate“-Brachytherapie oder zu einer Operation, benötigen keine begleitende ADT.

Nach radikaler Prostatektomie wird die Androgenblockade bei pN1, jedoch nicht bei R1-Situation (hier: postoperative Radiotherapie) empfohlen.

Bei der postoperativen Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen ADT zurzeit nicht geklärt.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

- Panje CM, Panje T, Putora PM, et al. Guidance of treatment decisions in risk-adapted primary radiotherapy for prostate cancer using multiparametric magnetic resonance imaging: a single center experience. *Radiat Oncol* 2015; 10: 47.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124–37.
- Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, et al. Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. *Urology* 1997; 49 (3A Suppl): 74–83.
- Kaminski JM, Hanlon AL, Joon DL, et al. Effect of sequencing of androgen deprivation and radiotherapy on prostate cancer growth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 24–8.
- Heymann JJ, Benson MC, O'Toole KM, et al. Phase II study of neoadjuvant androgen deprivation followed by external-beam radiotherapy with 9 months of androgen deprivation for intermediate- to high-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 77–84.
- Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 937–46.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243–52.
- Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26: 585–91.
- Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2497–504.
- Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 107–18.
- Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol* 2015; 33: 332–9.
- Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066–73.
- Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516–27.
- Bolla M, Maingon P, Van den Bergh A, et al. OC-0522: 3D-CRT/IMRT with/without short term androgen deprivation in localized T1b-cT2aN0M0 prostate cancer (EORTC 22991). *Radiother Oncol* 2014; 111 (Suppl 1): S206.
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 451–9.
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 289–95.
- Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localized prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 320–7.
- D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821–7.
- Nabid A, Carrier N, Martin A-G, et al. High-risk prostate cancer treated with pelvic radiotherapy and 36 versus 18 months of androgen blockade: Results of a phase III randomized study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl 6): Abstr 3.
- Nguyen PL, Chen MH, Catalona WJ, et al. Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high-risk disease and multiple unfavorable risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 659–64.
- Nguyen PL, Chen MH, Renshaw AA, et al. Survival following radiation and androgen suppression therapy for prostate cancer in healthy older men: implications for screening recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 337–41.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Utilizing predictions of early prostate-specific antigen failure to optimize patient selection for adjuvant systemic therapy trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3240–6.
- Lester-Coll NH, Goldhaber SZ, Sher DJ, et al. Death from high-risk prostate cancer versus cardiovascular mortality with hormonal therapy: a decision analysis. *Cancer* 2013; 119: 1808–15.
- Rodrigues G, Warde P, Pickles T, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J* 2012; 6: 121–7.
- Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177: 2106–31.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–74.
- Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 686–718.
- Graham J, Baker M, Macbeth F, et al.; Guideline Development Group. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 610–2.
- Horwich A, Parker C, de Reijke T, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi106–14.
- Denham JW, Joseph D, Lamb DS, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1076–89.
- Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF, Düsseldorf, 2011.
- Panje CM, Dal Pra A, Zilli T, et al. Consensus and differences in primary radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer in Switzerland: A survey on patterns of practice. *Strahlenther Onkol* 2015 [Epub ahead of print].
- Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 464–73.
- Denham JW, Steigler A, Joseph D, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol* 2015; 115: 301–7.
- Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013; 64: 895–902.
- Zumsteg ZS, Zelefsky MJ. Short-term androgen deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer undergoing dose-escalated radiotherapy: the standard of care? *Lancet Oncol* 2012; 13: e259–69.
- Musunuru HB, Klotz L, Vespignani D, et al. Cautionary tale of active surveillance in intermediate-risk patients: Overall and cause-specific survival in the Sunnybrook experience. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 7): Abstr 163.
- Raldow AC, Zhang D, Chen MH, et al. Risk group and death from prostate cancer: implications for active surveillance in men with favorable intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015; 1: 334–40.
- Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472–9.
- Shipley WU, Hunt D, Lukka H, et al. Initial report of RTOG 9601: a phase III trial in prostate cancer: anti-androgen therapy (AAT) with

bicalutamide during and after radiation therapy (RT) improves freedom from progression and reduces the incidence of metastatic disease in patients following radical prostatectomy (RP) with

41. Eulau SM, Tate DJ, Stamey TA, et al. Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 735–40.

42. Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A sec-

ondary analysis of RTOG 85-31. *Radiation Therapy Oncology Group. Urology* 1999; 54: 495–502.

43. Tiguert R, Rigaud J, Lacombe L, et al. Neoadjuvant hormone therapy before salvage radiotherapy for an increasing post-radical prostatectomy serum prostate specific antigen level. *J Urol* 2003; 170: 447–50.

44. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013; 190: 441–9.

Prof. Dr. med. Ludwig Plasswilm

1991–1996 Assistenzarzt, Klinik für Strahlentherapie, Universität Erlangen-Nürnberg. 1996–1998 Oberarzt, Radioonkologie, Universitätsspital Basel. 1998–2002 Oberarzt, Radioonkologie, Universitätsklinikum Tübingen. 12/2002–09/2007 Leitender Arzt, Radioonkologie, Universitätsspital Basel. 10/2007–01/2008 Oberarzt I, Radioonkologie, Universitätsspital Bern. Seit 01.03.2008 Chefarzt, Klinik für Radioonkologie, Kantonsspital St. Gallen. 1995 Facharztanerkennung, Strahlentherapie/Radioonkologie. 2000 Erhalt der Venia Legendi für das Fach Strahlentherapie/Radioonkologie, Universität Tübingen, Deutschland. 2015 Umhabilitation Universität Bern, Schweiz.



Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Schweizerische Wissenschaftliche Vereinigung für Radioonkologie (SASRO), Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK), Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), American Society for Radiation Oncology (ASTRO).

Funktionen in wissenschaftlichen Gesellschaften: 2007–2013 Mitglied im Vorstand der SASRO; 2013 Vizepräsident der SASRO, 11/2007–06/2011 Co-Präsident der SAKK-Radiotherapiegruppe, seit 06/2011 Präsident der SAKK-Radiotherapiegruppe.

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inset:

INKONTAN Filmtabletten. Zulassungsinhaber: Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., 6067 Absam/Tirol. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 15 mg Trosipiumchlorid (1 Filmtablette enthält 30 mg Trosipiumchlorid). **Hilfsstoffe:** Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Zellulose, Lactose Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (pflanzlich), Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusorinstabilität oder Detrusorhyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparates, Harnverhaltung, Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmien, Myasthenia gravis, schwere Colitis ulcerosa, toxisches Megacolon, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 10 ml/min/1,73 m²), Kinder unter 12 Jahre. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. ATC-Code: G04BD.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Wirkstoff:
Trosipiumchlorid

Inkontan passt!



- + Nicht liquorgängig
- + Gut kombinierbar
- + Individuelle Dosierung durch Snap-Tab

www.montavit.com



Fachkurzinformation nebenstehend



Montavit

HARNINKONTINENZ INDIVIDUELL THERAPIEREN

Kongressbericht: Sequenztherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

H. Leitner

Moderne Therapeutika wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) oder mTOR-Inhibitoren haben zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) geführt. Im Falle einer Resistenzentwicklung auf eine Erstlinientherapie steht gemäß internationalen Guidelines eine Reihe von Optionen zur weiteren Behandlung zur Verfügung.

