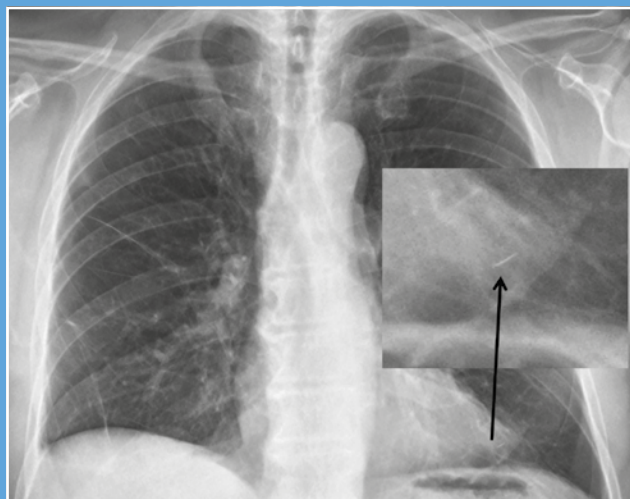


Journal für Urologie und Urogynäkologie

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 loko-regionär begrenzten Prostatakarzinoms

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

RUBRIKEN

Aktuelles

Für Sie gelesen

Buchbesprechung

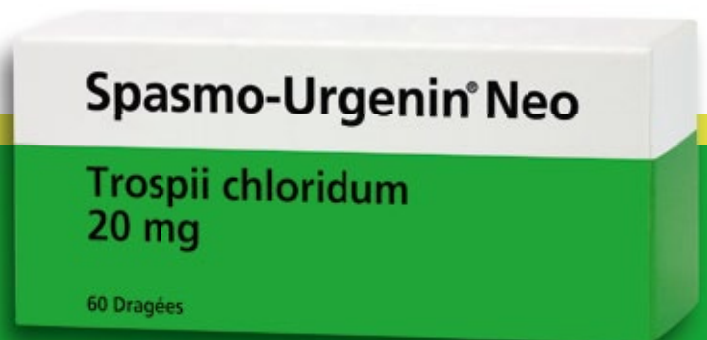
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Bei hyperaktiver Blase ...



- Rasche und anhaltende Wirkung^{1,2}
- Gute ZNS Verträglichkeit³
- Geringes Interaktionspotenzial³

Referenzen:

1. Rudy D et al. Time to onset of improvement in symptoms of overactive bladder using antimuscarinic treatment. BJU Int. 2006; 97(3):540-546. 2. Rudy D et al. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. Urology. 2006; 67(2):275-280. 3. Fachinformation Spasmo-Urgenin® Neo, Stand 06/2014.

Spasmo-Urgenin® Neo (Trospiumchlorid): **I:** Hyperaktivität des Detrusors. **D:** 2x täglich 1 Dragée (20 mg Trospiumchlorid) vor den Mahlzeiten. **KI:** Ileus, schwere GI Erkrankungen, Tachyarrhythmie, Myasthenia gravis, Engwinkelglaukom, Harnretention, Pollakisurie/Nykturie infolge Herz- oder Niereninsuffizienz. Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe. **WV:** Obstruktive Harnabflussstörungen, autonome Neuropathie, mech. Stenosen des GI Traktes. Schwere Niereninsuffizienz. Schwangerschaft. Stillzeit. Fahrtüchtigkeit. **IA:** Mögliche Verstärkung der anticholinergen Wirkung anderer Anticholinergika sowie der tachykarden Wirkung von β -Sympathomimetika. Mögliche Reduktion der Wirkung von Prokinetika. **UW:** Mundtrockenheit. Obstipation, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie. Blähungen, Diarrhoe, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Tachykardie. Glaukom. Miktionsstörungen (UW < 0,1% s. AIPS). **P:** 20 und 60 Dragées. **(B).** **Kassenzulässig.** Ausführliche Informationen: Packungsbeilage, AIPS (www.swissmedinfo.ch) oder MEDA Pharma GmbH, 8602 Wangen-Brüttisellen. Juni 2014.

MEDA

Inhalt

REVIEWARTIKEL

Späte Seed-Migration nach LDR-Brachytherapie der Prostata mit ¹²⁵I-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 9

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

RUBRIKEN

Aktuelles Neues zum Prostatakarzinom 14

C. Reinke

Für Sie gelesen 17

Buchbesprechung 18

Hinweise für Autoren 19

Impressum 13

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

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 erfolgter 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-Migration zeigte sich eine späte Seed-Migration bei 2 der 36 Patienten (6 %) mit Migration in die Lun-

ge, 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

Résumé: Migration tardive des grains après une curiethérapie à FDD par des implants permanents de I¹²⁵ dans la prostate. *Contexte:*

À la suite d'une curiethérapie à FDD (faible débit de dose), on observe souvent une migration des grains. Malgré plusieurs travaux réalisés sur les grains implantés qui subissent une migration en phase postopératoire précoce, il n'existe à ce jour que peu de données sur la migration des grains plusieurs années après une intervention réussie. Notre objectif était de saisir des données sur l'incidence, la localisation, les symptômes et les conséquences thérapeutiques d'une migration tardive des grains > 3 ans après leur implantation.

Méthodes: Nous avons fait une analyse rétrospective de 63 patients non sélectionnés dont la prostate avait été traitée entre 2001 et 2010 par

une curiethérapie interstitielle transperinéale à FDD guidée par échographie transrectale, avec utilisation de grains liés («strand»). Un cliché de la symphyse a été fait le premier jour après l'intervention et un deuxième cliché de la symphyse a été fait 6 semaines plus tard, combiné avec un scan TDM/IRM du bassin en technique de fusion d'images pour l'examen dosimétrique. Le contrôle de suivi radiologique à long terme 3 ans après l'intervention a compris un cliché de la symphyse et une radiographie du thorax.

Résultats: Plus de 3 ans après la curiethérapie, 36 des 63 patients (57 %) présentaient une perte de grains. Le nombre de grains manquants allait de 1 à 9. À côté d'une migration précoce de grains, on a constaté une migration tardive de grains chez 2 des 36 patients (6 %), avec migration dans les poumons, le foie et le petit bassin. Toutes les migrations tardives étaient asymptomatiques et sans conséquence thérapeutique.

