

Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis



**Fortbildungstagung
der Österreichischen Gesellschaft
für Urologie und Andrologie
4.-5. November 2016, Linz
Extended Abstracts der Vorträge**



RUBRIKEN

Medizintechnik

Pharma-News

www.kup.at/urologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



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

P.b.b. 022031116M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10 Preis: EUR 10,-

 **Zytiga®**
Zeit ist Leben*

Inhalt

Editorial S. Krause	3
FORTBILDUNGSTAGUNG DER ÖGU, 4.–5. NOVEMBER 2016	
Das Wichtigste aus 2016	
Urothelkarzinom: Das Wichtigste aus 2016 K. Gust	4
Das Wichtigste aus 2016: Nierenzellkarzinom G. C. Hutterer	6
Urin-Zytologie – neue Klassifikation/Befundnomenklatur H. G. Wiener, M. Eisenmenger	8
Hodenkarzinom: Das Wichtigste aus 2016 M. Sieberer, M. Bayer, L. Lusuadi	9
Operatives Management	
Perioperatives Management von neuen direkten oralen Antikoagulantien T. Gary	11
Thromboseprophylaxe – prä- und postoperativ A. Bur	12
Prostata und Infektionen	
PSA-Screening A. Henning	14
Urodynamik bei BPH/LUTS vor invasiver Therapie – Pro und Kontra S. Madersbacher	15
Differenzialdiagnose Nykturie P. F. Engelhardt	17
Stunde des Nachwuchses und Berufspolitik	
Papierfreies Krankenhaus: Der Weg im AKH Linz zur elektronischen Krankengeschichte S. Fiereder	18
Bildgebung in der Urologie	
Bildgebende Diagnostik des Prostatakarzinoms L. Pallwein-Prettner, F. Aigner	19
Sentinel-Lymphknoten in der Urologie C. Brössner	21
Virtuelle Realität in Anatomie und Diagnostik F. A. Fellner	23
Blasenfunktionsstörungen/Neurourologie	
Blasenfunktionsstörungen im Alter M. Rom	25
LUTS bei Patienten mit zerebralen Erkrankungen – was der Urologe wissen sollte H. Madersbacher	26
RUBRIKEN	
Medizintechnik	28
Pharma-News	29
Impressum	31

Titelbild:
Convention group

Herausgeber:
F. Fischl, Wien

Redaktion Urologie:
H. Heidler, Linz
T. Klotz, Weiden
M. Rauchenwald, Wien

Redaktion Urogynäkologie:
E. Hanzal, Wien
H. Kölbl, Wien

Schriftleitung Schweiz:
H. John, Winterthur

Editorial Board:

W. A. Hübner, Korneuburg
H. Madersbacher, Innsbruck
E. Petri, Greifswald

A. Ponholzer, Wien
G. Ralph, Leoben
P. Riss, Mödling

W. Stackl, Wien
H.-P. Schmid, St. Gallen
V. Viereck, Frauenfeld

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In diesem Jahr findet die jährliche Fortbildungstagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie zum zweiten und wahrscheinlich leider auch zum letzten Mal im Donauforum der Oberbank statt, ein neuer Austragungsort für Linz für 2017 steht noch nicht fest. Die Themenschwerpunkte in diesem Jahr sind:

Das Wichtigste aus 2016: Eine subjektive Vorstellung dreier fundamentaler Arbeiten aus dem aktuellen Jahr erfolgt von Doz. Gust zum Urothelkarzinom, Doz. Hutterer zum Nierenkarzinom, Dr. Loidl zum Prostatakarzinom und Dr. Lusuadi zum Hodenkarzinom. Fr. Prof. Wiener wird die neue WHO-Klassifikation für die Urin-Zytologie anschaulich machen.

Operatives Management (prä-, inter- und postoperativ): Einen Überblick über neue Substanzen im perioperativen Bridging gibt Prof. Gary, während Prof. Bur über die Notwendigkeit einer Thromboseprophylaxe in der Urologie spricht. Das Thema Fast-Track nach radikaler Zystektomie wird durch Dr. Weibl praktikabel dargestellt. Fr. Prof. Abfalter wird in ihrer Präsentation auf die Notwendigkeit einer testgerechten Antibiose vor endourologischen Eingriffen eingehen.

Prostata und urologische Infektionen: Die Wertigkeit des PSA-Screenings – vorgestellt durch Dr. Henning – wird zumindest international stark kritisiert. Hingegen wird der Stellenwert der Urodynamik bei der BPH, präsentiert durch Prof. St. Madersbacher, klinisch bisher eher negiert. Der Vortrag von Prof. Rieken befasst sich mit neuen minimalinvasiven Op-Techniken bei der BPH. Inwieweit eine fulminante Infektion durch Rektal-Abstrich vor Prostatabiopsie verhindert werden kann, wird von Prof. Thalhammer demonstriert werden. Die „never-ending story“ der chronischen Prostatitis wird durch Doz. Diemer aus Gießen veranschaulicht, während Doz. Engelhardt die Ursachen der Differenzialdiagnose Nykturie für einen Urologen aufzeigen wird.

