

Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis



Aktuelles zum Prostatakarzinom

P. Hammerer

Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen in der Urologie

M. Anditsch

Uro-Rehabilitation und Psyche

A. Gaiger

Das Potenzial der fachspezifischen urologischen Rehabilitation nutzen

M. Zellner

Proceedings des Takeda UROcyclicum 2015



Partner der Urologen

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie



Editorial

Das mittlerweile zur Tradition gewordene „Urocyclicum“ fand auch 2015 wieder von 9.–11. Oktober in St. Wolfgang statt. In mehreren Seminaren und Übersichtsreferaten wurden die aktuellen Erkenntnisse des Fachgebietes Urologie vermittelt.

Herr Hammerer berichtete über Aktuelles beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Besonderes Interesse erweckte die Lokaltherapie beim oligometastasierten PCa, war doch bislang metastasiertes PCa gleichbedeutend mit systemischer Therapie allein. Eine laufende randomisierte Studie soll den Stellenwert des neuen Konzeptes prüfen. Die initiale Chemo-Hormontherapie beim hochmalignen PCa mit hoher Metastasenlast ist ein neues Konzept. Die Prävention und Therapie von Skelettmastasen mit Bisphosphonaten oder dem monoklonalen Antikörper Denosumab (*Cave*: Kieferosteonekrosen) ist Standard geworden.

Frau Anditsch erläuterte die Probleme der Polymedikation beim alten Menschen und der damit einhergehenden Arzneimittelinteraktionen – ein Erkenntnisbereich, den alle klinisch tätigen Ärzte meiner Ansicht nach zu wenig beachten. Sehr hilfreich sind die Internetadressen zum Thema Interaktionen.

Herr Gaiger stellte den Bezug zwischen Uro-Rehabilitation und Psyche dar. Die Diagnose Krebs verändert bereits die psychische Ausgangssituation des Menschen, bevor noch mit einer Therapie begonnen wurde. Entscheidend ist das initiale Gespräch, um dem Patienten die Angst vor der Diagnose zu nehmen und gleichzeitig darzustellen, dass ihre Situation nicht gleichbedeutend mit dem nahen Tod ist.

Herr Zellner stellte die Möglichkeiten der fachspezifischen urologischen Rehabilitation dar. Die Behandlung der erektilen Dysfunktion und der Kontinenzhaltung stehen bei allen Therapien des PCa im Blickpunkt. Das fortgeschrittene Harnblasenkarzinom erfordert nach stattgehabter Radikaloperation besondere Zuwendung zum Patienten: Stomapflege, nächtliche Kontinenzprobleme beim orthotopen Pouch und die damit verbundenen möglichen Stoffwechselstörungen erfordern hohe Expertise des behandelnden Arztes.

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hörtl

AT/LEU/0316/0004, Stand März 2016

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion: Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl, c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at, **Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:** Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810, Internet: www.kup.at/urologie, **Lektorat:** Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Stefanie Bachl, **Layout:** Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz, **Druck:** Bernsteiner Media Group GmbH A-1220 Wien, Rautenweg 10, **Verlagsort:** A-3003 Gablitz, **Erscheinungsweise:** 4x im Jahr, **Abonnement:** EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

Aktuelles zum Prostatakarzinom

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Das Jahr 2015 brachte wichtige Neuerungen bezüglich der Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Sowohl die europäische Leitlinie der European Association of Urology (EAU) als auch die amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zum Prostatakarzinom wurden aktualisiert. Entscheidende neue Erkenntnisse stammen aus der CHAARTED-Studie und der STAMPEDE-Studie. Beide zeigen, dass eine kombinierte Chemohormontherapie das Gesamtüberleben von Patienten mit Hormontherapie-naivem, fortgeschrittenem Prostatakarzinom signifikant verbessern kann. Weiterhin in Diskussion stehen der optimale Zeitpunkt für einen Therapiebeginn, die beste Medikamentensequenz und potenzielle prädiktive Biomarker.

■ Stellenwert der Lokaltherapie bei Oligometastasierung

Bei Patienten mit Prostatakarzinom (PCa) mit geringer Metastasenlast, beispielsweise mit singulären Knochenmetastasen, gehen die Ansichten über das optimale weitere therapeutische Vorgehen auseinander. Retrospektive Studien liefern Hinweise darauf, dass eine lokale Tumorthherapie das Gesamtüberleben dieser Patienten verbessert. Strittig ist auch der Benefit einer Lokaltherapie einzelner Metastasen. In Deutschland ist nun eine prospektive Studie zum Einfluss unterschiedlicher Therapieoptionen auf das Gesamtüberleben geplant. Die Ergebnisse müssen abgewartet werden, bevor eine Lokaltherapie bei metastasiertem PCa als neue Standardtherapie etabliert werden kann.

■ Alleinige Hormontherapie versus Chemohormontherapie beim metastasierten, hormonsensitiven PCa

Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem PCa und hoher Metastasenlast verlängerte die Kombination von 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Docetaxel plus Standardhormontherapie das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie um mehr als ein Jahr. Dieses Ergebnis fand in der NCCN-Leitlinie Niederschlag. Bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem, hormonnaivem PCa wird nun die Kombination von 6 Zyklen Chemotherapie plus Hormontherapie empfohlen.

Auch der deutsche Arbeitskreis Onkologie (AKO) und die Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (AUO) halten in einer gemeinsamen Stellungnahme fest, dass die Ergebnisse von insgesamt 3 Phase-III-Studien ausreichende Evidenz

für den Nutzen der Chemohormontherapie liefern. Empfohlen wird, Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem PCa eine kombinierte Chemohormontherapie anzubieten.

Von einer Überlebensverlängerung durch die kombinierte Chemohormontherapie profitieren vor allem Patienten mit hoher Metastasenlast. Entsprechend den Patientencharakteristika der CHAARTED- und der STAMPEDE-Studie sollten nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine solche Therapie erhalten. Eine weitere Spezifizierung des Patientenkollektivs ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

Zu beachten ist, dass Docetaxel für Patienten mit hormonsensitivem PCa nicht zugelassen ist. Die Anwendung in dieser Indikation stellt prinzipiell einen Off-Label-Use dar. Vor Therapiebeginn muss mit Hinweis auf die Studienlage die Genehmigung der Kostenübernahme bei der zuständigen Krankenkasse beantragt werden. Die formalen Voraussetzungen für den Off-Label-Use nach § 2 Abs. 1a SGB V [Anmerkung: der Bundesrepublik Deutschland] sind gegeben.

■ CRPC ohne Nachweis von Metastasen (CRPCa M0)

Bei CRPC ohne Nachweis von Metastasen in der Bildgebung sind gemäß den aktuellen Leitlinien eine Fortsetzung der Hormonblockade und eine Kontrolle des Testosteronspiegels „Standard of Care“. Aktuell laufen 2 Studien mit Patienten mit CRPCa M0 und PSA-Verdoppelungszeit < 10 Monaten, die eine zu Enzalutamid (Xtandi®), die andere zu ARN-509. Primärer Endpunkt beider Studien ist das metastasenfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind unter anderen das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur symptomatischen Progression.