Diskussion: À côté des pertes de grains fréquemment observées, il semble qu'une migration de grains plusieurs années après leur implantation se produise rarement. Les contrôles à long terme avec examens radiologiques complémentaires de suivi pourraient néanmoins avoir leur utilité pour documenter une migration significative de grains.

J Urol Urogynäkol 2015 (CH); 17 (3): 4–8.

Mots clés: cancer de la prostate, curiethérapie, brachytherapie, I¹²⁵, migration des grains

■ 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 Seed-Embolisationen [9–12]. Einzelne Berichte beschreiben

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

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

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 I¹²⁵-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 der Seed-Position und -Anzahl erlaubte. Die Implantation erfolgte durch eine intraoperativ geplante, Template-gesteuerte, transperineale interstitielle Brachytherapie mit I¹²⁵-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.

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.

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 prostatistischen 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 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 Ver-

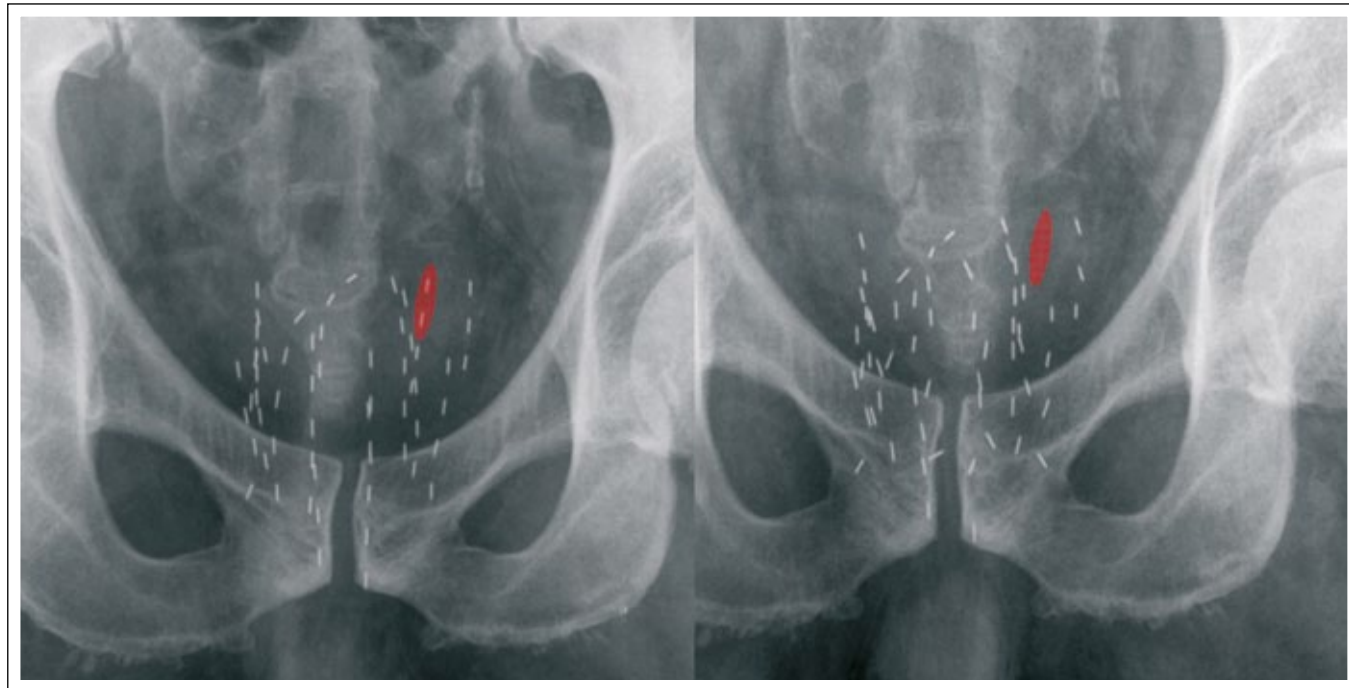


Abbildung 1: Seed-Verlust – Verlust von 2 Seeds in der Nachsorge.

lust 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 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 periprostatischen 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-

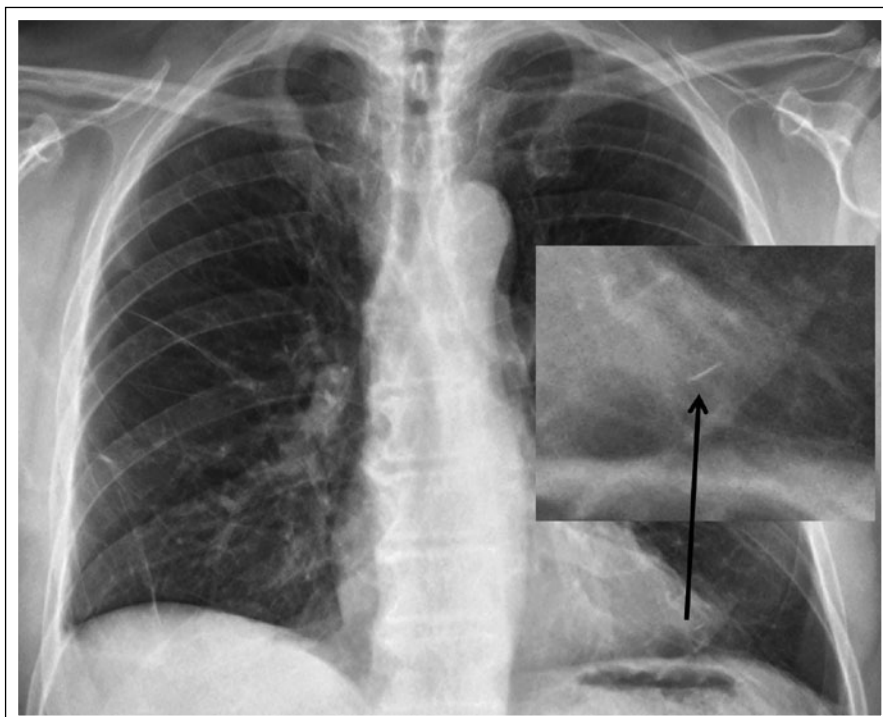


Abbildung 2: Pulmonale Seed-Migration – Röntgen-Thorax 6 Wochen nach Seed-Implantation.

