

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis



Highlights EAU 2016

**Zusammenfassung der Highlights
des 31st Annual European Association
of Urology (EAU) Congress,
11.–15. März 2016, München**

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P.b.b. 02Z031116M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Highlights EAU 2016*

H. Leitner

■ Prostatakarzinom – Active Surveillance

Die Active Surveillance (AS) ist eine Behandlungsstrategie von lokal begrenzten Prostatakarzinomen (PCa) mit geringem Risiko für Metastasierung. Die exakte Definition des geringen Risikos variiert dabei zwischen den internationalen Fachgesellschaften, es werden jedoch meist ein Gleason-Score von ≤ 6 , eventuell 7 (3 + 4), ein PSA ≤ 10 ng/ml und Tumorstadien T1c–T2a angegeben. **Prof. Laurence Klotz**, Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto (CDN), macht jedoch darauf aufmerksam, dass zwischen Gleason 3 und 4 substantielle Unterschiede bestehen. „Während ein Gleason-3-Muster überwiegend normale Zellen aufweist, zeigt ein Gleason-4-Tumor viele molekulare Zeichen eines Krebses“, so Klotz. So geht das Potenzial zur Metastasierung bei Gleason 3 gegen Null. Active-Surveillance-Strategien werden allerdings dadurch limitiert, dass höhergradige Tumorzellen bei der Biopsie übersehen werden. Eine echte biologische Progression kann laut Klotz zwar vorkommen, ist jedoch selten. MRI und Biomarker sind in der Lage, die Diagnostik zu verbessern und das Konzept der AS sicherer zu machen.

Kriterien für AS

In den Guidelines des National Comprehensive Cancer Networks (NCC) wird zwischen PCa mit „sehr geringem“ und PCa mit „geringem“ Risiko unterschieden, wobei größere Volumina bei gleichem Gleason-Score mit höherem Risiko assoziiert sind. Darüber hinaus sind eine höhere PSA-Dichte, afroamerikanische Abstammung sowie die Anzahl positiver Stanzproben ebenfalls mit einer Risikoerhöhung verbunden. Am Institut von Klotz wird seit 1993 eine Langzeitstudie zur AS an mittlerweile knapp 1000 Männern mit PCa mit geringem Risiko (Gleason-Score 6, PSA < 10 ; 78 %) und Patienten mit mittlerem Risiko (Gleason-Score 4 + 3 (7), PSA > 10 ; 22 %) durchgeführt [1]. Eine Intervention – Radiotherapie, radikale Prostatektomie oder Androgendepression – wurde angeboten, wenn die PSA-Verdoppelungszeit bei weniger als 3 Jahren lag, bei PSA- oder klinischer Progression.

Mittlerweile haben 30 Patienten dieser Kohorte Metastasen entwickelt und 15 Patienten sind am PCa verstorben (1,5 %). Nach 15 Jahren war bei 55 % der Studienteilnehmer noch keine Intervention erforderlich. Von den Patienten, bei denen das PCa metastasierte, hatte etwa die Hälfte frühe Metastasen, wobei der höhergradige Tumor bei der ersten Biopsie nicht entdeckt worden war. Bei der anderen Hälfte traten die Metastasen im Mittel etwa 7 Jahre nach der ersten Biopsie auf. „Für diese Patienten war die Active Surveillance nicht geeignet und sie wären besser frühzeitig therapiert worden“, sagt Klotz. Bei diesen Patienten handelt es sich überwiegend um jene mit einem Gleason-Score 7 (3 + 4) bei Einschluss in die Studie.

Zu deutlich günstigeren Ergebnissen mit einer 15-Jahres-Mortalität von nur 0,5 % kam die Arbeitsgruppe von Tosoian et al. [2]. Diese Gruppe wandte deutlich strengere Kriterien für die AS an. Nur Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 , ≤ 2 positiven Stansen und einer PSA-Dichte $< 0,15$ wurden einer AS zugeführt. Sobald es zu einer Volumenzunahme, auch ohne Progression des Tumorstadiums, gekommen war, erfolgte eine Intervention. Das bedeutet aber auch, dass in Klotz' Studie 50 % der neu diagnostizierten PCa-Patienten einer AS zugeführt wurden, während es bei Tosoian et al. nur 20 % waren.

Deutliche Verbesserungen in der Prognose erwartet sich Klotz von der MRI-Diagnostik. Mit einem negativen Vorhersagewert („negative predictive value“ [NPV]) von über 90 % lässt sich ein klinisch signifikantes PCa gut identifizieren, wodurch weniger Biopsien bei suspektem PSA nötig sein werden [3]. Darüber hinaus sollen die Entwicklung von Biomarkern und die genetische Identifikation von Risikopatienten die Diagnostik so weit verbessern, dass sich das Risiko bei AS für jeden Patienten individuell bestimmen lässt.

Quelle: Thematic Session 12: Questions in early diagnosis of prostate cancer

Literatur:

1. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 272–7.
2. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3379–85.
3. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015; 68: 1045–53.

■ Ist Gleason-Score 6 Krebs?

Prostatakarzinome mit Gleason-Score 6 weisen ein nur sehr geringes Metastasierungspotenzial auf. Aus Sicht des Pathologen handelt es sich jedoch trotzdem um Krebs.

Der Gleason-Score ist seit mittlerweile 50 Jahren das universelle Grading-System für Prostatakarzinome (PCa). Im Jahr 2005 publizierte die International Society of Urologic Pathology (ISPU) ein modifiziertes Gleason-Scoring-System. „Diese Modifikationen sind der Tatsache geschuldet, dass durch die Entwicklung des PSA-Screenings und der Immunohistochemie Tumoren in früheren Stadien diagnostiziert und identifiziert werden können“, so **Prof. Geert van Leenders**, Erasmus-Universität, Rotterdam (NL). 2014 fand schließlich die letzte Modifikation des Gleason-Systems statt, die in ihrem Ausmaß jedoch nicht mehr an jene aus dem Jahr 2005 heranreichte.

Durch diese Modifikationen wurden die Kriterien zur Diagnose eines PCa mit Gleason-Score 6 strenger und einheitlicher.

* Zusammenfassung der Highlights des 31st Annual European Association of Urology (EAU) Congress, 11.–15. März 2016, München

So wird nach der Modifikation nahezu die Hälfte der „klassischen“ Gleason-Score-6-Tumoren in der diagnostischen Biopsie auf Gleason-Score 7 hinaufgestuft. Seit Einführung des „modifizierten“ Gleason-Systems haben mehrere Studien gezeigt, dass das Potenzial zur Metastasierung von Gleason-Score-6-PCa bei radikaler Prostatektomie äußerst gering ist (0–2 %) [1–3].

Aufgrund des geringen metastasierungs- und krankheitsspezifischen Mortalitätsrisikos entspannt sich eine Debatte, ob Gleason-Score-6-Tumoren überhaupt als „Krebs“ betrachtet werden sollten. „Aus Sicht des Pathologen ist klar, dass es sich bei Gleason-Score 6 um Krebs handelt“, so van Leenders. Darüber hinaus findet sich auch bei Gleason-Score 6 eine extraprostatiche Ausbreitung und positive Schnittränder finden sich bei radikaler Prostatektomie bei bis zu 20 % der Patienten. Nicht zuletzt weisen diese Tumoren eine postoperative biochemische Rezidivrate von rund 10 % auf.

„Seit Langem ist bekannt, dass in bis zu 20 % der Fälle bei Biopsie ein im Vergleich zur radikalen Prostatektomie niedrigerer Gleason-Score ermittelt wird“, so van Leenders. Dies könnte laut dem Pathologen ein Grund für das aggressive Potenzial von PCa mit Gleason-Score 6 in der Biopsie sein. Nicht zuletzt kann die Unterscheidung zwischen Gleason-Score 6 und 7 problematisch sein und es bestehen durchaus Unterschiede zwischen einzelnen Untersuchern.

Das exakte Grading ist jedoch für den individuellen Patienten von eminenter Bedeutung. Während für viele Patienten mit Gleason-Score 6 das geeignete Vorgehen in Active Surveillance besteht, ist bei Gleason-Score 7 eine aktive Therapie zu bevorzugen.