■ Ossär metastasiertes CRPC

Für Patienten mit PCa mit ossärer Metastasierung stehen nach den aktuellen Leitlinien verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Therapie orientiert sich an der Beschwerdesymptomatik, der Dauer des primären Ansprechens auf die Hormonblockade und die Art der Metastasierung. Die Therapieplanung sollte im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

■ Prävention und Therapie von Knochenmetastasen

Denosumab, Zoledronsäure

Das metastasierte PCa zählt zu den Tumoren mit der höchsten Prävalenz von überwiegend osteoplastischen Knochenmetastasen. Die Prävention und Therapie von Knochenkomplikationen („skeletal related events“ [SRE]) ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Die Interventionen reichen von der Schmerztherapie über die medikamentöse Behandlung mit Zoledronsäure oder

Denosumab bis zur radiologischen und/oder chirurgischen Intervention.

Patienten mit persistierenden lokalisierten Knochenschmerzen, drohender spinaler Kompression, erhöhtem Frakturrisiko oder nach operativer Stabilisierung einer pathologischen Fraktur sollten eine lokale perkutane Bestrahlung erhalten.

Im kastrationsresistenten Tumorstadium mit ossärer Metastasierung sollte zur Prävention von SRE nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung und Aufklärung der Patienten Denosumab (Xgeva®) oder Zoledronsäure (Zometa®) angeboten werden. Beide Substanzen sind mit einem erhöhten Risiko für Kieferosteonekrosen assoziiert. Dieses steigt mit zunehmender Expositionsdauer. Die Inzidenz lag in den Studien bei 1,1 % während des ersten Behandlungsjahres und stieg auf knapp 4,6 % in den folgenden Jahren. Um Kieferosteonekrosen vorzubeugen, sind vor Therapiebeginn eine zahnärztliche Untersuchung und gegebenenfalls eine zahnärztliche Sanierung indiziert. Patienten sollten zu besonders gewissenhafter Mundhygiene aufgefordert werden.

Eine weitere schwerwiegende Nebenwirkung von Denosumab und Zoledronsäure ist die symptomatische Hypokalzämie. Diese kann zu jedem Therapiezeitpunkt auftreten. Typische Symptome sind Veränderungen des mentalen Status, Tetanie, Krampfanfälle sowie QT-Zeit-Verlängerung. Eine bereits bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Therapie korrigiert werden. Unter Therapie ist die Substitution mit mindestens 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D obligat.

Radium-223

Bei alleiniger ossärer Metastasierung eines symptomatischen, progredienten CRPC kann die Behandlung mit dem Alpha-Partikel-Strahler Radium-223 (Alpharadin, Xofigo®) als Erstlinientherapie angeboten werden. Radium-223, das eine Halbwertszeit von 11,4 Tagen hat, wird selektiv in osteoplastische Knochenmetastasen eingebaut und führt im Tumorgewebe durch Freisetzung ionisierender Strahlung zu DNA-Doppelstrangbrüchen. Aufgrund der geringen Eindringtiefe von $< 100 \mu\text{m}$ wird das benachbarte Knochenmark wenig belastet. Die Behandlung beinhaltet 6 Injektionen im 4-wöchigen Intervall. Die Nebenwirkungen sind gering (v. a. Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie).

Die Behandlung mit einem Alpha-Strahler stellt einen neuen Standard für die Behandlung von CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen dar.

■ Weitere Optionen zur Therapie des symptomatischen, progredienten CRPC

Docetaxel

Mit Docetaxel (Taxotere®) plus Prednison (10 mg/d) in einer Dosierung von 75 mg/m^2 alle 3 Wochen konnte erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Mitoxantron erzielt werden (Tax327-Studie). Docetaxel war Mitoxantron auch hinsichtlich sekundärer Endpunkte wie Schmerzen oder Lebensqualität überlegen. Eine aktuell publizierte Studie zeigt die geringere Nebenwirkungsrate der

2-wöchentlichen Docetaxel-Gabe (50 mg/m^2) gegenüber der 3-wöchentlichen Gabe, dies bei vergleichbar langem Intervall zum Therapieversagen.

Abirateron

Abirateron (Zytiga®) ist ein hochwirksamer Inhibitor der Androgenbiosynthese und für die Therapie Docetaxel-naiver und -vorbehandelter Patienten mit mCRPC zugelassen.

Abirateron hemmt selektiv die Cytochrom-P450-17- (CYP17) α -Hydroxylase und die Cytochrom-17,20- (C17,20) Lyase. Abirateron wurde 2011 zur Behandlung des mCRPC nach Docetaxel-Therapie zugelassen. Seit 2013 steht es auch für die Behandlung Chemotherapie-naiver Patienten ohne oder mit nur geringen Beschwerden zur Verfügung. Abirateron (1000 mg/d) wird 1× täglich nüchtern in Kombination mit Prednison (10 mg/d) eingenommen.

Grundlage für die Zulassung sind 2 randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Bei Patienten nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie wurde in der Abirateron/Prednison-Gruppe ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zur Prednison-Monotherapie beobachtet (15,8 Monate vs. 11,2 Monate). Auch hinsichtlich der Zeit bis zum PSA-Progress, des progressionsfreien Überlebens und des PSA-Rückgangs um $> 30 \%$ (sekundäre Endpunkte) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Abirateron/Prednison. Bei Chemotherapie-naiven Patienten konnte eine signifikante Verbesserung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS; primärer Endpunkt) nachgewiesen werden.

Abirateron wird meist gut vertragen. Klinisch relevante Nebenwirkungen sind Leberenzymerrhöhung, Flüssigkeitsretention mit Ödembildung sowie Hypertonie und Hypokaliämie. Ein entsprechendes regelmäßiges Monitoring ist indiziert.

Enzalutamid

Enzalutamid (Xtandi®), ein oraler Androgenrezeptor- (AR) Signalweginhibitor, ist zugelassen für die Therapie Docetaxel-naiver und -vorbehandelter Patienten. Enzalutamid wird in der Dosierung von 160 mg/d ohne zusätzliche Gabe von Kortison verabreicht. Enzalutamid beeinflusst die AR-Signaltransduktionswege auf unterschiedliche Weise (kompetitive Hemmung des AR, Unterbindung der Translokation des AR in den Zellkern, Induktion konformativer Veränderungen mit verminderter Rezeptorkomplexbindung).

Die Zulassung für Docetaxel-vorbehandelte Patienten basiert auf der internationalen, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie AFFIRM. Eingeschlossen wurden Patienten mit mCRPC mit Progression während oder nach Chemotherapie mit Docetaxel. Für Enzalutamid wurde ein Überlebensvorteil von 4,8 Monaten gezeigt. Bemerkenswert ist, dass dieser Überlebensvorteil auch bei Patienten mit ungünstiger Risikokonstellation (niedriges Hämoglobin, schlechter ECOG-Performance-Status, hohe alkalische Phosphatase, viszerale Metastasierung und ausgeprägte Schmerzsymptomatik) nachweisbar war.

Im Rahmen der PREVAIL-Studie verlängerte Enzalutamid bei Chemotherapie-naiven Männern das Gesamtüberleben und

das rPFS im Vergleich zu Placebo. Eingeschlossen waren Patienten mit mCRPC vor Chemotherapie. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Fatigue, Diarrhö, Hitzewallungen sowie Muskel- und Kopfschmerzen dokumentiert.