„Insbesondere bei Patienten mit intermediärer und guter Prognose hat sich das mittlere Überleben merklich erhöht“, berichtet **Priv.-Doz. Dr. Martin Marszalek**, Abt. f. Urologie u. Andrologie, Donauspital Wien. Im Laufe der Therapie kann der Tumor jedoch Resistenzen gegen die Medikation entwickeln, sodass ein Therapiewechsel erforderlich wird. „Das Problem ist allerdings, dass sich die beste Therapieform für einen individuellen Patienten nicht prognostizieren lässt“, bedauert Marszalek. Demgemäß sind laut internationalen Guidelines zahlreiche Optionen der Sequenztherapie möglich [1–3]. So werden für die Erstlinientherapie des klarzelligen mRCC Substanzen wie Sunitinib, Pazopanib oder Bevacizumab plus Interferon empfohlen. Für die Zweitlinientherapie steht eine breite Palette an Substanzen zur Verfügung. Darüber hinausgehend gibt es kaum evidenzbasierte Empfehlungen.

■ Kasuistik 1: Patient mit intermediärer Prognose

Der Patient, 60 Jahre alt, weist ein mRCC mit einem Tumorthrombus in der Vena cava inferior und der Pulmonalarterie sowie Metastasen in der Lunge und Nebenniere auf. Bei dem Patienten wurden aufgrund der akuten Bedrohung eine Cavatomie, eine Sternotomie mit Exstirpation des Tumorthrombus aus der Pulmonalarterie sowie eine Tumornephrektomie vorgenommen. Für die zytoreduktive Nephrektomie beim mRCC sprechen Daten, wonach das mediane Überleben durch diesen Eingriff im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit TKI signifikant verlängert werden kann (19,8 vs. 9,4 Monate; $p < 0,01$) [4].

Im Anschluss an die Tumorchirurgie wurde eine systemische Therapie mit Pazopanib begonnen, die vom Patienten gut vertragen wurde. Unter dieser Behandlung blieb der Patient für zirka ein Jahr rezidivfrei, dann kam es jedoch zu einem Fortschreiten der pulmonalen Metastasen und zur Entwicklung von Knochenmetastasen. Knochen sind mit einer Häufigkeit von rund 30 % die nach der Lunge häufigste Lokalisation von Metastasen beim mRCC [5].

„Das Fortschreiten der Lungenmetastasen und das Auftreten neuer Metastasen-Lokalisationen hat uns dazu bewogen, die Behandlung umzustellen“, berichtet Marszalek. Die Knochenmetastasen wurden lokal bestrahlt und systemisch mit

Denosumab behandelt. Als Zweitlinientherapie nach Pazopanib wurde Everolimus eingesetzt. Die Entscheidung für Everolimus wurde aufgrund des Nebenwirkungsprofils gefällt. „Da der Patient in seiner Freizeit manuell sehr aktiv war, er reparierte Uhren, haben wir uns aufgrund der Angst vor einem Hand-Fuß-Syndrom für Everolimus entschieden“, so Marszalek.

Ein Monat später wurde eine Metastase im Gehirn diagnostiziert, die mittels stereotaktisch geführter Bestrahlung behandelt wurde, die Therapie mit Everolimus wurde fortgesetzt. Nach rund 6 Monaten entwickelte der Patient eine Pankreatitis. Da dies die Folge sowohl von Denosumab als auch von Everolimus sein kann, wurden beide Therapien abgesetzt. Zu diesem Zeitpunkt war keine Progression der Erkrankung detektierbar. Da der Patient in der Erstlinie sehr gut auf Pazopanib angesprochen hatte, wurde ein erneuter Therapieversuch mit einem TKI vorgenommen.

Etwa ein halbes Jahr später war ein Fortschreiten der pulmonalen Metastasierung zu beobachten und es trat ein Rezidiv der Hirnmetastase auf, das wiederum mittels Gammaknife bestrahlt wurde. Da das vorangegangene Absetzen von Everolimus aufgrund von Nebenwirkungen und nicht wegen mangelnder Wirksamkeit erfolgt war, wurde erneut auf Everolimus umgestellt. Dieses Regime war für 3 Monate wirksam, bis wiederum ein pulmonaler und zerebraler Progress zu beobachten war. Nach neuerlicher Behandlung mit einem TKI erlitt der Patient nach 4 Monaten eine gastrointestinale Blutung. Nach einer Teilresektion des Magens konnte der Patient nach Hause entlassen werden, wo er allerdings nach 2 Monaten verstarb.

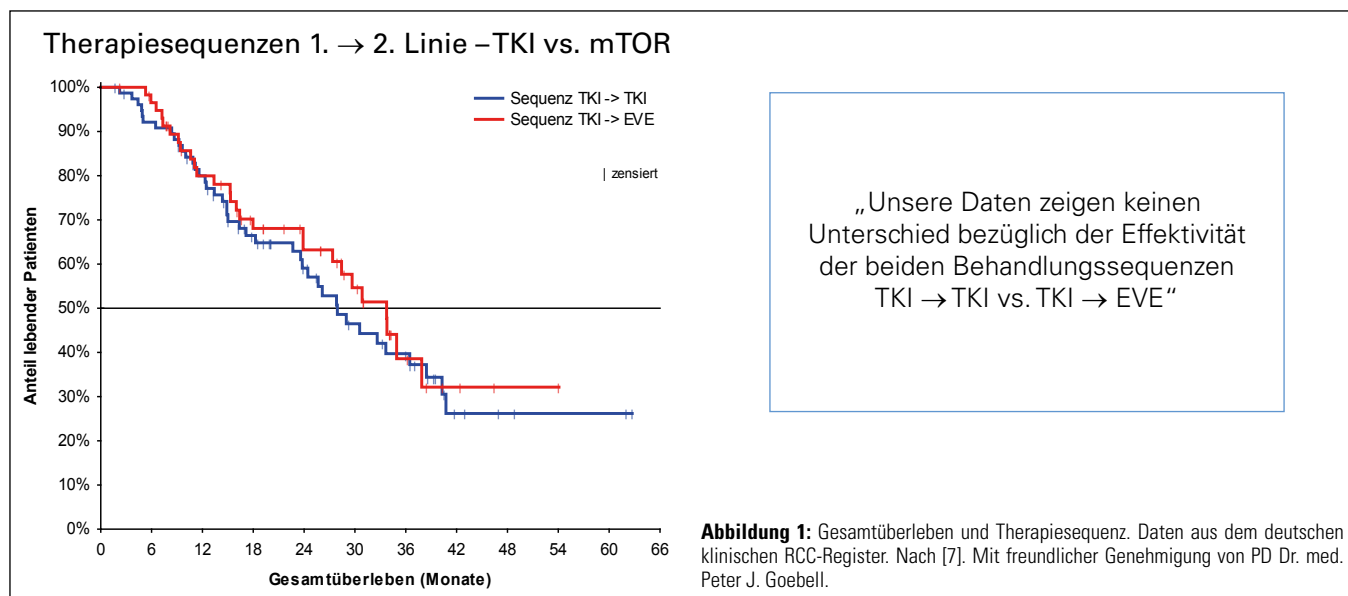
Fazit

„Zu Beginn der Therapie befand sich der Patient in einer intermediären Prognosegruppe, für die ich eine mediane Überlebensdauer von ca. 27 Monaten erwarten würde. Dieser Patient überlebte 42 Monate, was für die Effektivität des Therapieschemas spricht“, fasst Marszalek zusammen.