Quelle: Thematic Session 12: Questions in early diagnosis of prostate cancer

Literatur:

1. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1346–52.
2. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011; 185: 869–75.
3. Birkhahn M, Penson DF, Cai J, et al. Long-term outcome in patients with a Gleason score ≤ 6 prostate cancer treated by radical prostatectomy. *BJU Int* 2011; 108: 660–4.

■ Das oligometastasierte Prostatakarzinom

Vor rund 20 Jahren beschrieben Hellmann et al. einen intermediären Zustand zwischen primärem und polymetastasiertem Krebs, bei dem mit lokaler Therapie Langzeitüberleben oder Heilung erzielt werden könnte [1]. Seither wird über die Existenz bzw. die Definition der „Oligometastasierung“ diskutiert. Für **Prof. Gert de Meerleer**, Abt. f. Radioonkologie der Univ.-Klinik Leuven (B), handelt es sich um Oligometastasierung, wenn nicht mehr als 3 Metastasen vorliegen. „Drei Metastasen deshalb, weil bei mehr als 3 Metastasen eines Prostatakarzinoms die Ergebnisse einer metastasengezielten Therapie deutlich schlechter werden“, so de Meerleer (vgl. [2]).

Noch vor wenigen Jahren wurde jeder Patient mit metastasiertem Prostatakarzinom (PCa) einer Hormontherapie zugeführt, unabhängig davon, wie viele Metastasen vorlagen. „Heute stehen wir vor einer ähnlichen Situation, wenn jeder Patient mit Metastasen, unabhängig von deren Zahl, mit Chemotherapie behandelt werden soll“, befürchtet de Meerleer. Der Radiologe ist allerdings überzeugt davon, dass die Inzidenz der oligometastasierten Erkrankungen aufgrund der Verbesserungen in der Bildgebung, wie etwa die Entwicklung des PSMA-PET/CT, steigen wird.

Laut de Meerleer muss bei der Oligometastasierung zwischen einer synchronen und einer metachronen Metastasierung unterschieden werden, wobei im ersten Fall die Primärläsion noch nicht kontrolliert und Fernmetastasen detektierbar sind, während bei metachroner Oligometastasierung der Primärtumor behandelt ist und sich Fernmetastasen gebildet haben. Für de Meerleer ist die metachrone Situation, wenn der Primärtumor unter Kontrolle ist, die eigentliche oligometastasierte Erkrankung.

Für de Meerleer ist die Zahl der Metastasen für die Prognose ausschlaggebend. Grund dafür ist, dass Metastasen nicht nur vom Primärtumor ausgehen, sondern dass auch Metastasen metastasieren. „Durch die Vernichtung einer Metastase bei oligometastasierten Karzinomen können Patienten geheilt werden, da weitere Metastasierungen verhindert werden“, so der Radioonkologe. „Bei lokalem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist eine kurative Therapie indiziert, bei polymetastasierter Erkrankung besteht keine Chance auf Heilung und bei oligometastasierten Tumoren wissen wir es nicht genau, wir sollten jedoch eine Heilung anstreben“, schließt de Meerleer.

Quelle: Joint meeting of the ESUI, ESUP and the ESUR: Oligometastatic cancer: Yet another disease stage?

Literatur:

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10.
2. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014; 9: 135.

■ Das MRT in der Diagnose des Prostatakarzinoms

TRUS- („Transrektaler Ultraschall“-) gesteuerte systematische Biopsie (SB) ist in vielen Zentren der Goldstandard in der Diagnose des Prostatakarzinoms (PCa). „Eine Reihe von Komplikationen, wie etwa Blutungen oder Prostatitis, kann die Bildinterpretation jedoch beeinträchtigen, wenn in einem zweiten Schritt eine MRT-Untersuchung durchgeführt wird“, sagt **Prof. Harriet C. Thoeny**, Inselspital, Universität Bern (CH). Darüber hinaus haben nur rund 25 % der Männer, bei denen aufgrund eines erhöhten PSA (3–10 ng/ml) eine Biopsie durchgeführt wird, tatsächlich ein PCa, wobei die Mehrzahl davon klinisch nicht signifikant ist. Thoeny: „Das bedeutet einerseits, dass 3 von 4 Männern unnötigerweise biopsiert werden, und andererseits können auch Männer mit normalem PSA ein signifikantes Prostatakarzinom haben.“

Um die Diagnose von klinisch signifikantem PCa mittels Multiparameter-MRT (mpMRT) zu verbessern und eine bessere

Kommunikation zwischen Urologen und Radiologen zu ermöglichen, hat die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) im Jänner diesen Jahres die Version 2 des PI-RADS („Prostate Imaging – Reporting and Data System“) publiziert [1]. In diesem Paper werden die minimalen technischen Anforderungen an das mpMRI beschrieben und eine vereinfachte und standardisierte Terminologie sowie Kategorien zur Risikostratifizierung von klinisch signifikantem PCa geschaffen, die hilfreich bei der Auswahl der Patienten für eine Biopsie sind.

Thoeny berichtet in diesem Zusammenhang über Erfahrungen mit 280 Patienten, die aufgrund von erhöhtem PSA oder einer suspekten digitalen rektalen Untersuchung ein mpMRT erhalten hatten und anschließend einer MRT- oder TRUS-gezielten Biopsie gefolgt von einer SB unterzogen worden waren. *„Bei nur einem Patienten mit einem normalen MRT-Scan wurde ein mittelgradiges Prostatakarzinom gefunden, kein einziges Hochrisiko-Karzinom wurde übersehen“*, so Thoeny.

Die Entwicklung der MRT/TRUS-gezielten Biopsie führte zu einer Erhöhung der Detektionsraten für klinisch signifikante PCa im Vergleich zur TRUS-Biopsie, bei der die Detektionsrate von insignifikanten PCa höher ist. So zeigte auch eine Pilotstudie im Rahmen des „Göteborg Randomised Screening Trial“, dass eine Screening-Strategie mit niedrigerem PSA-Cutoff gefolgt von einer MRT/TRUS-gezielten Biopsie bei MRT-positiven Männern die Detektionsrate von signifikanten PCa sowie die Spezifität der Diagnose erhöht [2]. Vergleichbare Resultate wurden auch in anderen Studien erzielt, die zu dem Schluss kamen, dass mpMRT vor der Biopsie und eine MRT/TRUS-gezielte Biopsie bei allen Männern, bei denen eine Biopsie durchgeführt wird, in Erwägung gezogen werden sollte [3].

Abhängig von der Patientenselektion liegt der negative Vorhersagewert („negative predictive value“ [NPV]) des mpMRI zwischen 63 und 98 % [4]. In einer retrospektiven Untersuchung an 830 Männern mit erhöhtem PSA, von denen 121 innerhalb von 2 Jahren nach einer negativen MRT-Untersuchung ein PCa entwickelten, hatten 18 einen höhergradigen Tumor, davon 15 auf die Prostata begrenzt und 12 waren klein. In dieser Studie betrug der NPV 95 % für die Prä-Biopsie MRT [5]. *„Das bedeutet, dass bei Patienten mit erhöhtem PSA und einer negativen mpMRT der fortgesetzten Surveillance der Vorzug vor einer sofortigen Biopsie gegeben werden kann“*, so Thoeny.

Um mpMRT- und MRT/TRUS-gezielte Biopsien für das Gesundheitssystem leistbar zu machen, empfiehlt Thoeny, sich auf ein erforderliches Minimum an Sequenzen zu beschränken. Das bedeutet laut der Expertin, dass T2-gewichtete und diffusionsgewichtete Sequenzen ausreichend und weder Kontrastmittel noch endorektale Spulen erforderlich sind.

„Die MRT kann vielen Männern unnötige Biopsien ersparen. Dies erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Radiologen und Urologen“, schließt Thoeny.