Stunde des Nachwuchses und Berufspolitik: In der Stunde des Nachwuchses werden die beiden besten Publikationen aus dem letzten Jahr sowie drei genehmigte Stipendiate des Richard-Übelhör-Stipendiums präsentiert und prämiert.

Für die Berufspolitik werden Hr. Hiebl die elektronische Gesundheitsakte (ELGA) und Fr. Fiereder den Weg zum papierfreien Krankenhaus im Wandel der Zeit vorstellen. Abschließend wird Dr. Bes mit dem brandheißen Streitthema Uro-Gynäkologie sicherlich die Diskussion im Saal beleben.

Bildgebung in der Urologie: Der klinische Alltag in der uro-onkologischen Diagnostik (CT, MRT, Nuklearmedizin, metabolisch) wird für die Niere durch Dr. Ponhold, die Prostata durch Doz. Pallwein-Pretner und die Nebenniere durch Doz. Remzi mit den aktuellsten Empfehlungen vorgestellt werden. Auch ist die Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik intraoperativ wieder ein Thema dieser Tagung, präsentiert durch Doz. Brössner. Mit der zukünftigen virtuellen Realität in Anatomie und Diagnostik wird uns Prof. Fellner beeindrucken.



Prof. Dr. S. Krause

Blasenfunktionsstörung und Neuro-Urologie: Abschließen wird diese Fortbildungsveranstaltung ein Themenkomplex aus dem Alltag der Urologen mit Harninkontinenz beim alten Patienten (Vortrag Dr. Rom) und mit der Frage, ob Botox eine approbarte Therapie bei der Urge-Blase ist (Vortrag Fr. Dr. Petrovic). Mit ihren zwei Referaten zu LUTS bei Patienten mit zerebralen Erkrankungen und die suprapontine Kontrolle des unteren Harntrakts stellen Prof. H. Madersbacher und Dr. Mehnert gleich auch die „International Neuro-Urology Society“ (INUS) vor.

Der **Ehrevortrag** wird im Rahmen einer „International Lecture“ von **Prof. Alberto Briganti** aus Mailand (Italien) gehalten. Herr Prof. Briganti ist ein international anerkannter Experte des Prostatakarzinoms und Co-Editor des *European Urology*. Seine Lecture beinhaltet zum einen die Rolle der Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom, zum anderen die Möglichkeiten einer erfolgreichen akademisch-urologischen Laufbahn.

Im Namen der ÖGU-Fortbildungskommission lade ich Sie alle zusammen ganz herzlich zur Jahrestagung 2016 nach Linz ein und freue mich auf einen interessanten, spannenden und diskussionsreichen Kongress.

Ihr

Prim. Univ.-Prof. Dr. Steffen Krause

Vorsitzender der Fortbildungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU)

Urothelkarzinom: Das Wichtigste aus 2016

K. Gust

In diesem Abstract werden drei der wichtigsten Publikationen aus dem Jahr 2016 vorgestellt: zwei interessante Arbeiten, welche in *European Urology* zur intravesikalen Therapie beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase (NMIBC) publiziert wurden – zum einen das systematische Review und die Metaanalyse hinsichtlich der postoperativen Frühinstillation, zum anderen der Vergleich der Hyperthermie-Chemotherapie mit einer BCG-Erhaltungstherapie über 1 Jahr beim „Intermediate“- und „High-risk“-NMIBC. Zudem wurde eine bedeutende Phase-II-Studie zu Azetolizumab beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom nach erfolgter platinhaltiger Chemotherapie in *The Lancet* veröffentlicht.

■ Studienergebnisse

1. Publikation

Das systematische Review und die Metaanalyse von Sylvester et al. [1] fassen Daten von randomisierten Studien zusammen, welche die postoperative Frühinstillation nach transurethraler Resektion der Harnblase (TURB) untersuchten. Von insgesamt 2278 Patienten aus 11 Studien waren individuelle Patientendaten verfügbar und wurden ausgewertet. 5 Studien verwendeten Epirubicin, 4 Studien Mitomycin und je 1 Studie Pirarubicin bzw. Thiotepa, wobei letzteres keinen Effekt zeigte. Durch eine postoperative Frühinstillation konnte eine 35%ige Reduktion des relativen Risikos für ein Rezidiv nach TURB erreicht werden. Während 56,2 % der Patienten ohne Frühinstillation ein Rezidiv aufwiesen, so waren es lediglich 42,5 % der Patienten mit Frühinstillation, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs 3 bzw. 12 Jahre betrug. Die einmalige postoperative Frühinstillation erwies sich bei Patienten mit einer Rezidivrate von mehr als einem Tumor pro Jahr oder einem EORTC-Rezidiv-Score ≥ 5 als nicht effektiv. Abschließend ergibt sich die Empfehlung zur Frühinstillation, ent-

sprechend dem EORTC-Rezidiv-Score: bei Erstdiagnose eines singulären oder multilokulären (bis zu 7) papillären Tumors < 3 cm; bei Erstauftreten eines papillären Tumors > 3 cm; bei einem singulären papillären Rezidivtumor > 1 Jahr zum letzten Rezidiv.