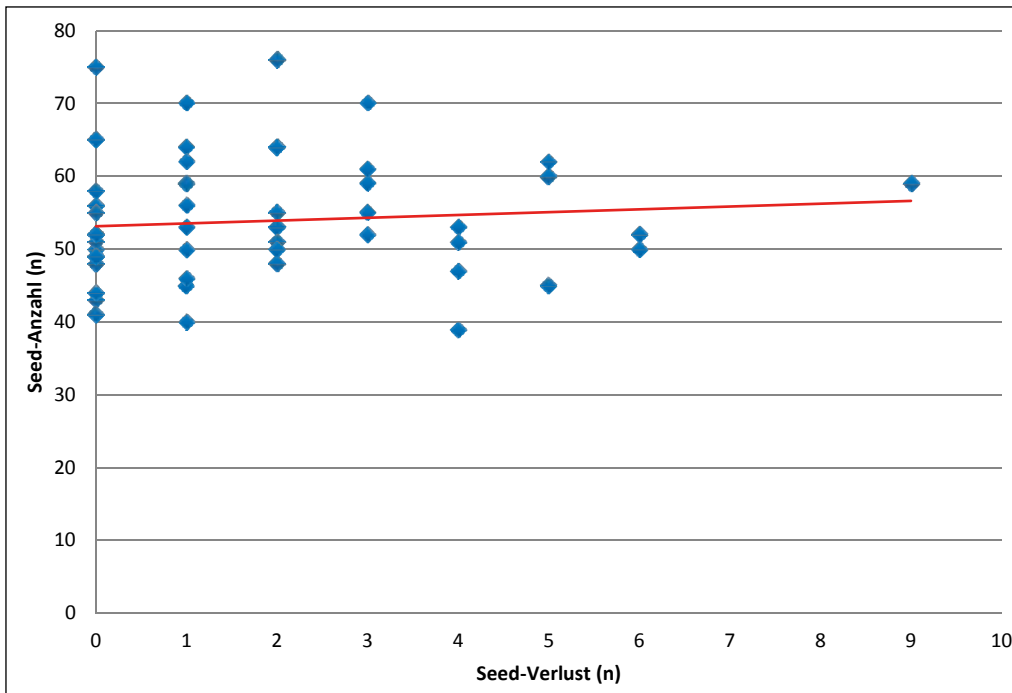


Abbildung 3: Seed-Verlust vs. Anzahl implantierter Seeds.

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 einer 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 kapselnahe 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. Aufgrund der Möglichkeit, ernsthafte

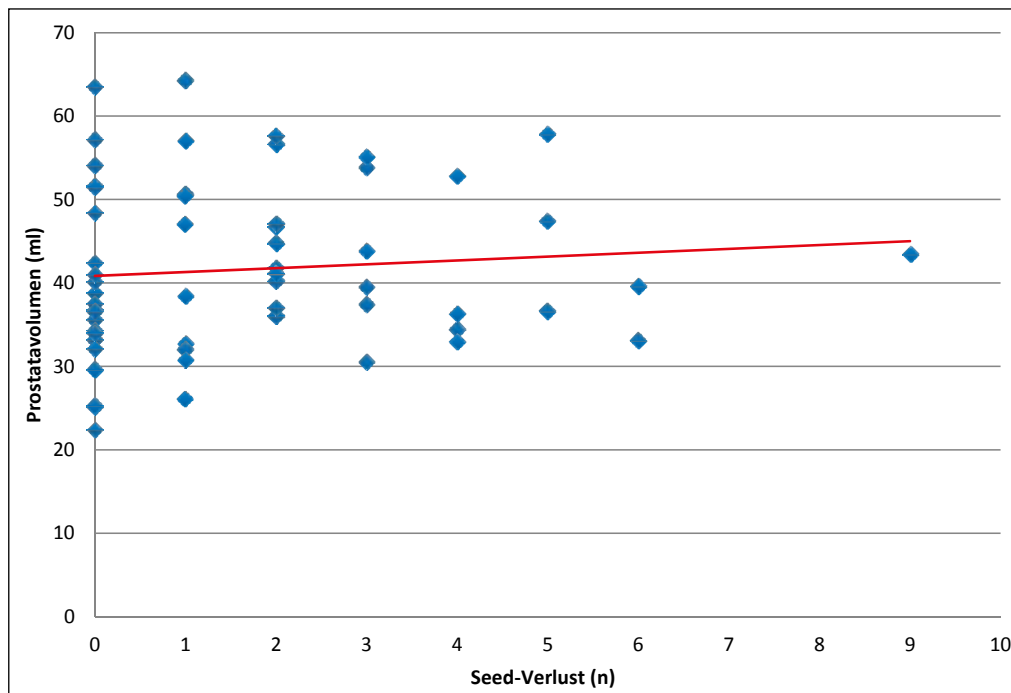


Abbildung 4: Seed-Verlust vs. Prostatavolumen.

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

■ 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.

■ 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 versus 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, Kusuhashi 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 correlates 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 (125I) seeds. Radiat Oncol 2011; 6: 130.
18. Putra 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.