Quelle: Plenary Session 2: Prostate Cancer

Literatur:

1. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol 2016; 69: 16–40.
2. Grenabo Bergdahl A, Wilderäng U, Aus G, et al. Role of magnetic resonance imaging in prostate cancer screening: a pilot study within the Göteborg Randomised Screening Trial. Eur Urol 2015 [Epub ahead of print].
3. Meng X, Rosenkrantz AB, Mendhiratta N, et al. Relationship between prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging (MRI), biopsy indication, and MRI-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy outcomes. Eur Urol 2016; 69: 512–7.
4. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. Eur Urol 2015; 68: 1045–53.
5. De Visschere PJ, Naesens L, Libbrecht L, et al. What kind of prostate cancers do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging? Eur Radiol 2016; 26: 1098–107.

■ PSMA-PET/CT – Die Zukunft hat begonnen

PSA-Rezidive nach kurativer Behandlung stellen sowohl für die betroffenen Patienten als auch die behandelnden Ärzte eine schwierige Situation dar. In der Regel haben sich die Patienten gut vom chirurgischen Eingriff oder der Bestrahlung erholt, sind weitgehend kontinent und potent und eine Androgendeprivationstherapie (ADT) würde einen bedeutsamen Verlust an Lebensqualität bedeuten. Die lokale Bestrahlung oder Entfernung befallener Lymphknoten (LK) könnten die Notwendigkeit einer ADT hinauszögern. Unglücklicherweise gibt es kein klares Muster oder klinisches Szenario, nach dem sich die Lokalisation eines Rezidivs vorhersagen ließe, weshalb großer Bedarf an bildgebenden Verfahren besteht, die die Identifikation von Rezidiven frühzeitig erlauben und gezielte Therapien ermöglichen. Herkömmliche PET-Scans weisen für Läsionen unter 5 mm nur geringe Sensitivität auf. Aktuelle Daten zur PSMA- („Prostata-spezifisches-Membran-Antigen“) PET/CT weisen auf Verbesserungen der Spezifität hin, große Studien mit histologischer Bestätigung dieser Befunde sind jedoch noch ausstehend.

Prof. Tobias Maurer, Klinikum rechts der Isar, München (D), berichtet von einer Fallserie, in der bei Patienten mit rezidivierendem Prostatakarzinom (PCa) und einem PSA bis 2 ng/ml ein PSMA-PET- oder PSMA-MR-Scan durchgeführt worden war. Dabei zeigte sich, dass das PSMA-PET in Bezug auf die Detektionsrate konventionellen CT- oder MR-Scans deutlich überlegen ist [1]. *„Insbesondere kleine Lymphknoten und lokale Rezidive waren ausschließlich im PSMA-PET zu sehen“*, berichtet Maurer. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine weitere Studie, in der auch eine Korrelation der Detektionsraten mit der Höhe des PSA sowie mit einer ADT, jedoch nicht mit dem Gleason-Score und der PSA-Verdopplungszeit nachgewiesen wurde [2]. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass ⁶⁸Ga-PSMA-PET charakteristische PCa-Läsionen in Leber und Lymphknoten besser darstellt als konventionelles ¹⁸F-Fluoromethylcholin, insbesondere bei niedrigen PSA-Werten [3].

„Man kann ⁶⁸Ga-PSMA-PET als One-Stop-Shop-Untersuchung bezeichnen. Damit lassen sich Knochenmetastasen, Gewebläsionen genauso visualisieren wie viszerale Läsionen und das eröffnet neue Heilungsoptionen“, sagt Maurer. So lassen sich auch kleine, atypische Metastasen detektieren, die chirurgisch entfernt oder bestrahlt werden können.

Maurer macht jedoch darauf aufmerksam, dass auch die PSMA-PET/CT Grenzen hat. So gibt es, wenn auch weniger als 10 % aller PCa, PSMA-negative PCa, bei denen diese Methode nicht eingesetzt werden kann. Außerdem darf PSA nicht mit PSMA gleichgesetzt werden. So können laut Maurer PSA-negative Tumoren stark PSMA-positiv sein. Aber auch bei benignen Läsionen wie Schilddrüsenadenomen, Schwanomen oder bei M. Paget kann das PSMA-PET positiv sein. „Nichtsdestotrotz verbessert das PSMA-PET das PCa-Staging und sollte daher in die klinischen Guidelines aufgenommen werden“, schließt Maurer.

„PSMA-Theranostik“

„Unter Theranostik im engeren Sinn verstehen wir die Verwendung ähnlicher oder gleicher Moleküle sowohl für die Diagnostik als auch die Therapie“, erklärt **Prof. Uwe Haberkorn**, Univ.-Klinikum Heidelberg (D). Das Prinzip der PSMA-Theranostik beruht darauf, dass PSMA in PCa-Zellen um bis zum 1000-Fachen stärker exprimiert wird als in normalem Prostatagewebe. PSMA-617 ist ein Wirkstoff, der spezifisch an den PCa-Zellen andockt und der entweder mit einem schwach strahlenden diagnostischen Radionuklid wie Gallium-68 oder einem therapeutischen Radionuklid wie Iod-131 oder Lutetium-177 beladen werden kann. Haberkorn berichtet von Patienten mit multiplen LK- und Knochen-Metastasen, bei denen eine Therapie mit ¹³¹I-PSMA durchgeführt wurde. Nach nur einer Behandlung kam es laut Haberkorn zu einer Reduktion der Läsionslast sowie des PSA bei rund 70 % der Patienten. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei Anwendung von Lutetium-177 als Radionuklid beobachtet werden.

Noch ist die PSMA-Theranostik in einem mehr experimentellen Stadium und kommt bei Patienten in späten Erkrankungsstadien zum Einsatz. Gründe, warum diese Methode derzeit nicht in Frühstadien angewandt wird, sind ein theoretisch erhöhtes Leukämie-Risiko sowie das langfristige Risiko für Beeinträchtigung der Nierenfunktion. „Im Prinzip könnte die PSMA-Theranostik auch früher eingesetzt werden, wir müssen jedoch sehr vorsichtig damit umgehen“, so Haberkorn.

Quelle: Thematic Session 10: PSMA-PET/CT for the diagnosis of PSA relapse

Literatur:

1. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015; 56: 668–74.
2. Afshar-Oromieh A, Hertzheim H, Kratochwil C, et al. The theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. *J Nucl Med* 2015; 56: 1697–705.
3. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 11–20.

■ Chirurgie des Prostatakarzinoms

Radikale Prostatektomie versus Radiotherapie

Robinson D, Garino H, Franck Lissbrant I, et al. Prostate cancer death after radical prostatectomy or radiotherapy: Nationwide population-based study. *Eur Urol Suppl* 2016; 15: e167.

Radikale Prostatektomie (RP) und Radiotherapie sind die beiden Optionen zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms (PK). In Beobachtungsstudien zeigt die RP im Vergleich zur RT bessere Ergebnisse, was jedoch auf einen Selektionsbias zurückgeführt werden kann. So liegen bei Männern, die eine RT erhalten, meist ungünstigere Karzinom-Eigenschaften vor, selbst wenn sie der gleichen Risikokategorie wie Männer, die einer RP unterzogen werden, zugerechnet werden. Zum Vergleich der beiden Methoden wurde eine schwedenweite populationsbasierte Studie durchgeführt, in der die Mortalitätsraten nach RP bzw. RT verglichen wurden.

Inkludiert wurden die Daten von Patienten aus dem schwedischen „National Prostate Cancer Register“, die zwischen den Jahren 1998 und 2012 aufgrund eines lokalisierten PK der Stadien T1c, T2 oder T3, mit einem Serum-PSA < 100 ng/ml sowie ohne Lymphknotenbeteiligung und Knochenmetastasen eine primäre RP oder RT erhielten. Von insgesamt 41.502 Männern (26.449 RP und 15.053 RT) verstarben in diesem Zeitraum 1396 am PK. Der nicht bereinigte Vergleich der Methoden zeigte für die RT ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio [HR] 2,64; 95%-CI [„confidence interval“] 2,36–2,96). Mit jedem zusätzlich berücksichtigten Störfaktor verringerte sich das Mortalitätsrisiko der RT jedoch im Vergleich zur RP, sodass die stratifizierte, vollständig bereinigte Analyse bei niedrigem Risiko eine HR von 1,14 (95%-CI 0,98–1,39), bei mittlerem Risiko eine HR von 1,28 (95%-CI 0,95–1,72) und bei hohem Risiko eine HR von 1,06 (95%-CI 0,83–1,35) zeigte. Für regional metastasiertes PK beträgt die HR 0,73 (95%-CI 0,26–2,10).