■ Aktuelle Evidenz zur Sequenztherapie

Sowohl die ESMO (European Society for Medical Oncology) als auch die EAU (European Association of Urology) haben Guidelines zur Behandlung des RCC publiziert [2, 3]. In den ESMO-Guidelines werden in der Erstlinie Sunitinib, Bevacizumab, Pazopanib bei geringem oder mittlerem Risiko und Temsirolimus bei hohem Risiko als Standard empfohlen. In der Zweitlinie nach VEGFi sollten primär Axitinib oder Everolimus zum Einsatz kommen.

Diese Empfehlungen basieren auf einigen wenigen Studien. „Andere klinische Daten, die nicht der Strenge und dem Formalismus zur Erstellung der Guidelines entsprechen, sind,



obwohl sie wahr und richtig sind, nicht enthalten“, bedauert **Priv.-Doz. Dr. Peter Goebell**, Klinik für Urologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg.

In den EAU-Guidelines wird im Gegensatz zu den ESMO-Guidelines mit Ausnahme von Interferon und Bevacizumab in der Erstlinie kein Unterschied zwischen den Risikogruppen mehr gemacht. Goebell: „Das heißt, ein TKI ist bei einem Hochrisikopatienten durchaus auch in der Erstlinie einsetzbar.“ Diese Änderung der Empfehlung basiert laut Goebell nicht auf neuer Evidenz, sondern ist eine Übersetzung der Erfahrungen im Praxisalltag. Goebell plädiert daher verstärkt dafür, Daten aus Registern in die Erstellung von Guidelines einfließen zu lassen.

Welche Sequenz – TKI gefolgt von einem TKI oder TKI gefolgt von einem mTOR-Inhibitor – Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens hat, ist bislang nicht geklärt. In einem systematischen Review kommen die Autoren zu dem Schluss, dass mTOR-Inhibitoren in der Zweitlinie im Vergleich zu einem weiteren TKI mit verlängertem Gesamtüberleben assoziiert sind [6]. Im Deutschen RCC-Register sind dagegen keine Unterschiede im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben zwischen TKI/TKI- und TKI/Everolimus-Sequenz zu beobachten (Abb. 1) [7]. „Dieses Ergebnis belegt sehr deutlich, dass es im Grunde genommen keine Rolle spielt, welche Sequenz der Patient erhält. Hauptsache ist, der Patient bekommt eine zweite Option“, so Goebell. Die Therapieoptionen unterscheiden sich aber in ihrem Verträglichkeitsprofil. Ob bei einer TKI/TKI-Sequenz die Reihenfolge der Substanzen eine Rolle spielt, soll u. a. die noch laufende SWITCH-II-Studie klären, in der die Sequenzen Sorafenib/Pazopanib und Pazopanib/Sorafenib verglichen werden [8].

■ Langzeitansprechen auf zielgerichtete Therapie

Bei Patienten mit besonders gutem Therapieansprechen stehen neben der Effektivität die Lebensqualität und damit auch die Dauer der Behandlung im Fokus der therapeutischen Überlegungen. **Univ.-Prof. Dr. Thomas Bauernhofer**,

Klin. Abt. f. Onkologie der Univ.-Klinik f. Innere Med. Graz, stellt in diesem Zusammenhang die Kasuistik eines Patienten vor, der rund 10 Jahre nach Nierenteilresektion aufgrund eines klarzelligen RCC im Jahr 2010 solitäre Metastasen in der Bauchdecke, der Lunge sowie der Leber in Abständen von 3 Monaten bis zu einem halben Jahr entwickelte. „Hier stellte sich die Frage, ob nicht eine medikamentöse Therapie begonnen werden sollte, waren doch innerhalb von weniger als einem Jahr drei solitäre Herde zu entfernen“, berichtet Bauernhofer.

Trotzdem fiel die Entscheidung zugunsten einer Observanz aus. Nach 3 Monaten zeigten sich keine Hinweise auf ein Rezidiv oder Metastasen. Ein weiteres halbes Jahr später wurden allerdings Herde in den Lungen, der Leber und der Bauchwand diagnostiziert. Wegen der multiplen Voroperationen und der kurzen Dauer bis zum Wiederauftreten der Metastasen wurde eine medikamentöse Antitumorthérapie mit Pazopanib 800 mg/d eingeleitet. „Da der Patient keinerlei Beschwerden hatte, haben wir das Medikament mit den potenziell wenigsten Nebenwirkungen gewählt“, begründet Bauernhofer die Therapieentscheidung. Nach nur einem Monat zeigten sich bereits Zeichen des Ansprechens in der Weichteilmetastase und nach 12 Monaten war der Patient in kompletter Remission.

An Nebenwirkungen traten bei dem Patienten intermittierende Geschmackstörungen und gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Fatigue auf. Die Dosisreduktion nach 9 Monaten auf Pazopanib 600 mg/d führte dazu, dass gastrointestinale Nebenwirkungen aufhörten, Fatigue und Geschmackstörungen traten jedoch weiterhin auf. Nach 12 Monaten war eine komplette Remission erreicht. Bauernhofer macht darauf aufmerksam, dass eine z. T. bei anderen TKIs in kleineren Studien untersuchte intermittierende Gabe eventuell Spitzenspiegel und/oder das Erreichen eines „steady state“ vermindern bzw. verhindern und damit die Effektivität reduzieren könnte.

Daten haben auch gezeigt, dass bei Patienten, bei denen aufgrund einer kompletten Remission die Therapie abgesetzt wird, bei einem erneuten Rezidiv ein Therapieanfang mit derselben Substanz in einem hohen Prozentsatz erfolgreich ist.

„Eine Therapiepause ist bei kompletter Remission, einem Therapieresponse von zumindest 12 Monaten, langsamer Progression vor Therapiestart bei informierten Patienten mit hoher Compliance eine Option“, schließt Bauernhofer.

Quelle:

„Der Schlüssel zum Erfolg beim RCC: optimierte Sequenz-Therapie“. Symposium im Rahmen der 41. Gemeinsamen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologenvereinigung, am 12. 6. 2015 in Linz. Mit freundlicher Unterstützung von Novartis.

4. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011; 185: 60–6.

5. McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014; 65: 577–84.

6. Heng DY, Signorovitch J, Swallow E, et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world observational studies. *PLoS One* 2014; 9: e114264.

7. Goebell PJ, Müller L, Lück A, et al. V40 Effectiveness of sequential treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Outcome data from the clinical RCC Registry. *Onkologie* 2013; 36 (Suppl 7): 8, 10.

8. Phase III sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (SWITCH-II). <http://www.clinicaltrials.gov; NCT01613846>.

Literatur:

1. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 151–9.

2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell

carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): iii49–56.

3. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015; 67: 913–24.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Entgeltliche Einschaltung
AT1507357906

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 13 und zur Umschlagflappe:

Bezeichnung des Arzneimittels: ZYTIGA 250 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 189 mg Lactose und 6,8 mg Natrium. Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Povidon (K29/K32), Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat. **Anwendungsgebiete:** ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist und zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten, schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh Klasse C]. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** L02BX03.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (108297).