2. Publikation

Die zweite hier vorgestellte Publikation von Arends et al. [2] vergleicht in einer randomisierten Studie die Wirkung einer intravesikalen kombinierten Hyperthermie-Chemotherapie (Synergo) mit der BCG-Instillation. Die Hyperthermie-Chemotherapie bestand in der Induktionsphase aus 6 wöchentlichen Instillationen, gefolgt von 6 Erhaltungstherapien in 6-wöchigen Abständen, zu je zwei 30-minütigen Therapien mit einer Hyperthermie von $42 \pm 2^\circ \text{C}$. Die zweite Gruppe erhielt reguläre BCG-Instillationen (Onco TICE) über ein Jahr, mit initial 6 wöchentlichen Instillationen, gefolgt von 3 wöchentlichen Instillationen nach 3, 6 und 12 Monaten. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils; insbesondere während der Hyperthermie-Chemotherapie-Behandlung wurden Blasen spasmen (14,4 %) und Schmerzen in der Harnblase (14,1 %) beobachtet. In der ITT-Analyse betrug das rezidivfreie Überleben 78,1 % in der Hyperthermie-Chemotherapie-Gruppe und 64,8 % ($p = 0,08$) bei den Patienten, welche BCG erhielten. In der „Per-protocol“-Analyse ergab sich ein rezidivfreies Überleben von 81,8 % gegenüber 64,8 % in der BCG-Gruppe ($p = 0,02$). Zusammenfassend kann die Hyperthermie-Chemotherapie somit als eine Option zu BCG bei Patienten mit „Intermediate“- und „High-risk“-NMIBC angesehen werden.

3. Publikation

Die letzte Publikation von Rosenberg et al. [3] konnte in einer multizentrischen Phase-II-Studie zeigen, dass Azetolizumab als Inhibitor des „programmed death ligand 1“ (PD-L1) beim Uro-

thelkarzinom Effektivität zeigt, was schlussendlich zur FDA-Zulassung von Azetolizumab beim metastasierten Urothelkarzinom nach platinhaltiger Chemotherapie geführt hat. Von den initial 486 gescreenten Patienten konnten 315 in die Studie eingeschlossen werden, von denen 310 Patienten Azetolizumab erhielten. Der PD-L1-Expressions-Status wurde als prozentualer Anteil von PD-L1-positiven Immunzellen angegeben (IC0: < 1 %, IC1: ≥ 1 und < 5 %, IC2/3: ≥ 5 %). Die objektive Ansprechrate betrug 15 % über alle Patienten ($n = 45$) und stieg bis auf 27 % in der IC2/3-Gruppe an. Dies bestätigt somit frühere Beobachtungen, dass ein erhöhtes Vorkommen von PD-L1-positiven Immunzellen auf ein verbessertes Ansprechen auf eine PD-L1-Inhibition hindeuten kann. Die objektive Ansprechrate von 15 % ist gegenüber einer historischen Vergleichsgruppe mit 10 % zwar moderat, jedoch konnte bei 84 % der Patienten mit objektivem Ansprechen auf eine Therapie mit Azetolizumab und einem medianen Follow-up von 11,7 Monaten weiterhin ein Ansprechen beobachtet werden.

Azetolizumab erwies sich in dieser Studie als sicher und gut verträglich. Grad-3–4-Nebenwirkungen wurden in lediglich 16 % der Patienten beobachtet. Immunvermittelte Grad-3–4-Nebenwirkungen von Azetolizumab traten bei 5 % der Patienten auf. Weiterführend wurden 195 Patienten basierend auf den TCGA-Daten mittels Genexpressions-Analysen in luminalen ($n = 73$) und basale ($n = 122$) Tumoren klassifiziert. Hierbei zeigte sich, dass im basalen Typ das Vorkommen von PD-L1-positiven Immunzellen in 60 % der Tumoren im Vergleich zu 23 % bei den luminalen Typen signifikant erhöht ist. Ein Ansprechen auf Azetolizumab konnte in allen TCGA-Subtypen beobachtet werden, war jedoch im luminalen Cluster II mit einer Ansprechrate von 34 % signifikant höher als in den anderen Subtypen ($p = 0,0017$). Die Ergebnisse von Rosenberg et al. zeigen

zum ersten Mal eine potenziell prädik-
tive Rolle von genetischen Analysen im
Rahmen von Checkpoint-Inhibitoren
beim Urothelkarzinom.