Cabazitaxel

Cabazitaxel (Jevtana®) ist zur Behandlung des mCRPC nach Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen. Das semisynthetische Taxan zeichnet sich durch eine geringe Affinität zum Adenosintriphosphat-abhängigen P-Glykoprotein aus, das für die Resistenzentwicklung gegen Docetaxel verantwortlich ist. In der TROPIC-Studie verlängerte Cabazitaxel in Kombination mit Prednison (10 mg/d) das Gesamtüberleben im Vergleich zu Mitoxantron signifikant um 2,4 Monate. Zu beachten ist allerdings das erhöhte Risiko für febrile Neutropenien und septische Komplikationen. Der Einsatz von G-CSF zur Verkürzung des Leukozyten-Nadirs sollte erwogen werden.

Patienten, die nach einer Chemotherapie mit Docetaxel einen Progress aufweisen und sich in gutem Allgemeinzustand befinden, sollte eine Behandlung mit Abirateron, Enzalutamid oder Cabazitaxel angeboten werden. Die Daten der hierzu durchgeführten Phase-III-Studien zeigen für alle diese Substanzen signifikante Überlebensvorteile. Ein Vergleich dieser Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive nicht möglich. Die Ansprechraten einer Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid waren nach vorangegangener Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron deutlich geringer.

■ Therapiesequenzen beim mCRPC

Aktuell stehen mit Docetaxel, Cabazitaxel, Abirateron, Enzalutamid und Radium-223 fünf verschiedene Optionen für die Therapie des mCRPC mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung.

Abirateron und Enzalutamid sind aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums für Patienten ohne oder mit nur geringer klinischer Symptomatik geeignet. Für Abirateron und Enzalutamid gilt die Empfehlung, eine bereits etablierte hormonablativ Therapie (LHRH-Agonist oder -Antagonist) beizubehalten.

Patienten mit stärkeren Schmerzen oder viszerale Metastasen in gutem Allgemeinzustand sollten primär einer Docetaxel-Therapie zugeführt werden.

Zur optimalen Sequenz sowie zur Wahl der Zweit- bzw. Drittlinientherapie gibt es noch keinen Konsens. Prognostische Faktoren wie Tumordifferenzierung, Dauer des Ansprechens auf die primäre Hormontherapie, Zeitspanne bis zum Auftreten einer Kastrationsresistenz und Parameter wie ECOG-Status, Schmerzscore sowie mögliche Begleiterkrankungen beeinflussen die weitere Therapieauswahl.

Es gibt Hinweise auf eine Kreuzresistenz zwischen Abirateron und Enzalutamid. Eine nachgeschaltete Behandlung bringt in der Regel schlechtere Ergebnisse als eine Primärtherapie.

Prognostische Tests und Parameter

Ein potenzielles Testverfahren für die Auswahl der optimalen Therapiesequenz ist die Bestimmung von AR-Mutationen. Insbesondere Mutationen der Splice-Variante AR-V7 in zirkulierenden Tumorzellen scheinen mit dem Ansprechen auf Abirateron und Enzalutamid zu korrelieren.

Von den aktuell verfügbaren biochemischen Parametern haben Prostata-spezifisches Antigen (PSA) und alkalische Phosphatase (AP) die höchste prognostische Aussagekraft. Allgemeine Tumorparameter wie Laktatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP) und Hämoglobin (Hb) geben Hinweise auf den Tumor und den Allgemeinzustand des Patienten. Einer aktuellen Studie zufolge scheint ein hoher Chromogranin-A-Spiegel auf eine schlechte Prognose hinzuweisen.

Unter den bildgebenden Verfahren scheinen die Ganzkörper-Kernspintomographie (MRT) und die PSMA-PET (Positronen-Emissions-Tomographie)/CT oder die PET/MRT-Untersuchung eine größere diagnostische Aussagekraft zu haben als die Computertomographie (CT) von Thorax bzw. Abdomen und die Knochenszintigraphie.

Therapiewechsel

Ein Therapiewechsel sollte erst bei klinischem Progress mit Verschlechterung der Laborparameter, Zunahme des Schmerzscore oder einem eindeutigen bildgebenden Progress nach RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria and Solid Tumors) erwogen werden.

Die Wahl des Medikaments sollte auf die Bedürfnisse und Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten individuell abgestimmt sein. Die optimale Therapiesequenz muss in prospektiven Studien evaluiert werden.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Peter Hammerer
Klinik für Urologie und Uroonkologie
Klinikum Braunschweig
D-38126 Braunschweig,
Salzdahlumer Straße 90
E-Mail:
urologie@klinikum-braunschweig.de



Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen in der Urologie

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhlir

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der intensivierten medizinischen Betreuung steigt die Polymedikation vor allem bei älteren Patienten. Einer umfangreichen Literaturanalyse zufolge verursachen 6 Substanzen bzw. Substanzklassen 47 % der schweren Arzneimittelnebenwirkungen bis hin zu Todesfällen: Methotrexat, Warfarin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Digoxin, Opioide und Betablocker [1]. Darüber hinaus sind bei zahlreichen in der Urologie häufig eingesetzten Medikamenten Interaktionen wie auch spezifische Nebenwirkungen zu beachten, um die Sicherheit dieser Arzneimittel zu gewährleisten.

■ Antiandrogene Therapien

Antiandrogene Therapien erhöhen das Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung, da sie den Testosteronspiegel deutlich senken. Vorsicht ist daher geboten bei Kombination mit weiteren QTc-Zeit-verlängernden Medikamenten (Tab. 1). Dazu zählen so häufig eingesetzte Wirkstoffe wie Amiodaron und manche Antidepressiva. Citalopram darf gemäß Fachinformation nicht mit anderen QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln kombiniert werden. Auch Vardenafil und Chinolone, aber auch eine Dauertherapie mit Pantoprazol 40 mg, können die QTc-Zeit verlängern.

Hypomagnesiämie, Hypokaliämie sowie Hypokalzämien, Hypoglykämien (*cave*: Chinolone vor allem in Kombination mit Sulfonylharnstoffen), Bradykardie, chronischer Alkoholkonsum, koronare Herzerkrankung und chronische Herzinsuffizienz erhöhen generell das Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung. Einen Überblick über das QTc-Zeit-verlängernde Potenzial von Medikamenten gibt www.crediblemeds.org.

Tabelle 1: Wirkstoffe, die zu einer QTc-Zeit-Verlängerung führen können (Auswahl). Quelle: Haverkamp 2002; Roden 2004; Thürmann 2004; Newcomer 2005.

Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron, Sotalol, ...
Antibiotika	Makrolide, Chinolone, Cotrimoxazol
Antimykotika	Ketoconazol, Fluconazol, Amphotericin
Antihistaminika	Terfenadin, Astemizol
Antipsychotika	Haloperidol, atypische Antipsychotika
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva, SSRI, Trazodon, Venlafaxin
Lokalanästhetika	
Andere	Amantadin, Lithium, Triptane, Methadon, Domperidon (> 30 mg/Tag), Tizanidin, ...