Conclusio

Hinsichtlich der Effektivität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen RP und RT. Die Analyse dieses umfangreichen Datensets zeigt darüber hinaus, dass in diesbezüglichen Beobachtungsstudien ein erheblicher Selektionsbias besteht. Um die Wirksamkeit der beiden kurativen Behandlungsmethoden des PK zu vergleichen, sind randomisierte Studien nötig.

Erweitertes Template für pelvine Lymphadenektomie

Maderthaner L, Furrer M, Burkhard F, et al. Pathologic outcomes using different extended templates for lymph node dissection at radical prostatectomy. *Eur Urol Suppl* 2016; 15: e168.

2008 zeigte eine Mapping-Studie der Abt. f. Urologie an der Univ.-Klinik Bern (CH), dass im Gegensatz zu einer extendierten Standard-Template-PLND (pelvine Lymphadenektomie) die primäre lymphatische Metastasierung eines Prostatakarzinoms (PK) auch medial der internen Iliakalgefäße in der Fossa von Marcille und entlang der A. iliaca communis zu finden ist. Daher wurde an der Berner Univ.-Klinik das PLND-Template weiter ausgedehnt und die Auswirkungen des modifizierten Templates auf die Therapieergebnisse evaluiert.

Zur Auswertung standen die Daten von 714 Patienten zur Verfügung. Bei 465 (65 %) Patienten fand die RP + PLND in den Jahren zwischen 2000 und 2008 statt (historische Kohor-

te) und bei 249 (35 %) zwischen 2010 und 2015 (aktuelle Kohorte). In der historischen Kohorte wurden im Mittel 25 (IQR 19–33) Lymphknoten (LK) und in der aktuellen Kohorte 34 (27–43) LK ($p < 0,0001$) entfernt. Die Differenz zwischen den beiden Kohorten in der Zahl der entfernten LK im Gebiet der A. iliaca externa beträgt 16 (12–22) vs. 19 (14–25; $p < 0,0001$) und in der Region der A. iliaca interna 6 (4–9) vs. 8 (5–13; $p < 0,0001$). Im Bereich der A. iliaca communis war dieser Unterschied nicht signifikant (3 [2–5] vs. 4 [2–6]; $p = 0,07$). In der Fossa von Marcille wurden in der aktuellen Kohorte im Mittel 5 LK (3–7) entfernt.

In der historischen Kohorte waren 78 Patienten (17 %) N⁺, während dies bei 70 (28 %) der Patienten in der aktuellen Kohorte der Fall war ($p < 0,0001$). In der historischen Kohorte erfolgte bei 58 (74 %) der N⁺-Patienten die Metastasierung in die Region der A. iliaca externa, bei 55 (71 %) in die Region der A. iliaca interna und bei 3 (4 %) ins Gebiet der A. iliaca communis. Von den N⁺-Patienten in der aktuellen Kohorte hatten 42 (60 %) Metastasen in die Region der A. iliaca externa, 50 (71 %) im Bereich der A. iliaca interna, 11 (16 %) im Gebiet der A. iliaca communis sowie 5 (7 %) in die Fossa von Marcille. Bei Patienten mit geringem Lymphknotenbefall (≤ 2 Metastasen) fanden sich die Metastasen überwiegend in der externen und/oder internen Iliakal-Region. Ein Patient in der historischen Kohorte hatte eine solitäre Metastase im Bereich der A. iliaca communis und 3 Patienten aus der aktuellen Kohorte hatten Metastasen ausschließlich im Bereich der A. iliaca communis oder der Fossa von Marcille.

Die für Alter, PSA, Tumor-Stadium und Gleason-Score korrigierte multivariable Analyse der Daten zeigt, dass das Risiko für LK-Metastasen in der aktuellen Kohorte um 23 % höher war (OR 1,23; 95%-CI 0,97–1,91; $p = 0,4$).

Conclusio

Das neue extendierte PLND-Template ist in der Lage, einen größeren Anteil an Patienten mit LK-Metastasen im Bereich der A. iliaca communis und der Fossa von Marcille zu identifizieren.

■ Chemotherapie

STAMPEDE: Der neue Standard

Die antiandrogene Hormontherapie („androgen deprivation therapy“ [ADT]) ist die Standardbehandlung des metastasierten Prostatakarzinoms (PCa). Anlässlich des ASCO-Meetings 2014 wurden die Daten der CHAARTED-Studie präsentiert, wonach eine ADT kombiniert mit 6 Zyklen Docetaxel das Überleben von Männern mit zur Diagnosestellung metastasiertem PCa im Vergleich zu ADT alleine signifikant verlängert [1]. Diese Resultate standen jedoch im Gegensatz zu jenen der GETUG-AFU-15-Studie, bei der kein Überlebensvorteil einer Chemohormontherapie gegenüber einer ADT nachgewiesen werden konnte [2].

STAMPEDE ist nun eine randomisierte, internationale Multi-centerstudie, die die Evaluation der Sicherheit und des Therapieeffekts neuer Therapieansätze in der Behandlung des Prostatakarzinoms zum Ziel hat [3]. Dabei wurden Docetaxel oder

Zoledronsäure entweder allein oder in Kombination zusätzlich zu einer Langzeit-ADT verabreicht und gegen die Standardtherapie („standard of care“ [SOC]) alleine verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten mit neu diagnostiziertem PCa mit hohem Risiko. Das bedeutet: metastasiertes Ca, Lymphknoten positiv oder zumindest zwei der Merkmale Stadium 3/4, PSA ≥ 40 ng/ml und Gleason-Score 8–10. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben („overall survival“ [OS]), sekundäre Endpunkte umfassten u. a. rezidivfreies Überleben und Toxizität.

Insgesamt wurden 2962 Männer in das Protokoll aufgenommen und in die 4 Studienarme randomisiert. Die Datenauswertung hat gezeigt, dass SOC + Docetaxel gegenüber SOC alleine signifikante Vorteile sowohl das rezidivfreie Überleben (HR 0,62; $p < 0,0000000001$) als auch das OS (HR 0,76; $p = 0,003$) betreffend hat. „Das bedeutet eine Verbesserung des Überlebens um 10 Monate“, berichtet **Prof. Noel William Clarke**, University of Manchester (UK). Eine Subgruppenanalyse ergab darüber hinaus, dass das OS von M1-Patienten durch die Kombinationstherapie um 22 Monate verlängert werden kann (HR 0,72; $p = 0,002$). Die Überlebensvorteile des SOC+Docetaxel-Regimes waren allerdings mit einer erhöhten Rate an Neutropenien assoziiert (12 % vs. 1 %).

„Der Schluss, den wir aus diesen Daten ziehen können, ist, dass Docetaxel das Überleben von Hormon-naiven Patienten verlängert und sollte daher als Routine bei Männern mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Prostatakarzinom erwogen werden“, so Clarke.

STOpCaP-Metaanalyse

Um die Resultate der vorhandenen Studien zur Therapie mit Docetaxel oder Bisphosphonaten zusätzlich zur SOC gemeinsam auszuwerten, wurden die Daten sämtlicher verfügbaren relevanten Studien, darunter die CHAARTED-, die GETUG-AFU-15- sowie die STAMPEDE-Studie, in der Metaanalyse STOpCaP zusammengefasst [4]. Zu SOC + Docetaxel wurden 5 Studien identifiziert, von denen CHAARTED, GETUG-AFU 15 und STAMPEDE zeigen konnten, dass SOC + Docetaxel das OS von M1-Patienten signifikant verlängert (HR 0,77; $p < 0,0001$). „Das bedeutet einen absoluten 4-Jahres-Überlebensvorteil von 9 %“, berichtet Clarke. Auch in Bezug auf das rezidivfreie Überleben hatte die Chemohormontherapie mit einer absoluten Reduktion an Rezidiven von 15 % innerhalb von 4 Jahren signifikante Vorteile gegenüber der alleinigen ADT (HR 0,64; $p < 0,0001$).