(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 Androgendeprivations-therapie (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 Niedrig-risiko-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 ausschließlicher 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

Résumé: Traitement endocrinien (néo-) adjuvant du cancer prostatique locorégional. Chez les patients atteints d'un cancer prostatique locorégional sans métastases, on distingue 3 niveaux de risque – faible, intermédiaire et élevé – en fonction de paramètres cliniques préthérapeutiques. Un aspect d'intérêt clinique particulier est l'identification des types de patients qui pourront profiter d'un traitement par privation androgénique (TPA) en plus du traitement curatif primaire prévu. De nombreuses études randomisées ont été réalisées pour examiner la question du TPA néo-adjuvant, simultané, adjuvant ou combinant plusieurs de ces approches ainsi que la question de la durée optimale d'un tel traitement complémentaire administré en plus de la RT. Globalement, les résultats de ces études justifient l'indication d'un traitement néo-adjuvant et/ou adjuvant antihormonal en plus de la radiothérapie

percutanée chez les patients atteints d'un cancer prostatique localement limité, mais chez lesquels des facteurs de risque ont été objectivés. Cette approche permet d'atteindre une amélioration du pronostic. Le TPA complémentaire doit durer environ 2 ans à 3 ans au maximum chez les patients présentant un profil de risque élevé, et de 4 à 6 mois chez les patients à risque intermédiaire. La recommandation d'un traitement antihormonal doit tenir compte aussi d'aspects individuels du patient (p. ex. co-morbidité, âge, espérance de vie, préférences du patient). Jusqu'à présent, les données disponibles ne renseignent pas clairement sur la question de la situation dans laquelle une RT complémentaire des voies lymphatiques régionales est indiquée. Les patients traités pour un cancer à faible risque n'ont pas besoin d'un traitement endocrinien accompagnant, indépendamment du choix d'une radiothérapie percutanée, d'une curiethérapie à faible débit de dose ou d'une intervention chirurgicale.

Après une prostatectomie radicale, un traitement anti-androgénique est recommandé dans le cas d'un cancer pN1, mais non lors d'une situation purement R1 (là, on choisira une radiothérapie postopératoire). La valeur que l'on doit attribuer à un TPA administré en plus d'une radiothérapie postopératoire n'est pas encore déterminée. **J Urol Urogynäkol 2015 (CH); 17 (3): 9–13.**

Mots clés: traitement endocrinien, cancer de la prostate, adjuvant, radiothérapie, prostatectomie radicale

■ 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].

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

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 erfolgender 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: 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 Gradings. 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 kom-

biniert 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 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.

Dosiseskalation der Bestrahlung bei Patienten der Hochrisiko-Gruppe

Für die Frage der Dosiseskalation (≥ 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 dosiseskalierte 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 Niedrigrisiko- 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 regionäre 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 (Infiltration der Samenblasen) – sind im Rahmen der Resektion tumorfreie (R0) oder positive (R1) Schnittländer 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 Schnittländern 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 $\pm$ 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 An-

drogendeprivation ist deshalb Standard bei nodal positiven Patienten.

■ 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, Putura 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, Nakfior 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 localised 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

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.

py, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 969–74.

27. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014; 12: 686–718.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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].

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Musunuru HB, Klotz L, Vespirini 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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 prostatic 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 secondary 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.

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 Bacht

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 Versandkosten), Einzelheft 10.–

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

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

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

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

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

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

Aktuelles: Neues zum Prostatakarzinom

C. Reinke

Im Rahmen eines kürzlich in Olten abgehaltenen Symposiums wurden – neben einem neuen Diagnostik-Tool zur Früherkennung – aktuelle Entwicklungen in der operativen und medikamentösen Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms vorgestellt. Besonders hervorgehoben wurden bei dieser Gelegenheit auch die positiven Effekte intensiver sportlicher Bewegungsprogramme auf die Leistungsfähigkeit, Lebensqualität sowie die Prognose der Betroffenen.*

■ Die ProstateCheck-App hilft Risikopatienten zu erkennen

Das Prostatakarzinom ist in den westlichen Industrienationen die beim Mann am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Da der Tumor über lange Zeit unauffällig bleibt, die Früherkennung aber lebensrettend sein kann, wäre eine eindeutige aussagekräftige Vorsorgediagnostik hilfreich. Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als breit angelegtes Screening-Programm ist in den letzten Jahren allerdings in Kritik geraten. So können schwankende und/oder falsch positive Testergebnisse bei Entzündungen oder einem hohen Adenomanteil beispielsweise zu unnötigen Biopsien führen. Aber selbst bei einem durch den Test erkannten Prostatakarzinom besteht die Gefahr der „Übertherapie“, da es Tumoren gibt, die so langsam wachsen, dass sie den zumeist älteren Betroffenen zu Lebzeiten nicht gefährlich werden, eine operative Behandlung des Karzinoms also ein unnötiges Risiko wäre. Um jene Patienten mit einem behandlungsbedürftigen, rasch wachsenden Tumor möglichst frühzeitig zu identifizieren, hat das Kantonsspital Aarau zusammen mit der Stiftung Prostatakrebsforschung Schweiz eine risikoadaptierte ProstateCheck-App entwickelt, die **Professor Dr. med. Stephen Wyler**, stv. Chefarzt der Urologischen Klinik des Kantonsspitals Aarau, einleitend vorstellte. Die für Android und iOS geeignete App, die auf Daten der bisher umfangreichsten langfristig angelegten Vorsorge-Studie (ERSPC) basiert, errechnet anhand persönlicher Nutzerangaben (PSA, Alter, familiäre Vorbelastung) das individuelle Prostatakarzinomrisiko und gibt ergebnisorientierte Empfehlungen (z. B. Kontrollintervalle) zum weiteren Vorgehen. Therapiebedürftige Risikopatienten lassen sich so identifizieren, unnötige Abklärungen und Eingriffe aber vermeiden. Interessierte Fach- und Hausärzte erhalten weitere Informationen zur ProstateCheck-App unter:

maciej.kwiatkowski@ksa.ch

■ HIFU – mit Ultraschall das Prostatakarzinom eliminieren

Bei Patienten mit lokalisiertem, potenziell heilbarem Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren gilt die radikale Prostatektomie seit Langem als Goldstandard. Allerdings leiden die Patienten oft lebenslang unter den erheblich in die Lebensqualität eingreifenden Nebenwirkungen der Prostataentfernung wie Inkontinenz, Urge-Symptomen und Potenzverlust, berichtete **PD Dr. med. Daniel Eberli**, leitender Arzt der Klinik für Urologie des Universitätsspitals Zürich. Vor allem Patienten, die an einem weniger aggressiven, gut lokalisierbaren Tumor leiden, profitieren kaum von dieser Behandlung. Für sie ist die HIFU-Methode eine Therapieoption, denn dieses nichtinvasive Verfahren erlaubt es, nur das zuvor definierte krebsbefallene Prostatagewebe zu eliminieren, ohne die ganze Drüse zu entfernen. Eberli hat sich als einer der ersten Schweizer Urologen auf die fokale HIFU- (hochintensiv fokussierte Ultraschall-) Therapie der neuesten Generation spezialisiert und bietet seinen Patienten diese Behandlungsmöglichkeit, wenn der Krebs eine geringgradige Malignität aufweist (bis Gleason 6) und gut lokalisierbar ist. Die HIFU-Technologie nutzt energiereiche gebündelte Ultraschallwellen, die in den zuvor definierten Arealen mit millimetergenauer Präzision Temperaturen von bis zu 90 Grad erzeugen. Diese Hitzebehandlung tötet die Krebszellen zuverlässig ab. Durch eine wiederholte Ultraschallauslösung lässt sich so der gesamte Karzinombereich eliminieren, wobei die Prostata weitgehend erhalten bleibt. Soll diese Behandlung zur Anwendung kommen, ist eine präzise Abklärung und Lokalisierung des Tumors erforderlich, die durch eine vorgängige MRT-fusionierte 3-dimensionale Biopsie der Prostata erfolgt. Mit einer solchen (unter Kurznarkose durchgeführten) „Schachbrett“- oder „Template-Biopsie“ kann die Tumorlokalisierung genau dokumentiert werden. In Zürich wurden bisher 40 Patienten mit der gezielten HIFU-Therapie behandelt. Aufgrund der unterschiedlichen Lokalität der Tumorherde beim Prostatakarzinom kann es sein, dass einige Patienten nach der Therapie nicht völlig tumorfrei sind; 86 % weisen allerdings bis zu 3 Jahre danach keinen signifikanten Tumorbefund auf, so Eberli. Neben dem Vorteil des nichtinvasiven Verfahrens bietet die fokale HIFU noch die Vorteile, dass die Behandlung bei einem Rezidiv jederzeit wiederholt werden kann und – *last but not least* – die im Gegensatz zur radikalen Prostatektomie deutlich geringere Nebenwirkungsrate: Nur bei 5 % der behandelten Patienten kommt es zu Erektionsstörungen, Inkontinenz als Operationsfolge ist ausgesprochen selten.

■ Frühe Chemotherapie hilfreich bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom

Für Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist eine Reihe medikamentöser Behandlungsoptionen verfügbar, so **PD Dr. med. Frank Stenner**,

* **Quelle:** Urologisches Symposium „Neues zum Prostatakarzinom aus Medizin, Technik und Lifestyle“, 11. Juni 2015, in Olten. Die Veranstaltung wurde von AbbVie AG, Baar, unterstützt.

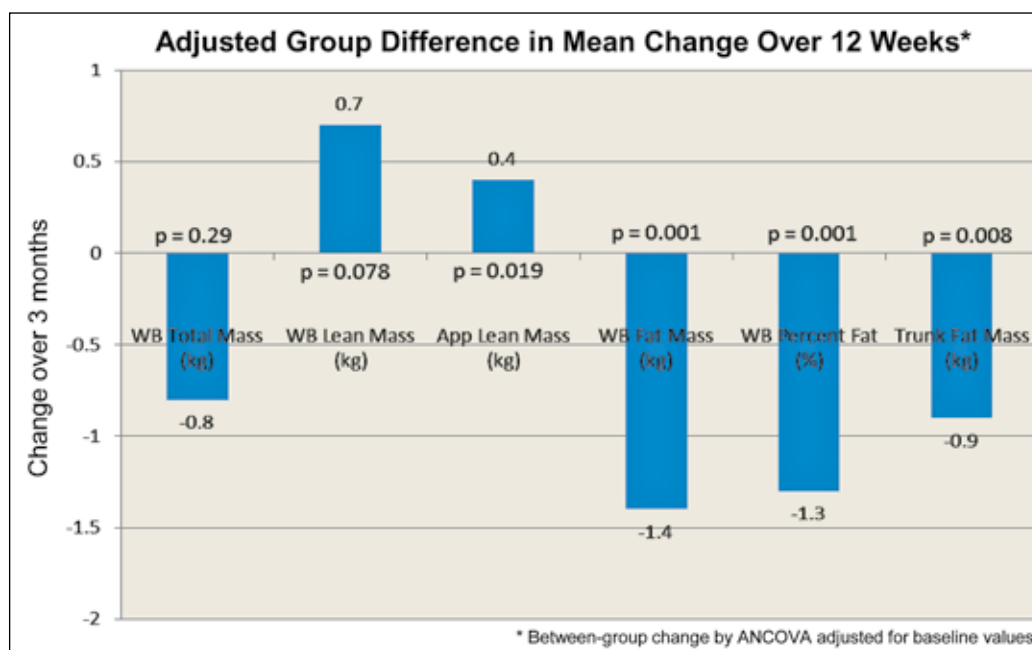


Abbildung 1: Körperzusammensetzung. Erstellt aus Daten einer randomisierten kontrollierten Studie mit 63 Patienten, die mit Beginn der medikamentösen Androgendeprivation über einem Zeitraum von 3 Monaten entweder ein kontrolliertes intensives Kraft- und Ausdauertraining absolvierten (n = 32) oder nur die übliche Krebsnachsorge [4]. Mit freundlicher Genehmigung von Professor Robert U. Newton. © 2014 AbbVie AG.

Onkologe am Universitätsspital Basel. Die Herausforderung für den Arzt besteht darin, die geeignete Therapie für den jeweiligen Patienten zu finden, wenn die Krankheit fortschreitet und sich im weiteren Verlauf eine Kastrationsresistenz entwickelt.