Zusammenfassung eines Workshops von Mag. pharm. Martina Anditsch, aPh, klinische Pharmazeutin, Leitung der Apotheke des AKH Wien, im Rahmen des Takeda UROcyclicum 2015

Vorsicht ist bei der Kombination von antihormonellen Therapien mit Statinen geboten, da dies das Nebenwirkungsrisiko der Statine erhöht. Simvastatin sollte durch einen Lipidsenker ersetzt werden, der weniger stark über Cytochrom (CYP) 3A4 (Tab. 2) metabolisiert wird, wie z. B. Rosuvastatin (*cave*: Kontraindikation Niereninsuffizienz) oder Pravastatin. Statine können darüber hinaus den Testosteronspiegel senken. Die Inzidenz erhöhter Testosteronspiegel und von Hypogonadismus war bei Patienten mit erektiler Dysfunktion verdoppelt [2].

Abirateronacetat ist ein Substrat von CYP3A4 und sollte nicht mit Induktoren von CYP3A4 wie Barbituraten, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut kombiniert werden, da diese den Abbau von Abirateronacetat beschleunigen. Umgekehrt hemmt Abirateronacetat die Wirkung von Codein, Oxycodon und Tramadol, da es CYP2D6 hemmt, das zur Aktivierung dieser Analgetika erforderlich ist. Weitere Inhibitoren von CYP2D6 sind Antipsychotika, Methadon, Paroxetin, Fluoxetin, Clomipramin, Celecoxib, Amiodaron, Cimetidin, Moclobemid, Bupropion und Venlafaxin.

Enzalutamid ist ein Induktor von CYP3A4 und beschleunigt den Abbau anderer Substanzen.

Bicalutamid führt zu einem Anstieg der VKA-Spiegel. Eine Woche nach Therapiebeginn sollte der INR-Wert kontrolliert und die VKA-Dosis angepasst werden. Diese Interaktion ist auch bei Neueinstellung auf einen VKA zu berücksichtigen.

■ PDE-5-Hemmer

PDE-5-Hemmer wie Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollten nicht gemeinsam mit Grapefruitsaft eingenommen werden, da Grapefruitsaft 3 Tage lang zu einer Hemmung der Ver-

Tabelle 2: CYP P450 3A4. Quelle: M. Anditsch, 2015.

Inhibitoren von CYP3A4	– Ketoconazol, Itraconazol – Amiodaron, Dronedaron, Verapamil, Diltiazem – Erythromycin, Clarithromycin – Fluvoxamin, Fluoxetin – Voriconazol, HIV-Proteaseinhibitoren – Cimetidin, Grapefruitsaft
Induktoren von CYP3A4	– Barbiturate – Carbamazepin – Phenytoin – Johanniskraut – Rifampicin
Substrate von CYP3A4	– Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Simvastatin

stoffwechselung von Substanzen führt, die ebenfalls über das CYP-P450-System abgebaut werden.

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von PDE-5-Hemmern mit Alphablockern wie Doxazosin, Terazosin oder Urapidil (Hypotoniegefahr). Tadalafil darf nicht mit Doxazosin kombiniert werden. Generell sollten PDE-5-Hemmer nur bei stabil auf Alphablocker eingestellten Patienten und in reduzierter Dosis angewendet werden. Auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung erforderlich (Information unter www.dosing.de).

Achtsamkeit ist auch nötig bei der Kombination von Vardenafil mit QTc-Zeit-verlängernden Medikamenten (erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen). Die Kombination von Vardenafil und Amiodaron sollte vermieden werden, die Kombination von Vardenafil mit Dronedaron ist kontraindiziert. In Kombination von PDE-5-Hemmern mit Gabapentin und Pregabalin kann die Krampffneigung steigen (Einzelberichte).

Bei der Kombination von PDE-5-Hemmern mit Statinen ist aufgrund des potenziell erhöhten Myopathierisikos Vorsicht angebracht (Bericht einer Rhabdomyolyse unter Rosuvastatin plus Simvastatin). Tadalafil und Simvastatin sollten nicht kombiniert werden. Spontane Meldungen von erektiler Dysfunktion waren unter Statintherapie zudem 10× häufiger als unter anderen Therapien (nach Absetzen bei 50 % der Patienten reversibel) [3].

Die Kombination von Sildenafil und Vardenafil mit den Proteaseinhibitoren Ritonavir und Indinavir ist kontraindiziert (Erhöhung der Gesamtexposition um bis zu 1000 %), die Dosis von Tadalafil muss reduziert werden.

■ Analgetika

Auf NSAR sollte aufgrund des erhöhten Risikos für gastrointestinale Blutungen und aufgrund der Nephrotoxizität nach Möglichkeit verzichtet werden, auch wenn sie eine gute antiphlogistische Wirkung aufweisen.

Metamizol und Paracetamol sind weit weniger nephro- und thrombotisch als NSAR. Aufgrund der Wirkdauer von 4–6 Stunden ist die Gabe von Metamizol 1 g 4–5× täglich sinnvoller als die Gabe von 2,5 g 2× täglich.

Diclofenac hat eine gute antiphlogistische Wirkung, ist aber kontraindiziert bei Myokardinfarkt, Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und Herzinsuffizienz NYHA-Klasse 2–4. Wenn ein Einsatz bei einem Patienten mit einer dieser Komorbiditäten unverzichtbar ist, müssen aus forensischen Gründen in der Patientenakte unbedingt die kurze Therapiedauer (z. B. 3 Tage) und das Fehlen einer therapeutischen Alternative dokumentiert werden, denn es handelt sich um eine Anwendung trotz Kontraindikation. Prinzipiell wäre Lornoxicam eine zugelassene Alternative zu Diclofenac. Dies erscheint pharmakologisch allerdings paradox, da Lornoxicam ein noch stärkerer COX-2-Hemmer ist als Diclofenac.

Naproxen hat nahezu keine Kardiotoxizität und ist das Mittel der Wahl bei Patienten nach Schlaganfall bzw. nach Myokardinfarkt.

Opioide kommen zum Einsatz, wenn Analgetika der ersten Stufe der WHO-Schmerztherapie nicht ausreichen. Manche Opioide, wie Fentanyl und Oxycontin, führen aufgrund ihrer starken anticholinergen Wirkung zu Mundtrockenheit, Miktionsbeschwerden und Palpitationen. Besonders problematisch ist eine Kombination z. B. mit Anticholinergika. Im Hinblick auf Leber- und Nierenverträglichkeit ist Hydromorphon das Opioid der ersten Wahl und Buprenorphin dem Fentanyl-Pflaster vorzuziehen.

Tramadol, ein schwaches Opioid, hat lediglich ein Zehntel der Wirksamkeit eines Morphins, führt aber bei i.v.-Gabe wie auch in Tropfenform bei einem großen Teil der Patienten zu Übelkeit und Erbrechen. Die Gabe von Tramadol bei bereits hohen Serotonin-Ausgangsspiegeln kann ein Serotonin-Syndrom auslösen.

Piritramid, ein stark wirksames Opioid, kann bei kachektischen Menschen analog zu Morphin eine Atemdepression auslösen. Piritramid s.c. sollte nur im Palliativbereich angewendet werden (schlechte Steuerbarkeit).

■ Interaktionen, die die Resorption behindern

Die perorale Einnahme von Kalzium, Magnesium und auch von Eisen verhindert eine Wirkung von Chinolonen (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Prulifloxacin) sowie von Tetrazyklinen (z. B. Doxycyclin, Minocyclin) durch Bildung eines nicht resorbierbaren Komplexes. Die Eisensubstitution sollte bereits 4 Tage vor der Einnahme eines Chinolons pausiert werden.