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 9:

CIALIS 2,5 (5) [10] {20} mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 2,5 (5) [10] {20} mg Tadalafil. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 87 (121) [170] {233} mg Lactose (als Monohydrat). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: Siehe Abschnitt 6.1. 4.1. **Anwendungsgebiete:** *Cialis 2,5 [10] {20} mg:* Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. *Cialis (5) mg:* Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. Zur Behandlung des benignen Prostata-syndroms bei erwachsenen Männern. CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoffmonoxid/cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von CIALIS bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, dürfen CIALIS nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen. Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung waren in klinischen Studien nicht eingeschlossen und daher ist die Anwendung von Tadalafil kontraindiziert: Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage, Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer Angina pectoris, die während einer sexuellen Aktivität auftrat, Patienten mit Herzinsuffizienz Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) während der letzten 6 Monate, Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mmHg) oder unkontrollierter Hypertonie, Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist CIALIS kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code G04BE08. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Talkum. Filmüberzug 2,5 mg: Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen (III)-oxid (E172). Filmüberzug 5, 10 & 20 mg: Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1–5, NL3991 RA Houten, Niederlande. NR, Apothekenpflichtig. **Stand der Kurzfachinformation:** Oktober 2012.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Arzt und Recht: Telemedizin

M. Ploier

Berichte über Operationen mit entsprechender Robotertechnik, über während der Operation auf einem anderen Kontinent sitzende Konsiliarärzte oder über die medizinischen Hilfestellungen durch „DrEd“ (www.dred.com) sind immer wieder den Medien zu entnehmen. Dieser Artikel widmet sich den sich daraus ergebenden Haftungsfragen.

■ Begriffe der Telemedizin

Telemedizin wird laut WHO definiert als „die Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen unter Verwendung von Informations- und Kommunikationstechnologie zum Austausch gültiger Informationen für Diagnose, Therapie und Prävention von Krankheiten und Verletzungen, für Forschung und Bewertung sowie für die kontinuierliche Ausbildung von Gesundheitsdienstleistern im Interesse der Förderung der Gesundheit von Individuen und ihrem Gemeinwesen, wenn dabei die räumliche Entfernung einen kritischen Faktor darstellt“.

Im Rahmen der Telemedizin werden verschiedene Bereiche unterschieden: Unter „Telekonsultation“ wird die Beratung zwischen 2 oder mehreren Ärzten über das diagnostisch-therapeutische Vorgehen bei einem konkreten Behandlungsfall mittels moderner Telematik verstanden. Bei der „Telediagnostik“ begutachten mehrere voneinander entfernte Teilnehmer Bilder und Patientendaten am Bildschirm. Im Rahmen der „Tele-radiologie“ erfolgt der Austausch von radiologischen Bild- und Textdaten über 2 oder mehrere Orte. „Telemonitoring“ ermöglicht die medizinische Überwachung des Gesundheitszustandes von Patienten aus der Entfernung usw.

Eine weitere Unterteilung der Telemedizin ist die in letzter Zeit mehrfach in den Medien erschienene „virtuelle Arztpraxis“, die in mehreren Ländern eine rechtliche Diskussion entfacht hat. Unter anderem konnten sich österreichische Patienten von einer virtuellen Online-Behandlungspraxis namens „DrEd“ (www.dred.com) medizinisch beraten lassen. Auf der einschlägigen Homepage wird angeführt, dass DrEd ungeeignet für Patienten mit akuten Erkrankungen, Schmerzen und Notfällen ist, ebenso für jene Patienten, die noch nicht das Alter von 18 Jahren überschritten haben. Die Homepage wirbt damit, dass mit keinen Wartezeiten zu rechnen und eine schnelle und zuverlässige Beratung durch Ärzte garantiert ist. DrEd selbst ist eine Online-Arztpraxis, welche ihren Sitz in London hat. Die Praxis wurde von 4 Personen, darunter 2 deutsche Ärzte, gegründet. Jene Ärzte, die bei DrEd tätig sind, sind bei der britischen Ärztekammer, dem General Medical Council, registriert. Die Leitung hat ein Arzt für Allgemeinmedizin. DrEd wird nicht nur beratend tätig, sondern versendet auch notwendige Rezepte an die Online-Patienten. In der Regel ist eine Antwort der Ärzte tagsüber innerhalb weniger Stunden zu erwarten, jedoch spätestens am nächsten Werktag. Um von DrEd behandelt zu werden, muss sich der Patient zunächst für eine so genannte Sprechstunde entscheiden: Männergesundheit, Frauengesundheit, sexuell übertragbare Infektionen, Allgemeinmedizin, Reisemedizin und innere Medizin. In diesen Kategorien gibt es weitere Unterkategorien. Wird eine der Symptomaten angeklickt, so erscheint

eine Kurzbeschreibung über die Krankheit, deren Symptome etc. Auch werden Arzneimittel, die gegen die Krankheit oder Infektion zum Einsatz kommen, und zudem Nebenwirkungen der Medikamente aufgezählt. Ergeben sich aufgrund der Aufzählungen und Informationen Fragen, kann eine Nachricht an das Ärzteteam gesendet werden. Entscheidet man sich für die Ausstellung eines Rezeptes bzw. für die Diagnose und Beratung, so ist in weiterer Folge durch den Patienten ein Fragebogen mit klassischen Anamnesefragen auszufüllen. Anschließend wird der Patient gebeten, auf spezifische, die Krankheit betreffende Fragen zu antworten. Ist der Fragebogen ausgefüllt, bedarf es einer weiteren Registrierung – so schnell kann man Patient von DrEd sein, der in weiterer Folge eine Diagnose stellt bzw. eine Therapiemaßnahme empfiehlt und das Rezept für das notwendige Arzneimittel zusendet.

■ Rechtliche Grundlagen

Derzeit existiert keine gesetzliche Regelung, die sich konkret oder ausschließlich mit Telemedizin auseinandersetzt. Bei der rechtlichen Beurteilung der Zulässigkeit von Telemedizin muss daher auf die bestehenden rechtlichen Grundlagen wie das ÄrzteG, das KAKuG, aber auch auf das Datenschutzgesetz, das Gesundheitstelematikgesetz sowie das E-Commerce-Gesetz Bezug genommen werden.

Zur Beurteilung, ob Ärzte telemedizinische Maßnahmen anwenden dürfen, muss daher insbesondere auf das ÄrzteG Bezug genommen werden. Gem § 1 Abs. 2 und § 49 ÄrzteG hat der Arzt seinen Beruf persönlich und unmittelbar auszuüben, allenfalls in Zusammenarbeit mit anderen Ärzten. Während das Erfordernis der Persönlichkeit im Rahmen der Anwendung telemedizinischer Maßnahmen kein Problem darstellt, sorgt die Interpretation des Kriteriums „Unmittelbarkeit“ rechtlich für Diskussionen.

Unmittelbarkeit bedeutet grundsätzlich, dass der Arzt direkt am oder für den Patienten tätig werden muss. Eine Zusammenarbeit mit anderen Ärzten wird dadurch nicht eingeschränkt. Ob Unmittelbarkeit iSd ÄrzteG vorliegt, hängt vom Kriterium der Gefahrenbeherrschung ab, da diese den Grund für die rechtliche Normierung der Unmittelbarkeit darstellt. Aus der vorhandenen Literatur ergibt sich, dass die Pflicht zur unmittelbaren Berufsausübung nicht zwangsläufig erfordert, dass der Patient und der Arzt im selben Raum anwesend sind, sofern es dem Arzt möglich ist, dennoch eine sorgfältige Diagnose oder Therapie durchzuführen. Dasselbe gilt auch für den Fall, in dem der Telemediziner z. B. über eine Satellitenzuschaltung beratend einschreitet oder den Operationsroboter führen kann. Stehen dem Telemediziner ausreichende Entscheidungsgrundlagen zur Verfügung, so liegt kein Ver-

stoß gegen den Unmittelbarkeitsgrundsatz vor und mangels gegenteiliger Hinweise kann sich der Telemediziner im Rahmen der Zusammenarbeit mit Fachkollegen ebenso auf den Vertrauensgrundsatz berufen. In der oben genannten Form der Telemedizin ist zudem in Betracht zu ziehen, dass der Telemediziner neben Sprechkontakt via Telefon oder ISDN-Leitung auch über Bildkontakt per Videoverbindung verfügt. Weiters befindet sich bei den meisten Anwendungen von Telemedizin direkt beim Patienten selbst ein fachkundiges Team von Ärzten, womit die Möglichkeit, eventuell eintretende Gefahren beherrschen zu können, als ausreichend gesichert angesehen werden kann. Voraussetzung ist natürlich eine einwandfreie Datenübermittlung, wozu auch Sicherheitsvorkehrungen für den Fall einer Leitungsunterbrechung zählen. Setzt die Gefahrenbeherrschung jedoch die körperliche Anwesenheit des Telearztes voraus, fehlt es an der Unmittelbarkeit der ärztlichen Berufsausübung und wird so zu einem standeswidrigen Verhalten, das zudem haftungsrechtliche Folgen nach sich ziehen kann.