Beim metastasierenden, noch hormonsensitiven Prostatakarzinom mit geringgradiger Symptomatik hat sich – zusätzlich zur Androgendeprivation – eine frühe Chemotherapie mit Docetaxel (Taxotere®) bewährt, da sie nicht nur mit einem erheblich längeren progressionsfreien Überleben verbunden ist, sondern auch die Zeit bis zur Kastrationsresistenz des Tumors verlängern kann, betonte Stenner. Diese Vorteile sollten genutzt werden, die stärkeren Nebenwirkungen der Behandlung seien in der Regel „tragbar“, vor allem, wenn die Patienten noch körperlich fit sind.

Symptomatische Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und gutem Allgemeinzustand können als Erstlinientherapie mit Docetaxel, Abirateron (Zytiga®) oder Enzalutamid (Xtandi®) therapiert werden. Bei Knochenmetastasen stehen zusätzlich Radium 223 (Xofigo®) plus Bisphosphonate oder Denosumab (Xgeva®) zur Verfügung. In der Zweitlinientherapie können nach Chemotherapie mit Docetaxel wahlweise Abirateron, Enzalutamid oder Cabazitaxel (Jevtana®) eingesetzt werden sowie auch hier Radium 223 in Kombination mit Bisphosphonaten und Denosumab bei Knochenmetastasen. Sowohl für Abirateron als auch Enzalutamid wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen.

■ Mit Sport und Bewegung mehr Lebensqualität trotz Prostatakarzinom

In seinem Vortrag hob **Professor Robert U. Newton**, Leiter des Health and Wellness Institute der Edith Cowan University in Perth, Australien, den hohen Stellenwert intensiver körperlicher Aktivität für die Lebensqualität sowie die Langzeitprognose der an einem Prostatakarzinom erkrankten Männer hervor. Dass regelmäßige körperliche Aktivität mit einem gerin-

geren Krebsrisiko assoziiert ist, ist seit einiger Zeit bekannt. Aus zahlreichen epidemiologischen Studien der letzten Jahre weiss man, dass sportliche Betätigung auch eine präventive Massnahme gegen Prostatakrebs zu sein scheint [1]. Aber auch Männer, die bereits an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, profitieren von einem mehrmals wöchentlichen intensiven Kraft- und/oder Ausdauertraining, betonte Newton. So konnten Kenfield et al. in ihrer Studie bei rund 3000 Patienten mit nichtmetastasierendem Prostatakarzinom zeigen, dass z. B. mehrstündiges schnelles Gehen (≥ 3 h/Woche) im Vergleich zu gemächlichem Spazieren das allgemeine Mortalitätsrisiko um 49 % und das Risiko, an der Krebserkrankung zu sterben, um 61 % zu reduzieren vermag [2].

Bei Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom hat sich vor allem intensives Krafttraining bewährt, da der medikamentöse Androgenentzug, mit dem die krebsfördernde Wirkung der männlichen Sexualhormone ausgeschaltet wird, mit einem Verlust an Muskelmasse und Körperkraft sowie abnehmender Knochendichte einhergeht. Stattdessen nimmt die Fettmasse zu; zudem beeinträchtigen sinkende Leistungsfähigkeit, Erschöpfung und Fatigue die Lebensqualität. Studien konnten zeigen, dass sich Muskelmasse und Muskelkraft dieser Patienten durch regelmässiges kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining wieder aufbauen und stärken lassen. Erschöpfungszustände und Fatigue gehen zurück, die Lebensqualität steigt und die Patienten fühlen sich körperlich wieder fit. Die hohe mechanische Beanspruchung der Muskulatur während des Trainings verlangsamt zudem den durch den Androgenentzug bedingten Knochenabbau und die Ausbreitung des Tumors. Selbst die sexuelle Dysfunktion, die mit zu den gravierendsten Nebenwirkungen der Prostatakarzinombehandlung gehört, scheint sich durch intensives körperliches Training zu bessern, während Patienten unter üblicher Krebsnachsorge hier im Vergleich deutliche Einbussen erleiden, wie sich in einer 2013 publizierten australischen Studie zeigte [3]. In seinen Ausführungen betonte Newton, dass Prostatakarzinompatienten möglichst zeitgleich mit Beginn der Androgendeprivationsbehandlung mit einem intensiven Kraft- und Ausdauertraining starten