Eine Dauergabe von Protonenpumpenhemmern (PPI; z. B. Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol) erhöht den pH-Wert auf 3,5–4, was die Resorption von Cefuroxim auf ein Viertel reduziert. Dies schränkt die Wirkung deutlich ein und erhöht das Resistenzrisiko. Dies gilt nicht für Fosfomycin-Trometamol und nicht für Ciprofloxacin.

Die Resorption von Sildenafil und Vardenafil wird durch fettreiche Nahrung beeinträchtigt.

■ Problemkreis Hyponatriämie

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von Medikamenten, die eine Hyponatriämie auslösen. Dazu zählen Thiazide, manche Antidepressiva, NSAR und Antikonvulsiva. Da Thiazide häufige Komponenten von blutdrucksenkenden Fixkombinationen sind, besteht das Risiko einer Doppelverordnung. Furosemid löst hingegen keine Hyponatriämien aus.

Ein besonders hohes Hyponatriämierisiko weisen Carbamazepin und Oxcarbazepin auf (ca. 60 %).

Tabelle 3: Informationen zu Arzneimittelinteraktionen im Internet. Quelle: M. Anditsch, 2015.

www.medis.at
www.arznei-telegramm.de
www.akdae.de
www.drug-interactions.com
www.medscape.com
www.abda.de/ABDA
www.medicine.iupui.edu/flockhart
www.mediq.ch
www.psiac.de
www.clinicalpharmacology.com
www.dosing.de
www.fda.gov
www.neuro24.de
www.pei.de
www.emea.europa.eu
www.abda-amk.de
www.awmf.org

Demnächst wird mit Idarucizumab ein Antidot zu Dabigatran verfügbar sein.

Ein Überblick über wichtige Informationsquellen im Internet zu Arzneimittelinteraktionen findet sich in Tabelle 3.

Literatur:

1. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, et al. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70: 637–45.
2. Corona G, Boddy V, Balercia G, et al. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction. J Sex Med 2010; 7: 1547–56.
3. Drug Safety, July 1, 2009.

■ Orale Antikoagulation (OAK)

Das Blutungsrisiko unter Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und unter NOAK (Non-Vitamin-K orale Antikoagulanzen; Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) ist bei Kombination mit NSAR (10-fach) sowie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und bei Niereninsuffizienz erhöht.

Korrespondenzadresse:

Mag. pharm. Martina Anditsch, aHPH
Leiterin der Anstaltsapotheke
Allgemeines Krankenhaus Wien –
Universitätscampus
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: martina.anditsch@akhwien.at



Arzneimittelinteraktionen in der Urologie: Das Wichtigste im Kurzüberblick

Antiandrogene Therapien

- Nicht mit anderen Medikamenten kombinieren, die ebenfalls die QTc-Zeit verlängern
- Vorsicht bei Kombination mit Statinen: erhöhtes Nebenwirkungsrisiko, Simvastatin vermeiden
- Abirateronacetat nicht mit Barbituraten, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut kombinieren (beschleunigter Abbau von Abirateronacetat)
- Abirateronacetat hemmt die Wirkung von Codein, Oxycodon und Tramadol
- Enzalutamid beschleunigt den Abbau von Wirkstoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden
- Bicalutamid erhöht die Spiegel von Vitamin-K-Antagonisten (Spiegelbestimmung nach einer Woche)

PDE-5-Hemmer

- Keine Einnahme mit Grapefruitsaft (Hemmung der Verstoffwechslung von PDE-5-Hemmern für 3 Tage)
- Caveats bei der gemeinsamen Anwendung mit Alphablockern beachten!
- Vorsicht bei Kombination mit QTc-Zeit-verlängernden Medikamenten! Kombination von Vardenafil und Amiodaron vermeiden, Kombination von Vardenafil mit Dronedaron kontraindiziert
- Bei Kombination mit Statinen erhöhtes Myopathierisiko; erhöhte Prävalenz von erektiler Dysfunktion unter Statintherapie
- Kombination von Sildenafil und Vardenafil mit den Proteaseinhibitoren Ritonavir und Indinavir kontraindiziert (Erhöhung der Gesamtexposition um bis zu 1000 %); Dosis von Tadalafil reduzieren

Resorptionsprobleme

- Kalzium, Magnesium und Eisen verhindern bei peroraler Gabe die Wirkung von Chinolonen und Tetracyklinen
- Dauergabe von Protonenpumpenhemmern reduziert die Resorption von Cefuroxim auf ein Viertel
- Resorption von Sildenafil und Vardenafil wird durch fettreiche Nahrung beeinträchtigt

Weitere wichtige Interaktionen

- Vorsicht bei der Kombination von Medikamenten, die eine Hyponatriämie auslösen (Thiazide, manche Antidepressiva, NSAR, Antikonvulsiva, Carbamazepin und Oxcarbazepin)
- Keine Kombination von oralen Antikoagulanzen mit NSAR und Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI): deutlich erhöhtes Blutungsrisiko

Quelle: M. Anditsch, 2015

Uro-Rehabilitation und Psyche

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Durch die Fortschritte der modernen Uroonkologie, den immer besseren Behandlungsmöglichkeiten und der Zunahme der Lebenserwartung wächst die Zahl der Patienten mit chronischen urologischen Krebserkrankungen. Viele dieser Menschen können Jahre bis Jahrzehnte in guter Lebensqualität verbringen. Im klinischen Alltag bleibt meist wenig Zeit, um sich den Herausforderungen von Menschen mit chronischen Erkrankungen zu stellen, gleichzeitig nimmt der Druck auf die Betreuungsteams durch die Arbeitszeitverdichtung, neuen Therapiemöglichkeiten und wachsenden Ansprüchen seitens der Patienten und ihrer Angehörigen zu. Durch das Engagement der Pensionsversicherungsanstalt bietet sich im Rahmen der onkologischen Rehabilitation eine neue Möglichkeit der Unterstützung Betroffener, die jeder Patient im Anschluss an eine Primärbehandlung in Anspruch nehmen kann. Uroonkologische Rehabilitation wird zur Gänze von den Sozialversicherungen bezahlt und in enger Absprache mit den behandelnden Urologen durchgeführt.

■ Krebs verändert das Denken

Eine Krebserkrankung beeinflusst unsere Denkweise. Unser kognitives System ist im Sinne der Sicherung des Überlebens für die Lösung akuter Probleme konzipiert. Menschen können akute Probleme kurzfristig ertragen, es fehlen aber Strategien für die Bewältigung chronischer Prozesse, für Risikoabschätzungen und für den Faktor Zeit.

Negative Wahrnehmung der Krebstherapie

Unser Gehirn funktioniert nach dem einfachen Prinzip: „*What you see is all there is.*“ Wir können nur mit Dingen operieren, die für uns unmittelbar wahrnehmbar sind. Das hat direkte Auswirkungen auf die Haltung gegenüber der Behandlung. Denn während der Nutzen der Krebstherapie für den Patienten oft ein abstraktes Konstrukt bleibt (insbesondere wenn der Tumor kaum Beschwerden macht oder im Rahmen von Erhaltungs-therapien), werden Medikamentennebenwirkungen und Operationsfolgen unmittelbar wahrgenommen. Auch erinnert die Tabletteneinnahme die Patienten regelmäßig an ihre Krankheit. So betrachtet ist es eigentlich erstaunlich, dass es der Hälfte der Patienten trotz aller widrigen Umstände gelingt, die Therapieempfehlungen zu befolgen.