Literatur:

1. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resec-

tion alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: Which patients benefit from the instillation? Eur Urol 2016; 69: 231–44.

2. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2016; 69: 1046–52.

3. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with

platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016; 387: 1909–20.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Kilian M. Gust

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: kilian.gust@meduniwien.ac.at

Gepan[®] instill

Effektiver GAG-Ersatz

Gepan[®] instill – Die GAG-Ersatztherapie

- Schnelle Symptomverbesserung¹
- Einfache Anwendung
- Langjährige Therapieerfahrung



For a colourful life

www.gepan-instill.at

POHL BOSKAMP 

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

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

Das Wichtigste aus 2016: Nierenzellkarzinom

G. C. Hutterer

■ Zusammenfassung

In diesem Abstract werden drei fundamentale Arbeiten zur genannten Tumorentität aus dem Publikationsjahr 2016 präsentiert. In allen drei Fällen handelt es sich um Studien zur systemischen medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Zwei davon wurden bei der Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Onkologie (ASCO Annual Meeting, 06/2016) in Chicago, IL, vorgestellt. Es handelt sich hierbei zum einen um die von Toni K. Choueiri (Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA) präsentierte finale Analyse der Gesamtüberlebensdaten (OS) von METEOR (A Study of Cabozantinib [XL184] vs. Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma) der randomisierten Phase-III-Studie NCT01865747 [1], publiziert 07/2016 in *Lancet Oncology* [2]; zum anderen um die von David F. McDermott (Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA) gebrachten Langzeit-OS-Resultate von Nivolumab, einem monoklonalen, vollhumanen IgG4-PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor, aus Phase-I- und -II-Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom [3, 4]. Die dritte hier vorgestellte Studie repräsentiert eine retrospektive Überlebensanalyse bzgl. des Stellenwertes der zytoreduktiven Nephrektomie (CN) in einem Kollektiv metastasierter Nierenzellkarzinompatienten der US-amerikanischen National Cancer Data Base, welche mit „targeted agents“ therapiert wurden [5].

■ Einleitung und Ergebnisse

1. Finale Analyse der METEOR-Studie

Cabozantinib, ein oraler Multikinase-Inhibitor (von u. a. MET, VEGFR1-3, KIT, AXL) zeigte im Vergleich mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als primären Studienendpunkt (median 7,4 vs. 3,8 Mo.; „hazard

ratio“ [HR] = 0,58; 95%-CI: 0,45–0,75; $p < 0,001$) als auch eine bessere „objective response rate“ (ORR; 21 % vs. 5 %; $p < 0,001$) in einem Kollektiv systemisch vorthesierter Patienten (≥ 1 Anti-VEGFR-Tyrosinkinase-[TKI] Inhibitor-Therapie) mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom mit histologisch verifizierter klarzelliger Komponente. Eine damalige Interimsanalyse des sekundären Endpunktes (OS) mit einem minimalen Follow-up von 6 Mo. zeigte einen prognostisch günstigen Trend von Cabozantinib vs. Everolimus (HR = 0,67; 95%-CI: 0,51–0,89; $p = 0,005$) [6].

Von 08/2013–11/2014 wurden 658 Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 , stratifiziert nach MSKCC- (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) Risikogruppe (favorable/intermediate/poor) sowie der Anzahl vorangehender Anti-VEGFR-TKI-Therapien (1 od. ≥ 2) im Verhältnis 1:1 zu Cabozantinib (p.o. 60 mg/d) od. Everolimus (p.o. 10 mg/d) randomisiert. Das Studiendesign wurde ausgelegt, um eine HR von 0,75 für das OS zu detektieren (80 % power, 2-seitiges $\alpha = 0,04$). Zum Stichtag 31.12.2015 (minimales Follow-up 13 Mo.) wurden 320 Todesfälle registriert (140 im Cabozantinib-, 180 im Everolimus-Studienarm). 74 (22 %) Patienten verblieben unter Therapie im Cabozantinib-Arm vs. 25 (8 %) im Everolimus-Arm.

Der sekundäre Studienendpunkt (statistisch signifikante OS-Verbesserung im Cabozantinib-Studienarm) wurde erreicht. Das mediane OS betrug 21,4 Mo. für Cabozantinib vs. 16,5 Mo. für Everolimus, entsprechend einer 33%igen Risikoreduktion der Todesrate (HR = 0,67; 95%-CI: 0,53–0,83; $p = 0,0003$). Der beobachtete OS-Benefit (Cabozantinib) zeigte sich in sämtlichen untersuchten Subgruppen (inkl. MSKCC-Risikogruppe, Anzahl und Art vorangehender Anti-VEGFR-TKI-Therapien, vorangehende Anti-„programmed-cell death-protein-1“- [PD-1]/PD-L1-Therapie, Lokalisation und Ausdehnung von Tumormetastasen sowie MET-Expres-

sionslevel) konsistent. Somit repräsentiert Cabozantinib zum gegebenen Zeitpunkt die einzige, das PFS, OS sowie auch die ORR in einer Phase-III-Studie signifikant verbessernde Substanz bei systemisch medikamentös vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom.