So kommt auch die STOpCaP-Metaanalyse zu dem Schluss, dass bei Männern mit M1-hormonsensitivem PCa, die eine Therapie beginnen, ein Regime mit Docetaxel zusätzlich zu SOC erwogen werden sollte.

Quelle: Plenary Session 2: Prostate Cancer

Literatur:

1. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–46.
2. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149–58.

3. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al.; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163–77.

4. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LH, et al.; STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17: 243–56.

■ Therapie des metastasierten PCa

In der Therapie des metastasierten PCa muss zwischen Hormon-naiven Patienten und Patienten mit kastrationsresistenter Erkrankung unterschieden werden. So ist in der Hormon-naiven Situation die primäre Androgendeprivationstherapie (ADT) nach wie vor Standard, wobei die Evidenz für die Effektivität einer frühen Chemotherapie zunimmt. „Für kastrationsresistentes PCa existieren mehrere Therapieoptionen, die von Abirateron über Immuntherapie und zwei unterschiedliche Chemotherapieregimes bis hin zu Substanzen, die gegen den Androgenrezeptor gerichtet sind, reichen“, berichtet Dr. Matthias Saar, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (D).

In 3 klinischen Studien konnten für Patienten mit hormon-sensitivem PCa signifikante Überlebensvorteile durch die Chemotherapie nachgewiesen werden [1–3]. So existiert auch eine Empfehlung, zumindest Patienten mit starker Metastasierung frühzeitig einer Chemotherapie zuzuführen. Als Substanzen kommen dabei in der First-line Docetaxel, Sipuleucel, Abirateron/Prednison sowie Enzalutamid zum Einsatz. Saar macht jedoch darauf aufmerksam, dass der Überlebensvorteil in Studien nur bei rund 4 Monaten lag. Gründe dafür, so Saar, sind, dass keine Klarheit über die optimale Sequenz der Therapien herrsche und keine Daten zu Kombinationstherapien vorliegen. Darüber hinaus sind keine definitiven Marker für individuelle Patienten verfügbar und mit Beginn der Therapie beginnt auch die Resistenzentwicklung.

Resistenzmechanismen bei ADT können Androgen- oder Androgenrezeptor- (AR) bezogen sein. Diese Resistenzen können mit Abirateron oder Enzalutamid überwunden werden. Bei Androgen-unabhängigen, jedoch AR-abhängigen Resistenzen sowie Androgen- und AR-unabhängigen Resistenzen sind in der Regel zytotoxische Chemotherapien indiziert. „Entwickeln sich unter zytotoxischer Chemotherapie Resistenzen, kann auf AR-targeting-Substanzen wie Abirateron oder Enzalutamid zurück gegangen werden, oder es können Substanzen, die gegen PCa-Stammzellen gerichtet sind, eingesetzt werden“, so Saar.

Ein neuer potenzieller Marker für Resistenzen gegen Anti-AR-Substanzen ist die Splice-Variante von AR-V7. Diese Variante verfügt über keine Liganden-bindende Domäne, sodass Abirateron und Enzalutamid nicht andocken können und daher ineffektiv sind [4]. So zeigen AE-V7-positive Patienten keine PSA-Response auf diese beiden Substanzen. Während diese Variante in der Prostata nur in geringem Maße exprimiert wird, steigt die Expression mit Befall der Lymphknoten. AR-V7 ist ein dynamischer Marker, der den selektiven Druck auf den Tumor durch die Therapie widerspiegelt. So kann eine Konversion zur AR-V7-Positivität unter Therapie mit Abirateron

oder Taxanen erfolgen, während eine Reversion zu einem AR-V7-negativen Status nur unter Taxan-Therapie beobachtet wurde [5]. „Möglicherweise ist die Flüssigbiopsie, bei der Tumorzellen oder Tumor-DNA im Blut identifiziert werden können, die Zukunft, da wir damit die Reaktion der Patienten auf die Therapie beobachten können und bessere Auskunft über die Tumorbilogie erhalten“, schließt Saar.

Quelle: Joint meeting of the ESUI, ESUP and the ESUR: Oligometastatic cancer: Yet another disease stage?

Literatur:

1. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–46.
2. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al.; GETUG. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 7): Abstr 140.
3. James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): Abstr 5001.
4. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1028–38.
5. Nakazawa M, Lu C, Chen Y, et al. Serial blood-based analysis of AR-V7 in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 1859–65.

■ ADT erhöht Osteoporoserisiko

Poulsen MH, Frost M, Abrahamsen B, et al. Osteoporosis among men with prostate cancer during treatment with androgen deprivation therapy. *Eur Urol Suppl* 2016; 15: e70.

Therapie und Prognose des PCa machen ein Management der Langzeit-Konsequenzen der Androgendeprivationstherapie (ADT) erforderlich. Das inkludiert auch den beschleunigten Knochenabbau, der in Osteoporose, osteoporotischen Frakturen und damit in erhöhter Morbidität und Mortalität resultiert. In einer dänischen Studie wurden von Jänner 2010 bis März 2012 Prävalenz und Inzidenz von Osteoporose bei Männern unter ADT erhoben. Dabei wurden Männer mit PCa, die für eine ADT vorgesehen waren, erfasst. Die Hälfte der Patienten hatte ein lokal begrenztes PCa und wurde einer kurativen Radiotherapie unterzogen, während bei den verbleibenden Patienten das Karzinom bereits gestreut hatte. Im Rahmen der ADT erhielten die Patienten entweder LHRH-Antagonisten, LHRH-Agonisten oder sie wurden einer Orchiektomie unterzogen. Laboruntersuchungen, DXA-Scans und Knochenszintigraphien wurden vor Beginn der ADT sowie während der darauffolgenden 2 Jahre der ADT durchgeführt.

Von insgesamt 105 Patienten hatten 50 ein lokalisiertes und 55 ein fortgeschrittenes PCa. Die Prävalenz der Osteoporose vor Einleitung der ADT lag bei 10 % und bei 58 % lag vor der ADT eine Osteopenie vor. Nach 2 Jahren stieg die Osteoporoseprävalenz auf 22 % und 57 % hatten eine Osteopenie. Die multivariate Analyse zeigt, dass Rauchen und metastasierte Erkrankung signifikant mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose assoziiert sind, während ein hoher Body-Mass-Index mit einer Risikoverminderung korreliert.

Fazit

Osteoporose tritt bei Männern mit PCa auf und schreitet während 2 Jahren ADT rasch voran. Es ist daher bei Patienten mit

PCa besonders auf deren Knochengesundheit und eventuelle Osteoporose-Entwicklung zu achten, weshalb die Studienautoren bei diesen Patienten DXA-Untersuchungen vor und während der ADT empfehlen.

■ Das urologische Trauma

Im Jahr 2015 hat die EAU ein Update der Guidelines zum Management urologischer Traumata publiziert. Im Rahmen der EAU-Jahrestagung 2016 war eine Session diesem Thema gewidmet.

Das renale Trauma

Traumata der Niere werden in 5 Grade eingeteilt, wobei die Computertomographie (CT) die beste Methode zur Stratifizierung ist. „Die hochauflösende 3-dimensionale Bildgebung hat unsere Praxis verändert“, sagt **Prof. Davendra Sharma**, St George's Hospital, London (GB). „Sie erlaubt uns, geringgradige von schweren Verletzungen zuverlässig zu unterscheiden.“

Einen weiteren großen Fortschritt im Management des renalen Traumas stellt laut Sharma die interventionelle Radiologie dar. So ist die Angiographie mit selektiver Embolisation die primär Option bei akuten Blutungen, Pseudoaneurismen und vaskulären Fisteln, wenn keine andere Indikation zur offenen Chirurgie vorliegt. Bei höhergradigen Nierenverletzungen führt die einmalige Embolisation häufig nicht zum Stillstand der Blutung, sodass ein zweiter Versuch nötig wird. Trotzdem erspart die initiale und auch eine wiederholte Embolisation > 75 % der Patienten mit schwerem renalem Trauma eine Nephrektomie.