Neurokognitive Beeinträchtigungen

Etwa 50 % der Patienten entwickeln unter Chemotherapien reversible neurokognitive Beeinträchtigungen, wie verminderte Konzentrations- und Merkfähigkeit. Darüber hinaus weisen

25–80 % der Menschen, die von einer lebensbedrohlichen Erkrankung betroffen sind, eine posttraumatische Belastungsreaktion auf.

■ Schlüsselfaktoren Kommunikation und Sprache

Eine Krebserkrankung macht uns Grenzen bewusst, zeigt uns, wie sehr wir ausgeliefert sind – dem Krankheitsverlauf, Behandlungsteam und auch der veränderten, beeinträchtigten Körperfunktion (Inkontinenz, erektile Dysfunktion, ...). Kommunikation ist ein wesentlicher Faktor, um dem Gefühl der Ohnmacht entgegenzusteuern, Ressourcen der Betroffenen, Resilienz und Adhärenz zu unterstützen. Dort wo unser Wissen aufhört, beginnen wir Geschichten zu erzählen. Diese sind sehr stark getriggert von der verwendeten Sprache und den gesellschaftlichen Rahmenbedingungen. Die Sprache trägt wesentlich zur Stigmatisierung onkologischer Erkrankungen und auch der Betroffenen bei. Für potenziell ebenfalls tödlich verlaufende Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall kennt der Volksmund diminutive Bezeichnungen wie „Herzkasperl“ oder „Schlagerl“. Malignome werden hingegen im Deutschen umgangssprachlich als „Krebs“ bezeichnet – ein Wort, das in einer bereits existenziell bedrohlichen Situation *per se* Angst macht. Im englischen Sprachraum gibt es einen solchen Begriff für Malignome genauso wenig wie die im Deutschen etablierte Unterscheidung zwischen „guten“ und „bösen“ Zellen. Im Arzt-Patienten-Gespräch sollte man sich um eine neutrale Sprache bemühen, die ein realistisches Bild von der Situation zeichnet.

Krebserkrankungen sind keine Strafe

Onkologische Erkrankungen sind häufig auch mit dem Stigma der Schuld behaftet. Die Vorstellung, Patienten seien aufgrund ihres ungesunden Lebensstils schuld an ihrer Krebserkrankung, führte zum Mythos der „Krebspersönlichkeit“. Viele Menschen mit einer Krebserkrankung plagt daher nicht nur ein schlechtes Gewissen, weil sie ihrer Familie oder der Gesellschaft zur Last fallen, sondern auch der Gedanke, dass sie vermeintlich selbst Schuld an ihrer Erkrankung tragen. Tatsächlich ist Krebs jedoch eine Naturkatastrophe und kein Resultat eines schuldhaften Verhaltens. Entsprechende Information entlastet die Patienten.

■ Faktoren, die den Verlauf der Krebserkrankung beeinflussen

Sozialer Status

Armut und Bildungsmangel (sozioökonomischer Status, SES) sind Faktoren, die das Überleben von Patienten mit Krebserkrankungen wesentlich beeinflussen. Eine epidemiologische Studie aus Dänemark, in die Krebspatienten mit vergleichbarem Krankheitsstadium, Risikofaktoren und Chemotherapie eingeschlossen waren, ergab, dass Patienten mit niedrigem SES eine um 60 % höhere Sterblichkeit aufwiesen als jene

mit einem hohen SES. Vergleichbare Ergebnisse zeigten US-amerikanische Studien zu Brustkrebs, kolorektalen Karzinomen und Prostatakrebs.

Seelische Faktoren sind keine Ursache von Krebserkrankungen

Es gibt keinerlei Evidenz dafür, dass seelische Faktoren eine kausale Rolle bei onkologischen Erkrankungen spielen. Seelische Faktoren beeinflussen aber das Überleben. Bestehen die psychiatrischen Erkrankungen sind nachweislich mit einem verkürzten Überleben assoziiert.

In einer eigenen Studie wiesen Patienten mit Krebserkrankungen mit niedrigem sozioökonomischem Status die höchste Depressivitätsrate auf und erhielten am wenigsten psychosoziale Betreuung. Ein Hauptgrund hierfür dürfte in der Arzt-Patienten-Kommunikation liegen und dem sozialen Gewicht der Krebserkrankung, das bestehende Belastungssituationen verstärkt, sowie einer erhöhten „non-cancer-related mortality“.

Uroonkologische Rehabilitation

Die Notwendigkeit einer speziellen onkologischen Rehabilitation ergibt sich durch die Besonderheiten der Krebserkrankung, ihrer Therapie und reaktiven Veränderungen, die sie von anderen chronischen Erkrankungen oder Unfällen unterscheidet. Während wir sonst Krankheit als etwas Fremdes, von außen Kommendes erleben (Infektionen, Unfälle, ...), ist die Krebserkrankung „in uns“, sind die malignen Zellen ein Teil von uns. Die Ursache der Erkrankung ist häufig unbekannt, was zu Mythen und einer gesellschaftlichen Tabuisierung der Krankheit und ihrer Therapie (Stigma Chemotherapie) führt und sich auch in einer seltsam moralisierenden Sprache („böseartige Erkrankung“, „schlechte versus gute Zellen“) zeigt.

Häufig haben Patienten das Gefühl, schuld an der Krankheit zu sein. Die Therapiedauer ist lang und führt zu einer großen Zahl an therapieassoziierten Nebenwirkungen (Infektionsneigung, Stoma, Neuropathien, „chronic fatigue syndrome“ u. a. m.). Wesentliche Aspekte unserer Körperlichkeit werden beeinträchtigt. Es besteht eine lang dauernde Ungewissheit, ob Heilung eingetreten ist. Es gibt eine Vielzahl an reaktiven Veränderungen, wie beispielsweise Belastung des sozialen Umfelds durch lange Krankheitsdauer, Gefahr des sozialen Abstiegs durch Verlust des Arbeitsplatzes, Einkommensverlust u. a. m.

Die Kombination dieser Faktoren sowie die fehlenden Ressourcen im Spitalsalltag für Rehabilitation und psychosoziale Aspekte der Krebserkrankung erschweren die Krankheitsbewältigung und können zur Chronifizierung von Leidensdruck führen. Letztlich führt der mangelnde Einsatz von Ressourcen im „Akutsetting“ zu einem Mehr an Leid, aber später auch an finanziellen Kosten.

Die onkologische Rehabilitation ist eine hoch spezialisierte Intervention, die in dafür speziell eingerichteten Rehabilitationszentren ambulant oder stationär durchgeführt wird. Entscheidenden Einfluss auf die Wiederherstellung der Lebensqualität hat die adäquate und zeitnahe Behandlung fachspezifischer urologischer funktioneller, physischer und psychischer Defizite. Primäre Zielsetzungen neben der Krankheitsbewältigung

sind die Therapie der postoperativen Funktionsstörungen, insbesondere der Harninkontinenz, der erektilen Dysfunktion, sowie eine sexualmedizinische Unterstützung. Weitere Ziele sind die Integration in den beruflichen und sozialen Alltag und die kontinuierliche Fortführung einer – den Grundlagen der medizinischen Trainingstherapie entsprechenden – sportlichen Aktivität. Zahlreiche Studien belegen, dass sportliche Aktivität und Rehabilitationsprogramme im Anschluss an eine Tumorbildung zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie zu einer Reduktion von Müdigkeit, Erschöpfungszuständen, Depressivität und Schmerz führen. Eine frühe onkologische Rehabilitation ist nachweislich sicher und effektiv. Kontrolliertes Training hat auch bei Menschen mit Wirbelsäulenmetastasen oder nach Bauchoperationen keine wie auch immer gearteten Nebenwirkungen, wenn die Belastung richtlinienkonform genau definiert wird.