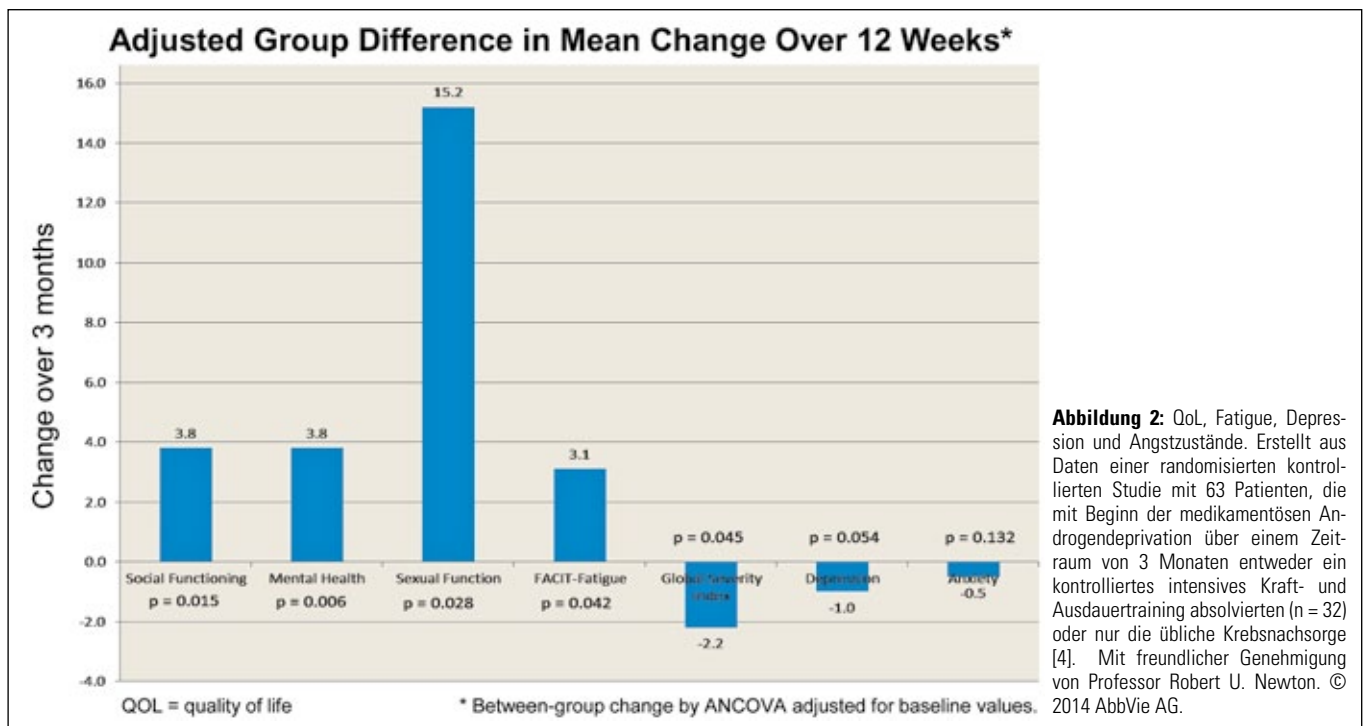


Abbildung 2: QoL, Fatigue, Depression und Angstzustände. Erstellt aus Daten einer randomisierten kontrollierten Studie mit 63 Patienten, die mit Beginn der medikamentösen Androgendeprivation über einen Zeitraum von 3 Monaten entweder ein kontrolliertes intensives Kraft- und Ausdauertraining absolvierten (n = 32) oder nur die übliche Krebsnachsorge [4]. Mit freundlicher Genehmigung von Professor Robert U. Newton. © 2014 AbbVie AG.

sollten. Eine in seinem Institut durchgeführte, kürzlich publizierte kontrollierte Studie zeigte nämlich, dass sich die teils erheblichen behandlungsbedingten Nebenwirkungen des Hormonentzugs so signifikant verringern lassen (Abb. 1, 2) [4].

Um Stoffwechselleistungen und Muskelgesundheit trotz der Toxizität der Medikation möglichst zu bewahren, empfiehlt Newton den Prostatakrebspatienten jeweils ein wöchentliches 75–150 Minuten dauerndes moderates bis intensives Ausdauertraining (z. B. rasches Gehen, Tennis, Radfahren, Joggen) sowie mindestens 2 intensive Krafttraining-Sessions, die sämtliche Muskelgruppen einbeziehen sollten. Nur dann ist der Körper in der Lage, sich selbst zu helfen, so Newton abschliessend.

*Autorin: Dr. Claudia Reinke, MedSciences, Basel
Mit freundlicher Unterstützung von AbbVie AG*

Literatur:

1. Young-McCaughan S. Potential for prostate cancer prevention through physical activity. *World J Urol* 2012; 30: 167–79.
2. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professional follow-up study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 726–32.

3. Cormie P, Newton RU, Taaffe DR, et al. Exercise therapy for sexual dysfunction after prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 731–6.

4. Cormie P, Galvão DA, Spry N, et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU Int* 2015; 115: 256–66.

Weitere Informationen:

*AbbVie AG
Dr. Serge Gisler, Medical Affairs
CH-6341 Baar, Neuhoferstrasse 23
E-Mail: serge.gisler@abbvie.com*

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Trospium Chloride Has No Effect on Memory Testing and Is Assay Undetectable in the Central Nervous System of Older Patients with Overactive Bladder

Staskin D, et al. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1294–300.

Einleitung

Der Hauptansatzpunkt bei der Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase (OAB) ist die anticholinerge Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten (tertiäre oder quartäre Amine) [1]. Muskarinrezeptoren spielen im Gehirn eine bedeutende Rolle bei der kognitiven Funktion, speziell dem Gedächtnis, und es besteht eine wachsende Sorge darüber, dass spezifische antimuskarine Medikamente gegen OAB unerwünschte Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) haben könnten [2]. Speziell bei älteren Patienten könnte die Auswahl von antimuskarinen Mitteln mit einem reduzierten Potenzial zur ZNS-Beeinflussung von Vorteil sein, da bei diesen selbst die geringste kognitive Beeinträchtigung negative Auswirkungen auf ihre Unabhängigkeit haben kann [2].

„State of the art“ zur Feststellung kognitiver Veränderungen sind neuropsychologische Tests. Als Reaktion auf Berichte über negative ZNS-Auswirkungen von spezifischen antimuskarinen Mitteln gegen OAB wurden validierte neuropsychologische Tests verwendet [3]. Aufgrund der fehlenden Sensitivität dieser Tests konnte die Frage der Medikamentenpenetration in das ZNS allerdings noch nicht zufriedenstellend geklärt werden.

Die Wirkung der Blut-Hirn-Schranke integriert sowohl physiochemische Barrieren als auch molekulare Transportmechanismen [4]. Die verfügbaren Mittel zur OAB-Behandlung sind relativ lipophile tertiäre Amine [5]. Eine Ausnahme ist Trospiumchlorid, eine quartäre Ammoniumverbindung, die eine permanente kationische Ladung trägt. Die daraus resultierende relative Hydrophilie begrenzt die Fähigkeit von Trospium-

chlorid, durch die Zellmembran zu diffundieren [6]. Demzufolge wird keine Penetration des ZNS erwartet [5]. Zusätzlich wird Trospiumchlorid als einziges Anticholinergikum nicht über die Leber abgebaut und es sind daher auch keine metabolischen Interaktionen zu erwarten.

Bislang basierte die Feststellung der mutmaßlichen Fähigkeit von antimuskarinen Mitteln gegen OAB zur ZNS-Penetration nur auf den Ergebnissen klinischer kognitiver Untersuchungen, die Konzentration dieser Mittel in der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) wurde bisher nicht gemessen.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Hypothese zu testen, dass Trospiumchlorid die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringt und daher die kognitive Funktion nicht beeinträchtigt. Dazu wurden bei älteren Patienten mit OAB simultan die Trospiumchlorid-Konzentration in der CSF untersucht und Gedächtnistests durchgeführt.