Ein weiteres Kriterium für die rechtliche Zulässigkeit ist, ob dem Telearzt aufgrund der Kommunikation eine hinreichende Entscheidungsgrundlage für seine Tätigkeit zur Verfügung steht. Beide Kriterien sind jeweils im Einzelfall abzuwägen und können sowohl zur rechtlichen Zulässigkeit, aber auch zur rechtlichen Unzulässigkeit führen. In keinem Fall jedoch darf sich der behandelnde Arzt auf ärztliche Leistungen einlassen, die er nach seinen medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnissen nicht ordnungsgemäß durchführen kann. Die Unterstützung durch die dem Operationsteam angehörigen Ärzte vor Ort ist als Zusammenarbeit zwischen Ärzten iSd § 49 ÄrzteG zu sehen und somit rechtlich gedeckt.

Weiters zu beachten ist, dass auch im Rahmen der Ausübung von Telemedizin sämtliche berufsrechtlichen Bestimmungen des Ärztegesetzes (z. B. die Schweigepflicht) ihre Gültigkeit behalten. Darunter fällt auch § 45 Abs. 4 ÄrzteG, der bestimmt, dass die freiberufliche Ausübung des ärztlichen Berufes ohne bestimmten Berufssitz verboten ist. Somit ist Ärzten die Erbringung telemedizinischer Leistungen nur von ihrer Praxis oder vom Dienstort aus erlaubt. Zusätzlich ist der Arzt gem. § 51 ÄrzteG verpflichtet, Aufzeichnungen über jede zur Beratung oder Behandlung übernommene Person bzw. die medizinischen Leistungen, die er an ihr erbringt, zu führen. Diese Dokumentationspflicht umfasst auch die Mitwirkung eines Telearztes, dessen Anweisungen insbesondere für haftungsrechtliche Fragen dokumentiert werden müssen.

Haftungsrechtlich wird ein solcher Telearzt, wenn die Behandlungen in einem Krankenhaus oder (seltener) in einer Ordination stattfinden, als Erfüllungsgehilfe des Krankenanstaltenträgers bzw. des behandelnden Arztes angesehen, der dennoch als Sachverständiger deliktisch auch selbst zur Haftung herangezogen werden kann. Ebenso gelten die allgemeinen arzt haftungsrechtlichen Grundsätze über die Einlassungsfahrlässigkeit, das Auswahlverschulden sowie die Aufsichtspflichten. Eine Haftung ist daher dann zu bejahen, wenn aufgrund von telemedizinischen Informationen eine Diagnose samt Therapieempfehlung abgegeben wird, obwohl der behandelnde Arzt hätte erkennen müssen, dass widersprüchliche, unklare, undeutliche oder unter Umständen aufgrund der

vorhandenen Bildqualität unvollständig vorhandene Informationen eine Diagnose nicht erlauben. Gerade im Bereich der Telemedizin ist auch eine Haftung für die personelle Ausstattung bzw. für Mängel bei der Bedienung und Überwachung der EDV- und medizintechnischen Geräte anzunehmen.

Auch im Hinblick auf die Aufklärungspflicht ergeben sich für die Telemedizin im Wesentlichen keine Änderungen. Der Arzt hat den Patienten aufgrund der ihn treffenden Aufklärungspflicht jedenfalls über dessen Krankheitszustand, das Wesen und den Umfang der vom Arzt in Aussicht genommenen Behandlungsmaßnahmen, die Folgen (Risiken) und Schmerzen dieser Behandlungen, die Dringlichkeit und Schwere der Behandlung, mögliche Behandlungsalternativen und damit einhergehende Risiken sowie die Erfolgsaussichten der jeweils vorgeschlagenen Behandlungsmaßnahmen aufzuklären. Außerdem soll der Patient vom behandelnden Arzt durch die möglichst genauen Informationen über seine Erkrankung zur umfangreichen Mitarbeit motiviert werden. Dieses Aufklärungsgespräch ist zu dokumentieren – je ausführlicher, desto besser, da in einem Arzthaftungsprozess jedenfalls auch die ärztliche Dokumentation in Augenschein genommen wird. Wenn sich aus der Dokumentation ergibt, dass der Arzt über ein bestimmtes Risiko, das sich im gegenständlichen Verfahren tatsächlich verwirklicht hat, aufgeklärt hat, dann trifft jedenfalls den Patienten die Beweislast dafür, dass die Aufklärung trotz Dokumentation derselben nicht stattgefunden hat. Wenn der Arzt die Aufklärung des Patienten zur Gänze unterlässt oder bestimmte Risiken, die im konkreten Fall eingetreten sind und deren Eintritt entweder aufgrund der Häufigkeit des Auftretens dieser Risiken oder aber aufgrund der besonderen körperlichen Konstellation des Patienten konkret zu befürchten waren, unerwähnt lässt, handelt der Arzt sorgfaltswidrig und kann haftungsrechtlich in Anspruch genommen werden. Im Rahmen der telemedizinischen Behandlung ist zu beachten, dass der die Behandlung tatsächlich durchführende Telearzt zu keinem Zeitpunkt den Patienten im Voraus gesehen hat und daher auch kein persönliches Aufklärungsgespräch mit diesem führen kann. Im Rahmen der stufenweisen Aufklärung ist zwar eine Aufklärung durch andere als die tatsächlich behandelnden Ärzte zulässig. Die behandelnden Ärzte müssen sich jedoch vor dem Eingriff davon überzeugen, dass eine ordnungsgemäße Aufklärung erfolgt ist und der Patient zudem rechtsgültig in die Behandlung eingewilligt hat. Diese letzte Abklärung der erfolgten Aufklärung kann im Rahmen einer telemedizinischen Behandlung unter Umständen erschwert bzw. nicht möglich sein und birgt daher ein besonderes Haftungsrisiko in sich.

Im Fall von grenzüberschreitenden Behandlungen stellt sich zudem die Frage nach dem anwendbaren Recht: Hier ist grundsätzlich davon ausgehen, dass das Recht des Behandlungsortes bzw. der vertragscharakteristischen Leistung anzuwenden ist. In Einzelfällen kann sich jedoch auch das Problem stellen, dass telemedizinische Behandlungen in Ländern, die einer völlig anderen Rechtsordnung unterliegen (z. B. Anwendung der Scharia), durchgeführt werden und Behandlungsfehler nach diesen Rechtsbestimmungen geahndet werden. Es empfiehlt sich daher, vor der Aufnahme derartiger Behandlungen die dezidierte vertragliche Regelung des anzuwendenden Rechts sowie des Gerichtsstandes zu klären, wobei hier-

zu Experten zu Rate zu ziehen sind, um keine unangenehmen Überraschungen zu erleben.