Ob die Resultate von METEOR im klinischen Alltag zu einem unmittelbaren Paradigmenwechsel in der Therapie führen werden, bleibt nicht zuletzt angesichts vielfach notwendiger Dosisreduktionen bei 206 (62 %) Patienten im Cabozantinib-Arm sowie ausgeprägter Grad-3/4-Toxizitäten bei 235 (71 %) Patienten in diesem Studienarm abzuwarten.

2. Langzeit-OS-Resultate von Nivolumab

Grundlage für die FDA-Zulassung von Nivolumab als monoklonaler, vollhumaner IgG4-PD-1-Immun-Checkpoint-Inhibitor war CheckMate 025, eine randomisierte Phase-III-Studie, welche in einem Kollektiv von mit ≤ 3 systemischen Therapielinien (Antiangiogenese, Zytokine, zytotoxische Chemotherapie) vorbehandelten Patienten und einem minimalen Follow-up von 14 Mo. ein statistisch signifikant längeres medianes OS für Nivolumab vs. Everolimus (25,0 vs. 19,6 Mo.; $p = 0,002$) demonstrieren konnte [7].

Patienten mit einem „Eastern Cooperative Oncology Group“- (ECOG) Performance-Status von ≤ 2 und 1–5 vorangehenden systemischen Therapielinien erhielten Nivolumab (i.v. 1 od. 10 mg/kg) jede 2. Wo. in einer Open-label-Phase-I-Studie (NCT00730639) [3]. Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 und 1–3 vorangehenden systemischen Therapielinien erhielten Nivolumab (i.v. 0,3, 2 od. 10 mg/kg) jede 3. Wo. in einer randomisierten Phase-II-Studie (NCT01354431) [4].

In beiden Studien wurde das OS mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. 34 Patienten wurden in der Phase-I-Studie [3] behandelt: Nach einem mini-

malen Follow-up von 50,5 Mo. betrug die ORR 29 % bei einer medianen Response-Dauer von 12,9 Mo.; das 3- und 5-Jahres-OS betrug 41 % und 34 %. 167 Patienten wurden in der Phase-II-Studie [4] behandelt: Nach einem minimalen Follow-up von 38 Mo. betrug die ORR 21% bei einer medianen Response-Dauer von 22 Mo.; das 3-Jahres-OS betrug 35 %. 5 (Phase I) bzw. 3 (Phase II) Jahre nach Studienbeginn lebte noch ~ 1/3 aller mit Nivolumab therapierten Patienten, womit die Autoren das bis dato längste Follow-up von mit Anti-PD-1/PD-L1-Inhibitoren behandelten Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom präsentieren konnten.

3. Überlebensvorteil bei CN

Der Stellenwert der CN im metastasierten Setting wird seit Verfügbarkeit systemischer medikamentöser „targeted therapies“ wiederholt diskutiert [8, 9]. Die Autoren dieser dritten Studie analysierten die Datenbank der US-National Cancer Data Base, um die Durchführungsraten der CN sowie einen Überlebensvorteil Betroffener im Vergleich zu metastasierten Nicht-CN-Nierenzellkarzinompatienten, welche zwischen 2006 und 2013 mit „targeted therapies“ behandelt wurden, zu evaluieren [5]. Von 15.390 mit „targeted agents“ therapierten Patienten unterzogen sich 5374 (35 %) im genannten Zeitraum einer CN. Mittels multivariater logistischer Regression wurde gezeigt, dass jüngere (< 50 a), privat versicherte, an einem universitären Zentrum behandelte Pa-

tienten mit niedrigerem Tumorstadium und cN-0 mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit zytoreduktiv nephrektomiert wurden als gegenteilige Patienten.

Das mediane OS (CN) vs. Non-CN betrug 17,1 Mo. (95%-CI: 16,3–18,0) vs. 7,7 Mo. (95%-CI: 7,4–7,9; $p < 0,001$). Das 1-, 2- und 3-Jahres-OS betrug 62,7 % (95%-CI: 61,3–64,1 %), 39,1 % (95%-CI: 37,7–40,6 %) und 27,7 % (95%-CI: 26,3–29,1 %) vs. 34,7 % (95%-CI: 33,7–35,8 %), 17,1 % (95%-CI: 16,2–17,9 %) und 9,8 % (95%-CI: 9,1–10,5 %) für CN- und Non-CN-Patienten (log-rank $p < 0,001$). Der beobachtete Überlebensvorteil der CN vs. Non-CN betrug +0,7 und +3,6 Mo. bei Patienten, welche ≤ 6 und ≤ 24 Mo. überlebten. Im untersuchten Kollektiv unterliefen 3/10 Patienten, welche mit „targeted agents“ behandelt wurden, eine CN. Die Autoren konkludieren in dieser „propensity score“-gematchten Analyse einen möglichen OS-Benefit in Kombination mit „targeted therapies“.