Schließlich macht Sharma darauf aufmerksam, dass optimales Trauma-Management nur in einem multidisziplinären Team mit Unfallchirurgen, Urologen, Radiologen und Intensivmedizinern möglich ist.

Verletzungen der Urethra

Urethra-Verletzungen sind in der Mehrzahl iatrogen bedingt und entstehen etwa im Zuge einer Katheterisierung, Endoskopie oder transurethralen Resektion. „Daher dürfen Manipulationen an der Urethra nur nach strenger Indikationsstellung und nur von gut ausgebildeten Personen durchgeführt werden“, fordert **Prof. Nicolaas Lumen**, Univ.-Klinik f. Urologie, Gent (B). Externe Traumata können stumpf sein, etwa die Quetschung der Harnröhre beim Sturz eines Fahrradfahrers auf die Stange. Ursachen von penetrierenden Verletzungen können Hundebisse, Schuss- oder Stichwunden u. v. m. sein. Nicht zuletzt kommt es bei etwa einem Drittel der Patienten mit Penisbruch auch zu Verletzungen der Harnröhre.

Das klinische Kardinalzeichen einer Urethra-Verletzung ist Blut am Meatus, was jedoch nicht bedeutet, dass kein Blut am Meatus ein urethrales Trauma ausschließt. Weitere klinische Zeichen sind das Unvermögen der Blasenentleerung, Hämaturie sowie Schwellungen des Penis, des Skrotums sowie perineale Schwellung. Der Goldstandard in der Diagnostik von Harnröhrenverletzungen ist die retrograde Urethrographie. Damit lassen sich Lokalisation und Ausdehnung der Verlet-

zung diagnostizieren und meist komplette von inkompletten Traumata differenzieren.

Bezüglich des Managements von Urethra-Verletzungen weist Lumen darauf hin, dass bei stumpfen und iatrogenen Traumata keine Notwendigkeit für eine akute, frühe Urethroplastie vorliegt. Methode der Wahl ist die Harnableitung entweder mittels transurethralen oder suprapubischen Katheters für 2–3 Wochen. „Bei inkompletter Ruptur ist diese konservative Behandlung in 2 von 3 Fällen erfolgreich“, sagt Lumen. Bei penetrierenden Verletzungen ist eine sofortige Exploration indiziert. Inkomplette Rupturen werden einfach verschlossen. Im Falle kompletter, jedoch kurzer Rupturen ist eine Anastomose indiziert, bei längeren Rupturen oder bei Infektionen ein zweizeitiges Vorgehen mit Marsupialisation im ersten Eingriff und Sanierung nach 3–6 Monaten. Penis-Frakturen erfordern ebenfalls frühzeitige Exploration mit Verschluss der Tunica albuginea, um die erektile Funktion zu erhalten sowie gegebenenfalls den Verschluss oder die Anastomose der Urethra.

Quelle: Abstract Poster Session 5: Management of trauma and emergencies in urology

■ Peyronie-Krankheit

Die chirurgische Versorgung ist der Goldstandard in der Behandlung der stabilen Peyronie-Erkrankung (Induratio penis plastica [IPP]). Indikationen zur Operation sind dabei Schmerzfreiheit und gleichbleibende Deformation seit mehr als 6 Monaten, die Unfähigkeit zum Koitus, schwere Verkrümmung oder Penis-Verkürzung, ausgedehnte Plaque-Kalzifizierung sowie der Wunsch des Patienten nach raschen und zuverlässigen Ergebnissen. „Unabdingbar ist jedoch, mit dem Patienten ausführlich über die Ätiologie und den natürlichen Verlauf der Peyronie-Krankheit zu sprechen und ihn über realistische Ergebnisse der Behandlung aufzuklären, wobei das Wiedererlangen der Funktion und nicht das Wiederherstellen des Status vor der Erkrankung im Vordergrund steht“, sagt **Prof. Nuno Tomada**, Hospital de São João, Porto (P).

Plikationstechniken

Zur chirurgischen Behandlung der IPP steht eine Reihe an Techniken zur Verfügung, die alle ihre Vor-, aber auch Nachteile haben. Die Plikation ist das am wenigsten invasive chirurgische Vorgehen. So haben die Operation nach Nesbit mit der Exzision einer Tunicaellipse und Plikation der Gegenseite sowie die Operation nach Schroeder/Essed, bei der keine Exzision vorgenommen wird, weite Verbreitung gefunden. Diese Verfahren bergen allerdings das Risiko einer deutlichen Penis-Verkürzung durch die Plikation der dem Plaque gegenüberliegenden Seite. Eine Modifikation der Nesbit-Technik ist die multiple parallele 16- oder 34-dot-Plikation, bei der das neurovaskuläre Bündel nicht mobilisiert und keine Inzision der Tunika vorgenommen wird, womit das Risiko für Erektionsstörungen – zumindest theoretisch – geringer ist. Eine weitere Modifikation der Nesbit-Methode ist die Yachia-Corporoplastik, bei der die Tunica albuginea nicht ausgeschnitten, sondern lediglich längs inzidiert und dann quer verschlossen wird. „Dabei handelt es sich um die von mir bevorzugte Methode, da wir damit gute Ergebnisse erzielen“, sagt Tomada.

So berichtet er, dass an seinem Zentrum mit der Yachia-Corporoplastik bei 95 % der Patienten die Resultate zufriedenstellend waren, wobei ein erheblicher Anteil mit schwerer IPP und Verkrümmungen von mehr als 60 Grad operiert worden war. „Die wichtigsten, das Operationsergebnis bestimmenden Parameter sind die individuelle Patientencharakteristik, insbesondere des Plaques, und die Geschicklichkeit des Chirurgen“, schließt Tomada.

Grafting-Verfahren

Im Gegensatz zu Plikationstechniken stehen Grafting-Verfahren, bei denen der verhärtete Plaque partiell oder ganz exziiert bzw. inzidiert und nachfolgend mit plastischem Material (Venen, GoreTex, Dermis Schweinedarm und andere Materialien) gedeckt wird. Grafting-Techniken sind indiziert bei IPP, wenn die erektile Funktion erhalten ist, eine adäquate Penislänge gegeben ist, die Verkrümmung 60 Grad oder mehr beträgt oder spezielle Deformitäten, wie etwa eine Uhrglas-Deformität, vorliegen.

Tunica-Verlängerung kann einerseits durch Plaque-Inzision und andererseits durch Plaque-Exzision mit plastischer Deckung (Grafting) erreicht werden. „Die partielle Plaque-Exzision ist der totalen vorzuziehen, da letztere eine irreversible Dysfunktion der veno-okklusiven Mechanismen des Penis und damit hohe Raten an postoperativer erektiler Dysfunktion zur Folge haben können“, so **Prof. Carlo Bettocchi**, Universität Bari (I).

Zur plastischen Deckung können autologe und heterologe Grafts verwendet werden. Autologe Deckungsmaterialien wie Venen oder Mundschleimhaut haben den Vorteil, nicht immunogen zu sein und damit gut einzuheilen. Nachteilig ist jedoch, dass dem Patienten ein zweites Trauma zur Gewebegewinnung zugefügt werden muss. „Heute werden zumeist venöse Grafts aus der Vena saphena verwendet. Es handelt sich dabei um eine relativ dünne Gefäßwand, die gut perfundiert werden kann“, erklärt Bettocchi. Lue, der diese Methode entwickelt hat, berichtet von einer 96%igen Erfolgsrate und Zufriedenheit der Patienten in 92 % der Fälle [1]. Eine Analyse der Langzeitresultate ergab, dass 5 Jahre nach dem Eingriff bei 72 % eine vollkommene Begradigung erreicht werden konnte, bei 12 % eine Restverkrümmung von < 30 Grad und bei 16 % von > 30 Grad bestand. Eine Analyse der 10-Jahres-Daten hat gezeigt, dass 36,7 % der Patienten an erektiler Dysfunktion leiden, allerdings mehr als 80 % sexuell aktiv sind und 69 % angeben, dass sich die Sexualfunktion nach dem Eingriff verbessert hat [2].