In einer Entscheidung des Unabhängigen Verwaltungssenats Wien wurde bereits festgestellt, dass telemedizinische Maßnahmen dann zulässig sind, wenn sich aus diesen keine höhere Gefahr dadurch ergibt, dass der Patient nicht unmittelbar gesehen wird. Immer dann, wenn jedoch Unmittelbarkeit erforderlich ist, kann Telemedizin nur in beschränktem Ausmaß zulässig sein. Die Behandlung durch DrEd kann daher vor dem Hintergrund des ÄrzteG nicht *per se* als zulässig oder unzulässig angesehen werden, sondern hier gilt, dass es auf die

konkreten Krankheiten der Patienten und die konkreten Behandlungsmaßnahmen ankommt. Im Zweifel ist jedoch dem Grundsatz der Unmittelbarkeit der Vorrang zu geben und eine telemedizinische Maßnahme im Rahmen einer virtuellen Praxis als rechtlich nicht unproblematisch anzusehen.

Korrespondenzadresse:

RA Dr. Monika Ploier

CMS Reich-Rohrwig Hainz Rechtsanwälte GmbH

A-1010 Wien, Gauermannngasse 2–4

E-Mail: monika.ploier@cms-rrh.com

FORTBILDUNGSTAGUNG
der Österreichischen Gesellschaft für

UROLOGIE UND ANDROLOGIE

mit Jahreshauptversammlung der ÖGU

Themenschwerpunkt:

Adipositas in der Urologie



Veranstalter:

Fortbildungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie

Wissenschaftliches Programm:

Primar Univ.-Prof. Dr. Steffen Krause
Vorstand der urologischen Abteilung am AKh Linz

Gesamtorganisation:

ghost.company | **convention.group**
2380 Perchtoldsdorf | Donauwörther Straße 12/1
T: +43 1 869 21 23 518 | F: +43 1 869 21 23 510
office@conventiongroup.at
www.conventiongroup.at

Anmeldung & Information:

www.conventiongroup.at/uro

LINZ, OBERBANK DONAU-FORUM, 6.–7.11.2015

Oberbank
3 Banken Gruppe

Direktan® – das meist-verordnete Sildenafil Österreichs [1]

Erektionsstörungen sind ein häufiges und ernst zu nehmendes Problem

In der European Male Aging Study (EMAS) gaben 30 % der Männer an, an erektiler Dysfunktion (ED) zu leiden. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, jedoch steigt die Prävalenz mit dem Lebensalter auf etwa 64 % der über 70-Jährigen. Studien zeigen, dass die Erkrankung ED in allen Altersgruppen nicht nur das Sexualleben beeinträchtigt, sondern sämtliche Parameter der Lebensqualität herabsetzt [2].

PDE5-Hemmer als First-line-Therapie

Zur Behandlung von ED werden orale PDE5-Hemmer als First-line-Therapie eingesetzt, sofern keine Kontraindikation besteht [3]. Der Wirkstoff Sildenafil ist der am besten untersuchte PDE5-Hemmer. Eine Vergleichsstudie zeigt, dass einzig Sildenafil zu einer signifikanten Verbesserung des penilen Blutflusses führt [4]. Der rasche Wirkeintritt (eine 60%ige Rigidität des Penis wird im Mittel nach 25 Minuten erreicht) und eine Wirkdauer von etwa 4–5 Stunden gibt den Patienten Flexibilität in der Anwendung [5].

Direktan®

Sildenafil

82%ige Erfolgsrate mit Sildenafil

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg, jedoch kann die Dosis auf 100 mg erhöht oder auf 25 mg verringert werden. Bei Anwendung von Sildenafil wurde bei der 50-mg-Dosierung eine Erfolgsrate von 74 % und bei der 100-mg-Dosierung sogar von 82 % gezeigt [5]. Zusätzlich verbessern sich unter einer Sildenafil-Therapie die Lebensqualität und die psychische Verfassung von ED-Patienten [6].

Das österreichische Unternehmen Gerot Lannach bietet mit Direktan® den Wirkstoff Sildenafil in einer innovativen Darreichungsform zu einem ökonomischen Preis an. Direktan® ist in den Wirkstärken 25 mg, 50 mg und 100 mg verfügbar. Die weiße, dreieckige Kautablette soll bei der Einnahme zerkaut werden, damit eine diskrete Einnahme ohne Wasser garantiert ist. Ein zusätzlicher Mehrwert ist durch den erfrischenden Minzgeschmack gegeben. Auch Großpackungen mit 40 Stück sind in den Wirkstärken 50 und 100 mg erhältlich.

Literatur:

1. DPMÖ, 06/2015.
2. McCabe MP. Intimacy and quality of life among sexually dysfunctional men and women. J Sex Marital Ther 1997; 23: 276–90.
3. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, et al.; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2009; 151: 639–49.
4. Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL, et al.; Endotrial Study Group. The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2009; 6: 2547–60.
5. Fachinformation Direktan®, Stand 04/2014.
6. Giuliano F, Peña BM, Mishra A, et al. Efficacy results and quality-of-life measures in men receiving sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction. Qual Life Res 2001; 10: 359–69.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

GEROT  **LANNACH**

G.L. Pharma GmbH

Saskia Novak, MA

Produktmanagement

A-8502 Lannach, Schlossplatz 1

Tel.: 03136/82 5 77-235

Fax: 03136/82 5 77-250

E-Mail: saskia.novak@gl-pharma.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 11:

Direktan 25 mg-Kautabletten. Direktan 50 mg-Kautabletten. Direktan 100 mg-Kautabletten. Zusammensetzung: 1 Kautablette enthält 35,12 mg/70,24 mg/140,48 mg Sildenafilcitrat, das *in situ* zu 25 mg/50 mg/100 mg Sildenafil umgewandelt wird. **Sonstige Bestandteile:** Polacrilin-Kalium, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Aspartam (E951; 2,15 mg/4,30 mg/8,60 mg), Croscarmellose-Natrium, Pfefferminzaroma, Lactose-Monohydrat (70,4575 mg/140,915 mg/281,83 mg), Povidon K-30. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Direktan kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxidzyklischen-Guanosinmonophosphat- (cGMP) Stoffwechsel konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Sildenafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht. Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie auch Sildenafil sind bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), nicht anzuwenden. Bei folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert: schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. ATC-Code: G04BE03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** Direktan 25 mg-Kautabletten: 4 Stk. Direktan 50 mg-Kautabletten: 4, 12 und 40 Stk. Direktan 100 mg-Kautabletten: 2, 4, 12 und 40 Stk. **Stand der Information:** Juli 2013 Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

Fatigue, ein unterschätzter Begleiter in der Onkologie [1]

Laut einer US-Befragung von 1000 Prostatakarzinom-Patienten wurde der Erhalt der Lebensqualität als vorrangiges Therapieziel (45 %), gefolgt von Lebensverlängerung (29 %) und Verzögerung der Progression (13 %), angegeben [2]. Die Lebensqualität hängt stark mit der onkologischen Erkrankung, aber auch mit der Verträglichkeit bzw. den Nebenwirkungen der tumorspezifischen Behandlung zusammen. Fatigue hat sich nicht nur als eine der am häufigsten auftretenden Nebenwirkung herauskristallisiert [3], Fatigue wird von Patienten auch als beeinträchtigender beschrieben als andere Nebenwirkungen wie beispielsweise Schmerz [4].