Trotz der Limitationen einer retrospektiven Datenerhebung (i. e. L. Selection-Bias) liefert diese Arbeit gute Annäherungswerte, bis erste randomisierte Phase-III-Daten, wie etwa CARMENA (NCT00930033) [10], vorliegen werden, zumal diese Studie aufgrund der Vielzahl mittlerweile zur Verfügung stehenden systemischen Therapieoptionen, einer relativ kleinen Kohortengröße sowie einer 10-jährigen Rekrutierungsphase möglicherweise zu schwach ge-

power sein wird, um einen echten Gesamtüberlebensvorteil zu detektieren.

Literatur:

1. Choueiri TK, Powles T, Escudier BJ, et al. Overall survival (OS) in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (Cabo) versus everolimus (Eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol 2016; 34 (suppl; abstr 4506).
2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 917–27.
3. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab. J Clin Oncol 2015; 33: 2013–20.
4. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2015; 33: 1430–7.
5. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of metastatic renal cancer patients treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. J Clin Oncol 2016; 34: 3267–75.
6. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373: 1814–23.
7. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373: 1803–13.
8. Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. Int J Cancer 2014; 134: 2245–52.
9. Tsao CK, Small AC, Kates M, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: A SEER analysis. World J Urol 2013; 31: 1535–9.
10. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA) [NCT00930033]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00930033>

Korrespondenzadresse:

Assoz. Prof. Priv.-Doz.
Dr. med. univ. Georg C. Hutterer
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Graz (MUG)
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 5/6
E-Mail: georg.hutterer@medunigraz.at

Urin-Zytologie – neue Klassifikation/Befundnomenklatur

H. G. Wiener, M. Eisenmenger

■ Zusammenfassung

Internationale Bemühungen zur Vereinheitlichung der Nomenklatur in der Harnzytologie führten zu dem Anfang 2016 veröffentlichten „Paris System for Reporting Urinary Cytology“. In Folge erstellten die Vertreter der österreichischen Fachgesellschaften für Urologie, Zytologie und Pathologie ein österreichisches Konzept, das von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften für Zytologie und Pathologie als empfehlenswert klassifiziert wird. Diese Empfehlung sieht vor, dass die Diagnose auf Beurteilung der Einzelzellmorphologie basiert und dem „Paris System for Reporting Urinary Cytology“ 2016 in deutscher Übersetzung folgt. Eine bis wenige Tage vor der Tagung anberaumte Umfrage bei zytologischen Labors und Urologen des Landes soll Auskunft über die Einsetzbarkeit des neuen Befundungsschemas geben, die fachliche Kommunikation zwischen Zytopathologen und Urologen fördern und einer möglichst spezifischen, bestmöglichen Betreuung von Blasenmorpapatienten dienen.

■ Einleitung

Vor allem in der Nachsorge von Blasenmorpapatienten gilt die Harnzytologie als wertvolle Zusatzinformation zum zystoskopischen Befund [1]. Die Erstellung eines zytologischen Befundes erfolgte in der Vergangenheit unter Verwendung verschiedenster Nomenklaturen [2]. Dies führte nicht nur zu limitierter Vergleichbarkeit der einzelnen Befunde, sondern auch zu Defiziten in der interdisziplinären Kommunikation. Internationale Bemühungen zur Vereinheitlichung der Nomenklatur resultierten nun zu dem Anfang 2016 veröffentlichten „Paris System for Reporting Urinary Cytology“ [3].

Unmittelbar nach Erscheinen der von der American Society of Cytopathology mitgetragenen Publikation trafen sich Vertreter der österreichischen Fachgesellschaften für Urologie, Zytologie und Pathologie. Gemeinsam wollte man auch für Österreich dem Ziel einer kla-

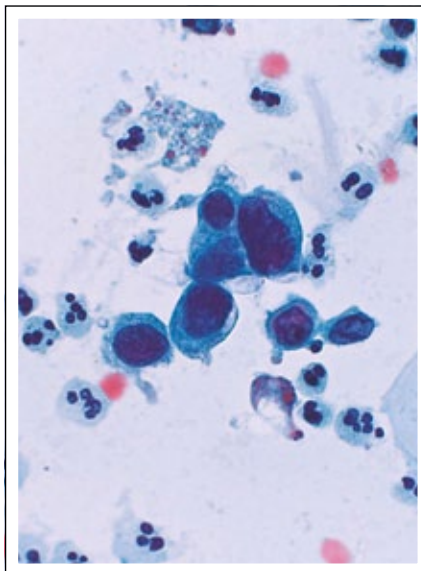


Abbildung 1: Zytologisches Bild eines „High-grade“-Urothelkarzinoms.