Erste Studien zu Brustkrebs, Prostatakrebs und Kolorektalkarzinom deuten darauf hin, dass ein körperliches Trainingsprogramm das Gesamtüberleben verbessert und die Rezidivrate reduziert. Es scheint eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Trainingsintensität und Überleben zu bestehen.

Im Sinne einer Prärehabilitation könnten – beispielsweise zwischen einer neoadjuvanten Therapie und einer großen Operation – Trainingseinheiten eingeplant werden. Die bessere Fitness der Patienten würde – so die Annahme – die perioperative Sterblichkeit und Komplikationsrate verringern.

■ Zusammenfassung

In der Medizin ist der Begriff des Tumor-Mikro-Environments etabliert. Analog dazu sollte der Begriff des Tumor-Makro-Environments eingeführt werden. Faktoren wie Armut und Bildungsmangel beeinträchtigen den Behandlungserfolg und wirken sich ungünstig auf den Verlauf einer Tumorerkrankung aus. Sport und medizinische Trainingstherapie können das Überleben von Krebspatienten möglicherweise sogar verlängern; zumindest verbessern sie die Lebensqualität und reduzieren Depressivität, Ängstlichkeit und Distress.

Eine spezifische urologische Rehabilitation, die neben der körperlichen auch die soziale und psychische Situation des Patienten berücksichtigt, kann den Behandlungserfolg deutlich erhöhen. Die Rehabilitation kann als Bindeglied zwischen dem Akutkrankenhaus und der Nachsorge dazu beitragen, die Lebensqualität und Adhärenz der Patienten zu verbessern, die Spitalsambulanzen zu entlasten und letztlich Kosten zu reduzieren.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Alexander Gaiger
Abteilung für Hämatologie und
Hämostaseologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: alexander.gaiger@meduniwien.ac.at



Das Potenzial der fachspezifischen urologischen Rehabilitation nutzen

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Lehnen Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom einen Erfolg versprechenden invasiven Eingriff ab, ist das Engagement ihrer betreuenden Ärzte groß, sie vom Benefit dieser Behandlungsmaßnahme zu überzeugen. Der nicht weniger große Nutzen einer fachspezifischen urologischen Rehabilitation nach invasiven Interventionen wird Patienten meist hingegen mit weit weniger Nachdruck nahegebracht.

Damit wird oft eine große Chance vertan. Denn die Diagnose Prostatakarzinom und die damit verbundenen therapeutischen Maßnahmen, sei es Operation, Chemo- oder Strahlentherapie, bedeuten für die Betroffenen meist sehr großen Stress, der bewältigt werden muss. Hinzu kommt, dass gestörte Blasenfunktion, Inkontinenz und erektile Dysfunktion nach Prostatakarzinomoperationen zwar dank moderner OP-Techniken seltener geworden sind, aber dennoch bei einigen Patienten subjektiv bestehen. Viele Patienten sind nach der Prostataoperation zudem mit ungewohnter körperlicher Schwäche konfrontiert oder leiden aufgrund von Komorbiditäten unter Wundheilungsstörungen. Die Diagnose Krebs bringt für die Betroffenen auch zahlreiche Fragen mit sich, wie jene nach der Rückkehr in den Beruf oder der Fortsetzung der familiären Beziehungen. Viele Patienten wollen auch mehr über die Ursachen und den weiteren Umgang mit der Erkrankung erfahren.

Im Rahmen der hochprofessionellen, evidenzbasierten und wirtschaftlich strukturierten Versorgung von Patienten im klinischen Alltag bleibt für diese Aspekte kaum Zeit, wohl aber im Rahmen einer fachspezifischen urologischen Rehabilitation. Diese Möglichkeit sollte genutzt werden. Im Rahmen des Rehabilitationsaufenthalts wird individuell auf die körperlichen Beschwerden und auch auf die psychische Situation jedes Patienten eingegangen. Im Folgenden findet sich ein kurzer Überblick über die Kernelemente einer gezielten urologischen Rehabilitation.

■ Erektile Dysfunktion

Auch bei nervenerhaltender Operationstechnik kann die Wiederherstellung der erektilen Funktion nach radikaler Prostatektomie bis zu zwei Jahre dauern [1]. Der Stellenwert der Sexualität bleibt für Männer auch vor dem Hintergrund einer potenziell lebensbedrohenden Krebserkrankung weiterhin hoch, wie eine Umfrage unter 1500 Patienten an unserer Einrichtung ergab. 97 % von ihnen waren an Informationen über Sexualität nach dem Eingriff interessiert. Nach einer Nachbe-

ratung nahmen insgesamt 67 % der Patienten eine entsprechende Therapie in Anspruch. 90 % der Patienten entschieden sich für einen PDE-5-Inhibitor, 20 % für eine Vakuumpumpe, 2 % für ein Harnröhren-Stäbchen (MUSE) [2]. Die Therapiewahl trifft alleine der Patient nach ausführlicher Information und auch Demonstration. Die Methoden zu erklären, reicht oft nicht aus – die Demonstration gibt Sicherheit und erhöht die Erfolgchancen.

■ Inkontinenz

Inkontinenz nach radikalen Interventionen wird dank moderner Techniken und zunehmender Expertise der Operateure immer seltener. Dem steht allerdings eine steigende Zahl operativer Interventionen aufgrund von männlicher Harninkontinenz gegenüber.

Therapie der ersten Wahl ist Kontinenztraining, das weit mehr ist als Beckenbodentraining. Kontinenz wird durch ein Zusammenspiel von Prostata, muskulärem und bindegewebigem Beckenboden sowie Bandapparat gewährleistet, durch das die Harnröhre in der Belastungssituation komprimiert wird. Nach einer Radikaloperation fehlen zwei Drittel dieser Transmissionsfläche. Hinzu kommt, dass die Motorkortex-Repräsentation gravitativ wirksamer Muskelgruppen im Gehirn deutlich kleiner ist als die der übrigen Skelettmuskulatur, vor allem der Gesäß-, Bauch- und Oberschenkelmuskulatur.

Das Kontinenztraining setzt im zerebralen Kortex an und zielt primär darauf ab, ein so genanntes „faulty feedback“ zu vermeiden. Da ein nicht wahrgenommener Beckenboden nicht eingesetzt werden kann, werden fälschlicherweise kompensatorisch Gesäß-, Bauch- und Oberschenkelmuskulatur kontrahiert. Dies erhöht aber die Druckübertragung auf das Kontinenzorgan. Aus diesem Grund sind auch Kneifübungen heute obsolet.