Fatigue: Mehr als nur Müdigkeit [5]

Fatigue wurde in der Vergangenheit oft nicht diagnostiziert, erfasst und behandelt. Um das Bewusstsein für dieses komplexe Erschöpfungssyndrom zu erhöhen, haben Leitlinien wie die National Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) Empfehlungen für die Patientenaufklärung und gezielte Beachtung der Fatigue entwickelt [1]. Denn Fatigue ist mehr als nur Müdigkeit. Es handelt sich um ein Zusammenspiel vieler Faktoren wie Inaktivität, fehlende Regeneration, Hilfllosigkeit, Gedächtnisstörungen, Depression bis hin zur Berufsunfähigkeit [5]. Auch andere Fachgesellschaften haben die Ernsthaftigkeit des Fatigue-Syndroms erkannt. Das deutsche Leitlinienprogramm Onkologie gibt beispielsweise in ihrer „S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ die klare Empfehlung, die Fatigue regelmäßig und systematisch zu hinterfragen und den Patienten im Bedarfsfall angemessen zu betreuen bzw. zu behandeln (Tab. 1) [6].

Ursachen von Fatigue

Fatigue kann mehrere Ursachen haben. Zum einen kann sie auf die Tumorerkrankung zurückgeführt werden (Tumor-assoziierte Fatigue). Bleibt man beim Beispiel des Prostatakarzinoms, so ist bekannt, dass Fatigue oft bereits während der Androgendeprivationstherapie (ADT) auftritt. Auch im fortgeschrittenen Stadium (metastasiertes

Empfehlungsgrad A: S3-Guidelines zum Umgang mit Fatigue

Körperliche und psychische Beschwerden wie Angst, Unruhe, Depression, Dyspnoe, Schwäche und Fatigue sollen regelmäßig erhoben werden und es soll eine angemessene Betreuung bzw. Behandlung erfolgen.

Hintergrundinformation:

Die fortschreitende Tumorerkrankung bringt körperliche und ggf. psychische Schwäche sowie möglicherweise auch ein Erschöpfungssyndrom (Fatigue) mit sich. Zum Umgang mit diesen Einschränkungen infolge des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums sollen Gespräche mit den Patienten und deren Angehörigen geführt werden, die Möglichkeiten und Grenzen therapeutischer Interventionen aufzeigen und darüber hinaus auf die angemessene Alltagsgestaltung fokussieren. Reversible Ursachen körperlicher oder psychischer Beschwerden sollen diagnostiziert und angemessen behandelt werden.

Tabelle 1: S3-Guidelines, Langversion Prostatakarzinom 2014. Erstellt nach [6].

kastrationsresistentes Prostatakarzinom [mCRPC]) ist Fatigue eine häufige Nebenwirkung. Andererseits kann Fatigue aber auch (zusätzlich) durch bestimmte Substanzen hervorgerufen werden (Arzneimittel-assoziierte Fatigue) [7]. Nebenwirkungen, die auf das Arzneimittel zurückzuführen sind, sind in der jeweiligen Fachinformation angeführt [8].

Erstmals positive Wirkung auf Fatigue im mCRPC nachgewiesen [7]

Auch wenn die Fatigue ein dominantes Symptom im Prostatakarzinom darstellt, gibt es auch positive Entwicklungen. In einer Subanalyse der COU-AA-301 (Zytiga® + Prednison vs. Prednison im mCRPC Post-Docetaxel) wurden erstmals und bisher unangefochten positive Auswirkungen von Zytiga® im Verumarm auf die Tumor-assoziierte Fatigue nachgewiesen [7] (unter Zytiga® ist nach bisheriger Kenntnis keine Arzneimittel-assoziierte Fatigue gegeben) [9]. So konnte gezeigt werden, dass Zytiga® + Prednison nicht nur eine effektive, tumorwirksame Therapie ist, sondern auch eine signifikant schnellere Besserung der Tumor-assoziierten Fatigue im Vergleich zu Prednison als Monotherapie erzielt (Besserung der Fatigue-Intensität in 59 vs. 194 Tagen, Besserung der Fatigue-Beeinträchtigung in 57 vs. 113 Tagen) [7]. Die gute Patientenerfahrung mit Zytiga® wird auch durch ein Abstract am ASCO 2014 bestätigt: 72 % der Patienten sagen, dass sie mit Zytiga® ihre Aktivitäten besser ausüben können als vorher. Sie fühlen sich besser und haben mehr Kontrolle über ihr Leben [10]. Der Erhalt der Lebensqualität als vorrangiges Therapieziel, wie in der eingangs erwähnten Befragung fest-

gestellt, wird mit Zytiga® nachgewiesen unterstützt [2, 10].

Literatur:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Related Fatigue (Version 2/2015). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf [gesehen: 22.7.2015].
2. Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997; 50: 366–72.
3. Feyer P, Kleeberg UR, Steingraber M, et al. Frequency of side effects in outpatient cancer care and their influence on patient satisfaction – a prospective survey using the PASQOC questionnaire. *Support Care Cancer* 2008; 16: 567–75.
4. Stone P, Richardson A, Ream E, et al. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol* 2000; 11: 971–5.
5. Horneber M, Fischer I, Dimeo F, et al. Tumor-assoziierte Fatigue: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 161–72.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Langversion 3.0 Oktober 2014). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf [gesehen: 22.7.2015].
7. Sternberg CN, Molina A, North S, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2012; 00: 1–9.
8. European Commission. A guideline on summary of product characteristics (SmPC, September 2009). http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpe_guideline_rev2_en.pdf [gesehen: 27.7.2015].
9. Fachinformation Zytiga®, 25.06.2015.
10. Naim AB, Roland B, Wyant S. Examining experiences of patients currently being treated with abiraterone acetate (AA) for metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl): abstr e16102.

Weitere Informationen:



Janssen-Cilag Pharma GmbH
A-1020 Wien, Vorgartenstraße 206B
www.zytiga.at

PHAT/ZYT/0715/0003

Aktuelle *In-vitro*-Untersuchung bestätigt Therapieprinzip bei chronischen Zystitiden: Chondroitinsulfat 0,2 % „repariert“ die defekte GAG-Schicht

Ein Defekt der Glykosaminoglykan- (GAG) Schicht, die als Schutzschicht der Blasenwand die Grenze zwischen Urin und Urothel bildet, gilt als gemeinsames pathogenetisches Merkmal chronischer Zystitiden und heute zugleich als wahrscheinliche Ursache der einhergehenden Symptome [1] wie imperativer Harndrang und Schmerzen beim Wasserlassen. Durch Schäden in dieser GAG-Schicht können Bakterien und reizende Substanzen aus dem Urin tiefer gelegene Schichten des Urothels penetrieren und somit die typischen Beschwerden hervorrufen. In einer aktuellen In-vitro-Untersuchung konnten nun Boy B. Rozenberg et al. nachweisen: Das defekte Urothel regeneriert sich besser unter der Zugabe von Chondroitinsulfat 0,2 %. Diese Ergebnisse präsentierten die Wissenschaftler im Rahmen des NVU-Kongresses am 7. November 2014 in Nieuwegein (Niederlande).