Hohe Erfolgsraten von über 90 % und ein geringes Risiko für postoperative erektile Dysfunktion werden auch mit Grafts aus Mundschleimhaut erzielt [3]. Aufgrund der geringen Zugfestigkeit des Transplantats kann es laut Bettocchi allerdings vermehrt zu Blutungen kommen.

Heterologe Grafts können aus menschlichen oder aufbereiteten tierischen Zellen in einer extrazellulären Matrix bestehen. Diese Matrix erlaubt ein Einwachsen in das Gewebe und wird innerhalb mehrerer Monate nach der Operation nahezu vollständig absorbiert. An Gewebe kommen dabei menschliches

oder bovines Perikard oder jejunale Submukosa vom Schwein zum Einsatz. Die Erfolgsraten liegen dabei zwischen 90 und 98 % [4, 5].

Bei der Anwendung von synthetischen Materialien wie Dacron oder GoreTex besteht die Gefahr der Entzündung und Fibrosierung sowie ein erhöhtes Allergierisiko, weshalb sie heute nur noch selten verwendet werden [6].

Konservative Therapie

Obwohl die chirurgische Versorgung Goldstandard in der Behandlung der IPP ist, kann bei einzelnen Patienten auch ein konservatives Vorgehen indiziert sein. Kandidaten für eine konservative Behandlung sind etwa jene mit nicht stabiler progressiver Deformität, Patienten in frühen Stadien mit schmerzvollen Erektionen oder Patienten, die einen chirurgischen Eingriff ablehnen. Zahlreiche orale Medikationen wie Vitamin E, Tamoxifen, Potaba, Colchicin, Carnitin und Pentoxifyllin wurden in der Indikation IPP bereits getestet. „Die meisten erwiesen sich jedoch als nicht wirksam oder deren Anwendung als nicht praktikabel in der klinischen Anwendung“, berichtet **Prof. Juan I. Martínez-Salamanca**, Univ.-Klinik Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid (E). Auch für die Effektivität einer topischen Therapie sowie einer extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT) liegt derzeit keine robuste Evidenz vor. Eine Vakuum-Therapie ist laut Martínez-Salamanca in der Lage, die Deformität zu stabilisieren oder zu verbessern und reduziert die Notwendigkeit zur Chirurgie. Als gute Methode, allein oder in Kombination mit anderen Verfahren, empfiehlt Martínez-Salamanca die Traktions-Therapie, da sich damit Länge und Umfang erhalten, die Krümmung reduzieren und die sexuelle Funktion verbessern lassen. Zur Injektionstherapie stehen Verapamil, Interferon und Kollagenase zur Verfügung, wobei Kollagenase die vielversprechendste Option ist. „Die besten Kandidaten für Kollagenase-Injektionen sind Patienten nicht in der Akutphase mit palpablen, insbesondere dorsalen Plaques, die nicht stark verkalkt sind“, so Martínez-Salamanca. In einer offenen Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass die Injektion von „Collagenase clostridium hydrolyticum“ (CCH) zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der IPP führt und gut verträglich ist [7]. „Wenn wir mehr über die Langzeit-Effektivität von CCH wissen, könnte dies einen Paradigmenwechsel in der Therapie der Peyronie-Erkrankung darstellen“, schließt Martínez-Salamanca.

Quelle: Meeting of the ESGURS: Uro-genital reconstructive surgery: Personal tips and tricks

Literatur:

1. El-Sakka AI, Rashwan HM, Lue TF. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis. J Urol 1998; 160: 2050-3.
2. Wimpissinger F, Parnham A, Gutjahr G, et al. 10 years' plaque incision and vein grafting for peyronie's disease: does time matter? J Sex Med 2016; 13: 120-8.
3. Shiohvilij TJ, Kakonashvilij AP. The surgical treatment of Peyronie's disease: replacement of plaque by free autograft of buccal mucosa. Eur Urol 2005; 48: 129-33; discussion 134-5.
4. Taylor FL, Levine LA. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. J Sex Med 2008; 5: 2221-8; discussion 2229-30.
5. Breyer BN, Garcia MM, Brant WO, et al. Outcomes and complications of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. J Urol 2006; 175: A999.
6. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, et al. Graft materials in Peyronie's disease surgery: a comprehensive review. J Sex Med 2007; 4: 581-95.

7. Levine LA, Cuzin B, Mark S, et al. Clinical safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum injection in patients with Peyronie's disease: a phase 3 open-label study. J Sex Med 2015; 12: 248–58.

■ Management von T1a–b-Nierentumoren

Active Surveillance

Obwohl die Inzidenz von Nierenzelltumoren in den vergangenen 25 Jahren angestiegen ist, ist die Mortalität konstant geblieben. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose eines Nierentumors liegt bei 70 Jahren und darüber. Dabei korreliert die Malignität von soliden Tumoren direkt mit der Größe. Während bei einer Tumorgöße zwischen 1 und 3 cm etwa 25 % gutartig sind, trifft die nur noch auf rund 10 % der Tumoren zwischen 4 und 7 cm zu [1]. „Mit zunehmender Größe des Tumors steigt auch das Risiko für gemischte Tumoren mit großer histologischer Heterogenität“, erklärt **Prof. Antonio Finelli**, Princess Margaret Cancer Center, Toronto (CDN).

Mit der Entwicklung moderner bildgebender Verfahren haben die Diagnosen kleiner, asymptomatischer Nierentumoren zugenommen. Trotz Verbesserungen der chirurgischen Methoden, minimalinvasiver Verfahren und Ablation ist ein derartiges Vorgehen bei vielen Patienten, etwa aufgrund des hohen Alters oder von Komorbiditäten, nicht indiziert. So hat sich eine Reihe von Studien mit dem natürlichen Verlauf von kleinen Nierentumoren befasst. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2007 hat ergeben, dass kleine Nierentumoren jährlich um 0,2–0,3 cm wachsen [2]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Arbeitsgruppe um Finelli: In einer Kohorte von 178 älteren Patienten mit kleinen Nierentumoren wuchsen diese in 63 % der Fälle mit einer durchschnittlichen jährlichen Zunahme von 0,26 cm. Aufgrund der geringen Metastasierungsrate von rund 1 % erachten die Autoren dieser Studie die Strategie des Active Surveillance als sicher [3].

Die Untersuchung einer Kohorte von 36 Patienten mit durchschnittlich 76 Jahren mit größeren Tumoren (6 cm), bei denen eine Nephrektomie kontraindiziert war, hat ein jährliches Tumorstadium von 0,4 cm ergeben [4]. Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monate verstarben 13 dieser Patienten, jedoch nicht an tumorassoziierten Ursachen. „Bei sehr kranken Patienten ist es daher durchaus vernünftig, auch bei größeren Tumoren konservativ vorzugehen“, schließt Finelli aus diesen Daten. Diese Ergebnisse wurden auch durch die Studie von Mues et al. bestätigt, die bei T1b–T2-Nierenzellkarzinomen ein jährliches Wachstum von 0,57 cm und eine Metastasierungsrate von 5,6 % in 3 Jahren beobachtet hatten [5].

Fokale Therapien

Laut EAU-Guidelines können bei Älteren und/oder Patienten mit Komorbiditäten und begrenzter Lebenserwartung neben der Active Surveillance auch die Radiofrequenz-Ablation (RFA) oder die Kryoablation zum Management kleiner Nierentumoren eingesetzt werden [6]. „Bei der Behandlung von kleinen Nierentumoren verfolgen wir drei grundsätzliche Ziele: minimale chirurgische Morbidität, onkologische Kontrolle und Erhaltung der Nierenfunktion“, sagt **Prof. Riccardo Autorino**, Univ.-Klinik Cleveland, Ohio (USA).