Tabelle 1: Standardisierte Textdiagnose entsprechend Paris 2016.

- Negativ für „High-grade“-Urothelkarzinom
- Atypische urotheliale Zellen
- Verdacht auf „High-grade“-Urothelkarzinom
- „High-grade“-Urothelkarzinom
- „Low-grade“ urotheliale Neoplasie
- Nicht-urotheliales Malignom (wenn möglich Spezifikation)

ren, nachvollziehbaren, klinisch relevanten und national sowie international vergleichbaren, verbalen Interpretation des morphologischen Bildes möglichst nahe kommen. Die sehr konstruktive, interdisziplinäre Diskussion resultierte in der Empfehlung, dass die Konklusion Angaben zur Repräsentativität des Materials und eine standardisierte Textdiagnose enthalten soll. Die Diagnose soll auf Beurteilung der Einzelzellmorphologie basieren und dem „Paris System for Reporting Urinary Cytology“ 2016 in deutscher Übersetzung folgen (Tab. 1). Pseudopapilläre Urothelproliferate, die den Zytologen an eine „Low-grade“-Neoplasie denken lassen, sollen als Untergruppe zu negativ für „High-grade“-Urothelkarzinom gesehen werden. Nur wenn papilläre Urothelproliferate mit zentralem Stromacore im

Zentrifugat gefunden werden, soll die Textdiagnose „Low-grade“-Neoplasie angewandt werden. Einzelzellen oder Gruppen urothelialer Zellen, die eindeutige Malignitätszeichen aufweisen, sind der Diagnosegruppe „High-grade“-Urothelkarzinom zuzuordnen (Abb. 1).

Dieses ausgearbeitete Konzept wurde bereits bei nationalen Arbeitstagen für Zytologie und Pathologie vorgestellt, den Vorständen der wissenschaftlichen Gesellschaften für Pathologie und für Zytologie vorgelegt und von beiden als empfehlenswert klassifiziert.

■ Konklusion und Diskussion

Wenige Monate nach der Präsentation innerhalb von Fachtagungen für Zytologie und für Pathologie erfolgt nun im Vorfeld der Fortbildungstagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie eine Umfrage bei zytologischen Labors und Urologen. Die Ergebnisse der – für bis wenige Tage vor der Tagung anberaumten – Befragung sollen über die Einsetzbarkeit des neuen Befundungsschemas in Österreich Auskunft geben, einer bestmöglichen fachlichen Kommunikation zwischen Zytopathologen und Urologen und somit einer möglichst spezifischen, bestmöglichen Betreuung von Blasenmorpapatienten dienen.

Literatur:

1. Swietek N, Waldert M, Rom M, et al. The value of transurethral bladder biopsy after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a retrospective, single center study and cumulative analysis of the literature. *J Urol* 2012; 188: 748–53.
2. Owens CL, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, et al. A review of reporting systems and terminology for urine cytology. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 9–14.
3. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtz DFI (eds). The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Springer International Publishing Switzerland, 2016.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. DDr. Helene G. Wiener
Klinisches Institut für Pathologie,
Bereich Zytologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
helene.wiener@meduniwien.ac.at

Hodenkarzinom: Das Wichtigste aus 2016

M. Sieberer, M. Bayer, L. Lusuardi

■ Zusammenfassung

In den letzten Monaten haben 3 unterschiedliche Studien zum Thema Hodenkarzinom Fragen bezüglich Therapie und Monitoring aufgeworfen. Die erste Arbeit demonstriert, dass die adjuvante Chemotherapie beim Seminom im klinischen Stadium I Grenzen hat. Eine weitere Studie zeigt uns, dass sich bald eine neue „First-line“-Chemotherapie bei „Intermediate“- und „High-risk“-Keimzelltumoren etablieren könnte. Und die dritte Arbeit präsentiert einen potenziell besseren Serumtumormarker für das Hodenkarzinom.

■ Einleitung

In den letzten Jahren hat die Behandlung des Hodenkarzinoms beachtliche Fortschritte gemacht. Noch vor 50 Jahren bedeutete die Diagnose eines metastasierten Hodentumors eine 90%ige Wahrscheinlichkeit der Mortalität innerhalb eines Jahres. Heute liegt die voraussichtliche Chance einer vollständigen Heilung eines Hodentumors bei 95 % und eines metastasierten Hodentumors bei 80 %. In den letzten Monaten demonstrierten die Ergebnisse einiger Studien eine sehr interessante Entwicklung bezüglich der Behandlung und des Monitorings des Hodenkarzinoms, welche wir hier näher betrachten möchten.

■ Patienten und Methoden

1. Studie

Das erste Paper ist eine breit angelegte prospektive Studie von der schwedischen und norwegischen Hodentumor-Gruppe (SWENOTECA) [1]. Ziel dieses Protokolls war es, die Belastung der Behandlung des Seminars im klinischen Stadium I (CSI) zu reduzieren.