Imperativer Harndrang, häufiges Wasserlassen und Schmerzen: Chronische Zystitiden beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen. In den Fokus des wissenschaftlichen Interesses ist seit einigen Jahren die GAG-Schicht getreten. Sie bildet als Schutzschicht der Blasenwand die Grenze zwischen Urin und Urothel. Sie besteht aus langkettigen Polysacchariden, die große Mengen an Wasser binden. Ist die GAG-Schicht geschädigt, können reizende Substanzen aus dem Urin bis in die tiefer gelegenen Schichten der Blasenwand vordringen. Als Folge kommt es zu typischen Beschwerden. Ein Defekt der GAG-Schicht gilt heute als wahrscheinliche Ursache für die mit chronischen Zystitiden einhergehenden Symptome.

In ihren Untersuchungen gingen Rozenberg et al. der Frage nach, inwieweit sich der Effekt von Chondroitinsulfat-Instillationen auf die Barrierefunktion des Urothels auswirkt. Zu diesem Zweck wurden porcine Urothelzellen kultiviert, durch Protamin wiederholt beschädigt und die Barrierefunktion mittels Messung des transepithelialen elektrischen Widerstands (TEER) überprüft. Ergebnis: Defektes Urothel erfährt eine bessere Regeneration, wenn es mit 0,2%igem Chondroitinsulfat behandelt wird. Zusätzlich wiesen die Ex-

perten die regenerierte GAG-Schicht im Elektronenmikroskop nach.

Diese Untersuchungen bestätigen erneut die bedeutende Rolle des Chondroitinsulfats und seine große Relevanz für die Barrierefunktion an der Grenzfläche zwischen Gewebe und Blaseninhalt heraus. Klinische Daten und Studien bestätigen, dass Patienten mit chronischen Zystitiden, denen ein Defekt der GAG-Schicht zugrunde liegt, von der Instillationstherapie mit dem GAG-Ersatz Chondroitinsulfat 0,2% (Gepan® instill) profitieren.

Literatur:

1. Janssen DA, van Wijk XM, Jansen KC, et al. The distribution and function of chondroitin sulfate and other sulfated glycosaminoglycans in the human bladder and their contribution to the protective bladder barrier. J Urol 2013; 189: 336–42.

Weitere Informationen:

POHL BOSKAMP 

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Tel.: +49 4826/590
E-Mail: info@pohl-boskamp.de

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

1. Bezeichnung des Arzneimittels: Betmiga 25 mg Retardtabletten. Betmiga 50 mg Retardtabletten. **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettkern: Macrogol, Hypromellose, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172). Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettkern: Macrogol, Hypromellose, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **3. Anwendungsgebiete:** Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, *overactive bladder*) auftreten können. **4. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **5. Pharmakotherapeutische Gruppe:** Urologika, Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04BD12. **6. Inhaber der Zulassung:** Astellas Pharma Europe B.V.FKI Betmiga, Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande. **7. Vertriebe in Österreich:** Astellas Pharma Ges.m.b.H, Donau-City-Straße 7, A-1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com. **8. Stand der Information:** 03/2015. **9. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht/Suchtgift:** Verschreibungspflichtig.

„Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“

Die vorteilhafte Cialis® 14-Stück Starterpackung ist da

**NEU: ab
1. Juni 2015**



Warum warten? Jetzt starten! **Cialis® Konstanztherapie** kennenlernen, erleben und dann entscheiden.



Lilly

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 Media Group GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandspesen), Einzel-
heft 10,-

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

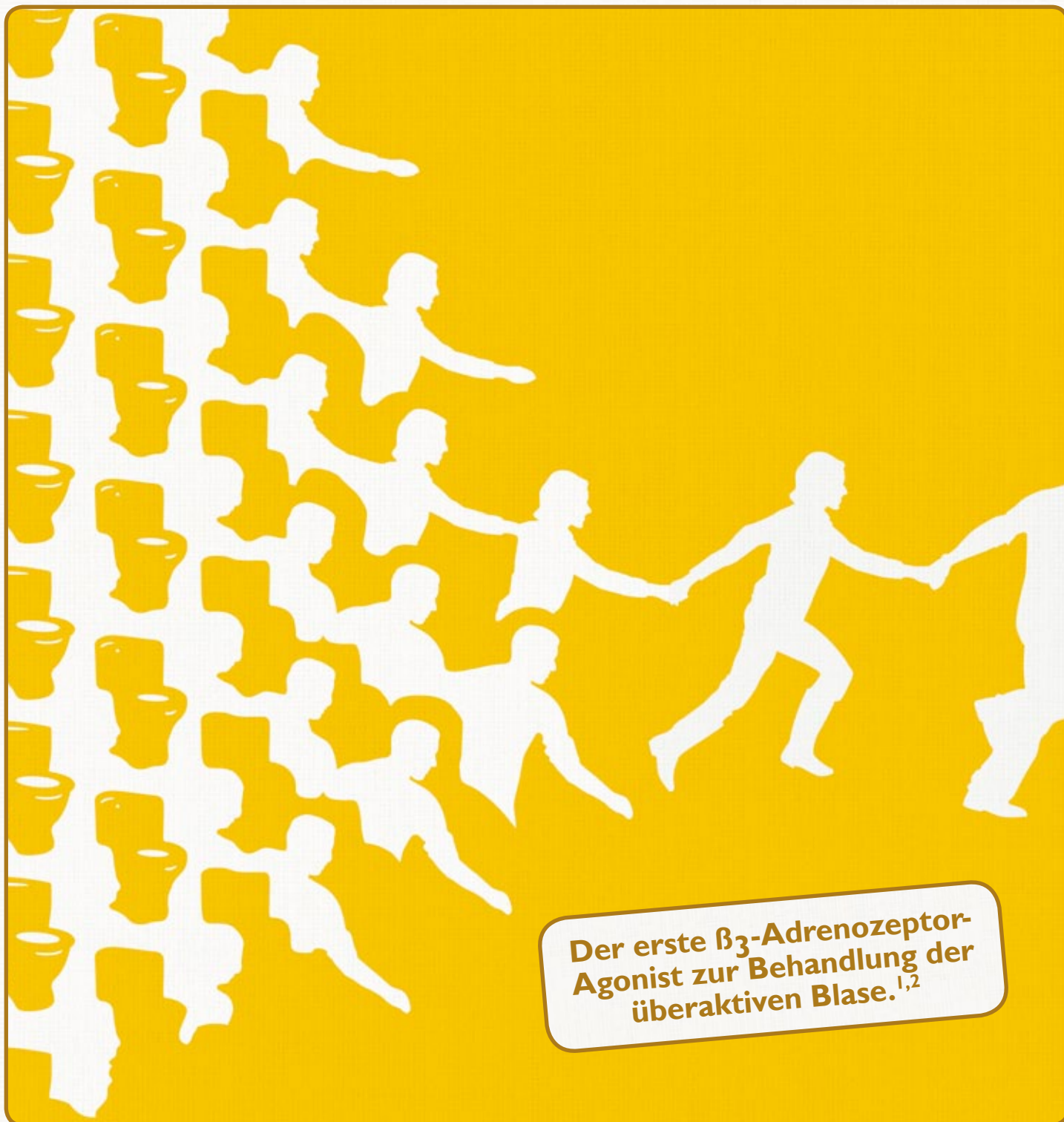
Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beiträ-
ges zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr en-
thaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-
tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechts-
gesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen
schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-
arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmun-
gen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen. Auch die Rechte
der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-
sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf
ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall
anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-
keit überprüft werden.

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form ver-
wendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.



Der erste β_3 -Adrenozeptor-Agonist zur Behandlung der überaktiven Blase.^{1,2}

OAB: ES IST ZEIT, UMZUDENKEN.