Methode

12 kognitiv unauffälligen älteren Erwachsenen (≥ 65 bis 75 Jahre) mit OAB wurden für 10 Tage 60 mg Trospiumchlorid 1× täglich verabreicht, um einen stabilen Plasmalevel zu erreichen. Standardisierte Gedächtnistests (Hopkins Verbal Learning Test-Revised und Brief Visuospatial Memory Test-Revised) wurden vor und nach der Medikamentierung durchgeführt. CSF- und Plasma-proben wurden am 10. Tag entnommen und auf Trospiumchlorid hin untersucht. Die Ergebnisse der Gedächtnistests vor und nach der Medikamentierung wurden verglichen, um eine aussagekräftige Veränderung festzustellen.

Ergebnisse

Die Trospiumchlorid-Level waren in allen CSF-Proben ($n = 72$) aller Teilneh-

mer am 10. Tag bei einer stabilen Spitzen-Plasmakonzentration bei gleichzeitig messbaren Spitzen-Plasmawerten ($C_{\max} = 925$ pg/ml) nicht feststellbar (< 40 pg/ml). Die wiederholten Gedächtnistests zeigten keinen signifikanten Medikamenteneinfluss auf das Lernvermögen und die Erinnerung.

Schlussfolgerungen

Aufgrund der quartären Aminstruktur und der korrespondierenden kationischen Ladung ist man davon ausgegangen, dass Trospiumchlorid nicht in der Lage sei, die menschliche Hirn-Blut-Schranke zu überwinden. Die vorliegende Studie, obwohl nicht umfangreich, ist die erste, die eine fehlende Trospiumchlorid-Penetration bei älteren Erwachsenen mit OAB und stabilen Komorbiditäten, welche einem erhöhten Risiko einer Medikamentenpenetration durch die Hirn-Blut-Schranke unterliegen, unterstützt. Die Korrelation der pharmakokinetischen Resultate mit den Resultaten der Gedächtnistests unterstützt die pharmakodynamische antimuskarine Hypothese – wenn ein Antimuskarinikum die Hirn-Blut-Schranke nicht überwindet, sollte es auch keine kognitiven Beeinträchtigungen verursachen.

Literatur:

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
2. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, et al. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2195–201.
3. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 2005; 173: 493–8.
4. Abbott NJ, Rönnebeck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 41–53.
5. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 987–1006.
6. Kay G, Malhotra B, Michel M. Assessment of central nervous system access of a new antimuscarinic drug, fesoterodine. *J Urol* 2009; 181 (Suppl): 84.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Buchbesprechung

■ Hämatopoetische Stammzellen – Grundlagen und klinische Einsatzgebiete

Herausgeber: W. Herr / M. Theobald / G. Ehninger / H. Einsele / R. G. Meyer. *Erschienen 2015 im Deutschen Ärzteverlag. 31 Abbildungen, 50 Tabellen, XXXI + 333 Seiten. ISBN 978-3-7691-0584-1. Preis: € (D) 79,99 / € (A) 82,20*

Hämatopoetische Stammzellen sind dadurch charakterisiert, dass sie den Ausgangspunkt für die gesamte Zellneubildung des Blutes und der Zellen des Immunsystems darstellen.

In den letzten Jahrzehnten haben die wissenschaftlichen Erkenntnisse um diese am besten charakterisierten Stammzellen des Menschen beträchtlich zugenommen. Es liegen gegenwärtig bereits spezifische Standards für die Indikation und Durchführung von Stammzell-Transplantation bei vielen hämatologischen und einigen nichthämatologischen Erkrankungen vor. Die Therapieform der Stammzell-Transplantation ist mittlerweile in der klinischen Praxis fest etabliert.

Über die Hämatologie hinausgehend wird derzeit in unterschiedlichen Bereichen der Grundlagenforschung, aber auch in vielen klinischen Disziplinen einschl. der Neurologie und Kardiologie, sowohl im Rahmen experimenteller Versuche als auch in frühen Phasen klinischer Studien sehr intensiv gearbeitet. Aus diesem Blickwinkel stellt das vorliegende Buch eine gute Übersicht für Ärzte und Wissenschaftler unterschiedlicher Fachgebiete dar, die sich Basiswissen auf dem Gebiet der Stammzellen aneignen wollen.

Das vorliegende Buch spannt inhaltlich einen weiten Bogen: Beginnend bei den wissenschaftlichen Grundlagen über die Prinzipien, Wirkmechanismen und Komplikationen der au-

tologen und allogenen Stammzell-Transplantation bis hin zu immunologischen Verfahren zur Therapieoptimierung der allogenen Stammzell-Transplantation. Abschließend werden in einer klinisch orientierten Darstellung die Einsatzgebiete der Stammzell-Transplantationsverfahren für unterschiedliche Erkrankungen getrennt diskutiert. Es werden dabei erkrankungstypische Besonderheiten und klinisch relevante Standards dargestellt.

Es wird zwar versucht, mittels einzelner Abbildungen die Darstellung anschaulicher zu gestalten, wobei die bearbeitete, sehr komplexe Materie durchaus mehr Tabellen, Abbildungen und „Fact-Boxes“ zur Verbesserung der Übersichtlichkeit vertragen würde.

Die wesentlichen aktuellen Literaturhinweise sind am Ende jedes Kapitels dargestellt.

Zusammenfassend ist den Autoren des Buches dafür zu gratulieren, dass es ihnen gelungen ist, eine so komplexe Materie in einer kompakten Weise zusammenzufassen, die eine Basislektüre nicht nur für Hämatologen darstellt, sondern sich auch an Studierende, Wissenschaftler und Ärzte unterschiedlicher Fachdisziplinen richtet, die an der Versorgung von Patienten vor und nach Stammzell-Transplantation beteiligt sind.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. J. Auer

Krankenhaus St. Josef

Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin

A-5280 Braunau, Ringstraße 60

E-Mail: johann.auer@khbr.at

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43 (0) 2231/61258-0
Fax +43 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/urologie

Hyperaktive Blase? Freudensprünge dank spasmex®!



Stark bei Harndrang und Dranginkontinenz^{1,2}

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



Kassenzulässig

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

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

1114/646