Die Kryotherapie kann sowohl laparoskopisch als auch perkutan durchgeführt werden. Die laparoskopische Kryotherapie ist dabei der invasivere Eingriff. Er erfordert Allgemeinanästhesie und Krankenhausaufenthalt, während die perkutane Kryotherapie unter Lokalanästhesie ambulant durchgeführt werden kann. Mit laparoskopischer Kryoablation lassen sich bei kleinen, lokalisierten Nierentumoren gute onkologische Ergebnisse erzielen. In einer Nachbeobachtungsstudie wurde gezeigt, dass das rezidivfreie Überleben nach 10 Jahren 86,5 % beträgt [7]. Traten Rezidive auf, so geschah das im Mittel nach 2,3 Jahren. Ein Vergleich zwischen laparoskopischer und perkutaner Kryoablation ergab keinen Unterschied der Methoden hinsichtlich Gesamt- und rezidivfreiem Überleben [8].

Bezüglich der RFA konnte an eine Serie von 200 renalen Tumoren mit einer mittleren Größe von 2,9 cm gezeigt werden, dass es sich um eine Nephron-schonende Methode mit guten onkologischen Resultaten handelt. So konnte bei 98 % der Patienten die Nierenfunktion erhalten werden, das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 75,8 %, das krankheitsspezifische Überleben 97,5 % und das metastasenfreie Überleben 87,7 % [9].

Dass die Tumorablektion auch bei größeren Tumormassen grundsätzlich möglich ist, zeigt eine Serie von 46 Fällen mit einer mittleren Tumorgöße von 4,8 cm (Stadium T1b). Hier betrug das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren 96,4 %, allerdings lag die Komplikationsrate bei 15 % [10]. Eine Studie kam zu dem Schluss, dass die RFA bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit cT1b-Nierenzellkarzinomen zu vergleichbaren Resultaten wie die partielle Nephrektomie führt [11].

Ein Vorteil der Ablationsverfahren ist laut Autorino, dass sie bei Bedarf zumeist wiederholt werden können. Eine Untersuchung hat jedoch ergeben, dass dies bei 13 % der Fälle, etwa wegen großer Tumormasse oder der Nähe zu sensiblen anatomischen Strukturen, nicht möglich ist [12]. Darüber hinaus wird die partielle Nephrektomie nach einer vorangegangenen Ablation technisch schwieriger und ist mit mehr Komplikationen verbunden.

Nephron-schonende Chirurgie

Die partielle Nephrektomie wird in den EAU-Guidelines bei T1a-Tumoren und wenn möglich bei T1b-Tumoren empfohlen [6]. „Als Techniken stehen die offene, die laparoskopische, minimalinvasive und sogar robotergestützte Chirurgie zur Verfügung. Die onkologischen Resultate sind dabei von der Tumorgöße, dem klinischen Stadium und der Lokalisation bestimmt“, sagt **Prof. Mireia Musquera Felip**, Univ.-Klinik Barcelona (E). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die elektive partielle Nephrektomie bei T1b-Tumoren vergleichbare onkologische Kontrolle bringt wie die totale Nephrektomie, wobei das Gesamtüberleben sowie das krebsspezifische Überleben nach partieller Nephrektomie signifikant besser sind [13]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Nephron-schonende Chirurgie im Vergleich zur radikalen Nephrektomie das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit T1a–T1b-Tumoren senkt [14].

Wenn die Erhaltung der Nierenfunktion angestrebt wird, kann auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine Teilresektion erfolgen. Bei metastasiertem Nierenzellkarzinom führt die zytoreduktive partielle Nephrektomie zu einer Symptomreduktion sowie einer Verbesserung des Allgemeinzustandes. „Die Nierenfunktion wird dadurch erhalten, was anschließende Therapien erleichtert“, so Musquera Felip.

Ein wesentlicher Aspekt bei der partiellen Nephrektomie ist die Ischämiedauer. Eine Studie hat ergeben, dass die Niere 30–60 Minuten Ischämiezeit sicher tolerieren kann [15]. Die Nierenfunktion nach einer Teilresektion ist vielmehr von der Funktion vor dem Eingriff und dem Volumen des erhaltenen Parenchyms abhängig als von der Dauer der Ischämie [16].

„Die partielle Nephrektomie sollte bei T1b-Tumoren durchgeführt werden, wenn dies möglich ist. Um Komplikationen zu vermeiden und um optimale onkologische Resultate zu erzielen, sollte sie von erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden“, schließt Musquera Felip.

Quelle: Thematic Session 19: Management of T1a-b renal masses

Literatur:

1. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol 2003; 170: 2217–20.
2. Crispen PL, Uzzo RG. The natural history of untreated renal masses. BJU Int 2007; 99: 1203–7.
3. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. Eur Urol 2011; 60: 39–44.

4. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy – natural history, complications, and outcome. Urology 2004; 64: 909–13.
5. Mues AC, Haramis G, Badani K, et al. Active surveillance for larger (cT1bN0M0 and cT2N0M0) renal cortical neoplasms. Urology 2010; 76: 620–3.
6. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol 2015; 67: 913–24.
7. Caputo PA, Ramirez D, Zargar H, et al. Laparoscopic cryoablation for renal cell carcinoma: 100-month oncologic outcomes. J Urol 2015; 194: 892–6.
8. Zargar H, Samarasekera D, Khalifeh A, et al. Laparoscopic vs percutaneous cryoablation for the small renal mass: 15-year experience at a single center. Urology 2015; 85: 850–5.
9. Wah TM, Irving HC, Gregory W, et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. BJU Int 2014; 113: 416–28.
10. Atwell TD, Vlamincik JJ, Boorjian SA, et al. Percutaneous cryoablation of stage T1b renal cell carcinoma: technique considerations, safety, and local tumor control. J Vasc Interv Radiol 2015; 26: 792–9.
11. Chang X, Liu T, Zhang F, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for clinical T1a renal-cell carcinoma: long-term clinical and oncologic outcomes based on a propensity score analysis. J Endourol 2015; 29: 518–25.
12. Jiménez JA, Zhang Z, Zhao J, et al. Surgical salvage of thermal ablation failures for renal cell carcinoma. J Urol 2016; 195: 594–600.
13. Weight CJ, Larson BT, Gao T, et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. Urology 2010; 76: 631–7.
14. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a–T1b renal mass and normal preoperative renal function. Eur Urol 2015; 67: 683–9.
15. Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 506–17.
16. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. J Urol 2011; 185: 421–7.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 12:

TRENANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Zweikammerspritze mit 130 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 11,25 mg Leuporelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Polymilchsäure, Mannitol. Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Trenantone wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern. **Bei Männern:** Zur symptomatischen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Bei Frauen:** Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. **Bei Kindern:** Zur Behandlung der Pubertas praecox vera (bei Mädchen unter 9 Jahren und Jungen unter 10 Jahren). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen anderen Bestandteil des Präparates; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; intraarterielle Injektion. **Bei Männern:** Nach chirurgischer Kastration bewirkt Trenantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels. **Bei Frauen:** Schwangerschaft und Stillzeit. **Mädchen mit Pubertas praecox vera:** Schwangerschaft und Stillzeit, Vaginalblutungen unbekannter Ursache. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. Abgabe: NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [1215]

SIXANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 30 mg Leuporelinacetat, entsprechend 28,58 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Retardmikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. Suspensionsmittel: D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; nach chirurgischer Kastration (Sixantone bewirkt keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels); Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [1215]

Stand der Information: Dezember 2015

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,-

SP[®]ITZEN LEISTUNG!



UMFASSENDE ZULASSUNG
ZUR SYMPTOMATISCHEN HORMONTHERAPIE
ENTSPRECHEND DEN EAU-GUIDELINES¹

- Für Neueinstellungen einer Hormontherapie bei Erwachsenen für jedes Stadium des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms
- Als Monotherapie oder in Kombination mit RPE und RT

STANDARDTHERAPIE IN KOMBINATION MIT
NEUEN THERAPIEOPTIONEN