Erfolgreiches Kontinenztraining durch entsprechend geschulte Therapeuten beruht auf einem multimodalen Ansatz. Das Training umfasst je nach den individuellen Voraussetzungen des Patienten Krankengymnastik, Elektrotherapie und apparatives Training. Bei manchen Patienten sind Einheiten mit Unterstützung durch transrektalen Ultraschall oder Videoendoskopie, Ganzkörpervibration oder transpelvine Magnetstimulation erforderlich. In das Trainingsprogramm werden Alltagsübungen wie Treppensteigen, das Heben von Bierkisten, das Aufhängen von Vorhängen usw. integriert, bis die Aktivierung des Beckenbodens reflektorisch erfolgt. Durch dieses umfassende Konzept lernen Patienten, ihren Beckenboden zu erspüren, koordiniert anzusteuern, zu trainieren und reflektorisch einzusetzen. Dabei vergrößert sich die Motorkortex-Repräsentation gravitativ wirksamer Muskelgruppen im Gehirn.

■ Infiltrativer Blasenkrebs

Nach chirurgischer Sanierung eines infiltrativen Blasenkarzinoms sind die Stomaversorgung, nächtliche Kontinenz und das Management potenzieller oder bestehender Stoffwechselstörungen wesentliche Aspekte der Rehabilitation.

Stomaversorgung

Eine wichtige rehabilitative Aufgabe besteht darin, Patienten zur Akzeptanz des Stomas als Teil ihres neuen Lebens zu verhelfen und sie davon abzuhalten, den Umgang an ihre Frauen zu delegieren, wie dies oft der Fall ist. Es muss die individuell beste Lösung für den Patienten gefunden werden.

Nächtliche Kontinenz

Ein wichtiges Ziel ist das Erlernen nächtlicher Kontinenz. Dass sich Patienten nachts im 2-Stunden-Rhythmus wecken lassen, ist keine Alternative. Ein so stark gestörter Schlafrythmus führt zu Tagesmüdigkeit und hat potenziell gefährliche Folgen wie mangelnde Leistungsfähigkeit, erhöhtes Unfallrisiko und eventuell sogar Tumorinduktion.

Stoffwechselstörungen

Verbesserte Kontinenz erhöht das Risiko einer metabolischen Azidose. Diese muss anhand der Blutgasanalytik erkannt und es muss durch eine Bikarbonat-Substitution gegengesteuert werden. Nach invasiver Therapie sollte auch frühzeitig über Malabsorptionssyndrome und speziell über eine Vitamin-B₁₂-Substitution nachgedacht werden.

Die Stoffwechselsituation von Patienten nach derart invasiven Eingriffen ist noch wenig erforscht. Man weiß aber, dass Wohlstandsernährung per se häufig zu einem Mangel an Vitaminen, Mineralien, Spurenelementen, Ballaststoffen und anderen Mikronährstoffen führt – ein Risiko, das durch verschiedene Erkrankungen weiter erhöht wird. In deutschen Spitälern ist jeder vierte Patient mangelernährt [3]. Das höchste Malnutrisionsrisiko haben ältere Patienten und Tumorkranken. In unserem Patientenkollektiv befinden sich 65 % der Patienten unmittelbar nach einer Zystektomie in einem ausgeprägten Zustand der Mangelernährung, was eine Bewegungstherapie sehr erschwert. Durch Nahrungsoptimierung mittels Zufuhr von hochwertigen, nicht belastenden Proteinen ist innerhalb von 3–4 Wochen ein ausgeprägter Effekt zu erzielen. Die Stoffwechselaktivität bei Tumorerkrankungen und der Erfolg einer optimierten Ernährung können mithilfe der Fluoreszenzspektroskopie gemessen werden.

■ Therapie der Lymphstauung

Lymphstauungen können prinzipiell mit manueller Lymphdrainage behandelt werden. Sehr bewährt hat sich auch ein Unterdruckgerät aus der Raumfahrttechnologie. Bei einer Reihe von Patienten konnten damit große, noch nicht hämodynamisch relevante Lymphozelen zur Rückbildung gebracht und so chirurgische Eingriffe vermieden werden.

■ Psychische Aspekte

Im Rahmen der fachspezifischen urologischen Rehabilitation wird der psychischen Situation der Patienten große Aufmerk-

samkeit gewidmet. Zu berücksichtigen ist, dass Männer sehr oft im Zustand vermeintlich völliger Gesundheit mit der Diagnose Prostatakarzinom konfrontiert werden. Sie sehen sich ganz plötzlich einer großen Operation und vielleicht erstmals einer Narkose gegenüber. Nach dem Eingriff wünschen sich die meisten Patienten Informationen über die Auswirkungen der Erkrankung auf ihre berufliche und private Situation.

Diese ausgeprägte Stresssituation erfordert eine intensive psychoonkologische Begleitung, für die der Operateur keine Zeit hat. Der Rehabilitationsaufenthalt eröffnet die Möglichkeit, diese belastende Situation zu bearbeiten und Antworten auf offene Fragen zu erhalten.

Ein erster Schritt zur Verbesserung der psychischen Situation ist ein Stresstest, mit dem die Ausgangssituation evaluiert wird. Anschließend wird in verschiedenen therapeutischen Sitzungen mit unterschiedlichen Methoden an der Fähigkeit zur möglichst raschen und vollständigen Entspannung gearbeitet.

■ Zusammenfassung

Fachspezifische urologische Rehabilitation ist mittlerweile ein etablierter Bestandteil urologischer Therapiekonzepte. Sie ermöglicht die gezielte Betreuung von Patienten in einer schwierigen Situation nach radikalen Eingriffen. In keinem anderen Setting können sich Patienten nach invasiven urologischen Interventionen mit ihrer gesundheitlichen und psychischen Situation in qualifizierter Betreuung so intensiv auseinandersetzen.

Im strukturierten Setting eines Rehabilitationsaufenthalts kann den Patienten eine immer breiter werdende Palette spezifischer rehabilitativer Maßnahmen zum Management von körperlichen Problemen wie erektiler Dysfunktion, Inkontinenz, Stomaversorgung, der Wiedererlangung nächtlicher Kontinenz sowie von Mangelernährung angeboten werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, im Rahmen spezieller therapeutischer Sitzungen an der Verbesserung der psychischen Situation zu arbeiten.

Nach dem Rehabilitationsaufenthalt erfolgt die weitere Betreuung des Patienten durch den zuweisenden Urologen. Die Zusammenarbeit zwischen niedergelassenem Urologen und Rehabilitationszentrum ist entscheidend, um dem Patienten zum bestmöglichen Umgang mit seiner Erkrankung zu verhelfen.

Literatur:

1. Sivarajan G, Prabhu V, Taksler GB, et al. Ten-year outcomes of sexual function after radical prostatectomy: results of a prospective longitudinal study. *Eur Urol* 2014; 65: 58–65.
2. Zellner M, Riedl R. Rehabilitation der Erektionsfunktion nach radikaler Prostatektomie. Potenzhilfen: Bessere Aufklärung schafft mehr Akzeptanz. *Uro-News* 2008; 10: 28–34.
3. Pirlich M, Schütz T, Norman K, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006; 25: 563–72.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Zellner
Abteilung Urologie
Johannesbad Fachklinik
D-94072 Bad Füssing, Johannesstraße 2
E-Mail: michael.zellner@johannesbad.de