Die Studie evaluiert die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von einem Zyklus Carboplatin bei einem voraussichtlichen Auftreten eines Rezidivs bei diagnostizierten Risikofaktoren wie der Stromainvasion der Rete testis oder der Tumorgöße von > 4 cm.

Von 2007–2010 wurden 897 Patienten mit einer prospektiven, populationsbasierten und risikoadaptierten Behandlung untersucht. Die Patienten wurden in 2 Gruppen geteilt. Die erste erhielt laut Protokoll adjuvant einen Zyklus Carboplatin AUC7 (n = 469) und die zweite Gruppe unterzog sich der Surveillance (n = 422). Des Weiteren wird über die Ergebnisse von 221 Patienten berichtet, welche zwischen 2004 und 2007 Carboplatin erhalten haben.

Im Durchschnitt von 5,6 Jahren Follow-up haben 69 der Patienten ein Rezidiv entwickelt. Eine Stromainvasion der Rete testis (Hazard Ratio [HR] 1,9; p = 0,011) und ein Tumordurchmesser von > 4 cm (HR 2,7; p < 0,001) wurden als Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs identifiziert. Bei Patienten ohne Risikofaktoren belief sich die Rezidivrate in der Surveillance-Gruppe auf 4,0 % und in der Gruppe der adjuvanten Therapie mit Carboplatin auf 2,2 %. Bei Patienten mit einem oder beiden Risikofaktoren kam es zu einer Rezidivrate (RR) von 15,5 % in der Surveillance-Gruppe und zu einer RR von 9,3 % in der Gruppe der adjuvanten Therapie mit Carboplatin. Zusätzlich wurden die Gruppe, die eine Therapie mit Carboplatin < 7× AUC erhielt, mit der Gruppe, die Carboplatin ≥ 7× AUC erhielt, verglichen. Hierbei konnte keine Erhöhung der RR festgestellt werden.

Folglich haben Patienten ohne Risikofaktoren eine geringe Rezidivrate, weshalb eine adjuvante Therapie nicht gerechtfertigt ist. Die Studie hat jedoch auch bewiesen, dass die Wirksamkeit der adjuvanten Carboplatin-Therapie bei einem „High-risk“-Seminom relativ gering ist und dass eine Forschung hinsichtlich einer effektiveren Therapie notwendig ist.

2. Studie

Die zweite Studie vergleicht die konventionelle Chemotherapie mit einer neuen „First-line“-Chemotherapie bei „Intermediate“- und „High-risk“-Keimzelltumoren (GCTs) [2].

Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin (TIP) erzielten ein komplettes Ansprechen bei zwei Drittel der Patienten mit Keimzelltumoren im fortgeschrittenen Stadium, die nach der „First-line“-Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid mit oder ohne Bleomycin ein Rezidiv entwickelt haben. In weiterer Folge wurde TIP als „First-line“-Therapie bei Patienten mit „Intermediate“- oder „High-risk“-Stadien getestet.

In dieser prospektiven, multizentrischen, „Single-arm“-Phase-II-Studie, wurden bisher unbehandelte Patienten mit Keimzelltumoren der internationalen Klassifikation (der Germ Cell Cancer Collaborative Group) „poor risk“ oder modifiziertem „intermediate risk“ mit 4 Zyklen TIP therapiert. Insgesamt wurden 60 Patienten in die Studie inkludiert: 40 Patienten (67 %) mit „poor risk“ und 20 (33 %) mit „intermediate risk“.

38 (68 %) von den 56 zu evaluierenden Patienten erzielten ein komplettes Ansprechen und 7 (13 %) erreichten ein partielles Ansprechen mit negativen Markern (PR-negativ). 5 von 7 erzielten einen PR-negativ-Status des Seminars, weshalb nach der Chemotherapie auf die Resektion des Residualtumors verzichtet werden konnte. Das geschätzte 3-Jahres-progressionsfreie Überleben war 72 % („poor risk“ 63 %; „intermediate risk“ 90 %) und das Overall-Survival belief sich auf 91 % („poor risk“ 87 %; „intermediate risk“ 100 %).

Die angegebene Grad-3–4-Toxizität erklärte sich hauptsächlich aus den reversiblen hämatologischen oder elektrolytischen Abweichungen, inklusive des neutropenischen Fiebers, welches in 18 % der Fälle auftrat.

Somit zeigt sich, dass TIP, bei einem überschaubaren Toxizitätsprofil, eine hohe Effektivität der Therapie der „Intermediate“- und „Poor-risk“-Keimzelltumoren aufweist – mit einem günstigeren Ansprechen und einer höheren progressionsfreien Überlebenszeit

beziehungsweise Gesamtüberlebenszeit im Vergleich mit vorherigen „First-line“-Studien.

3. Studie

Schließlich scheint in einer rezenten Studie ein neuartiger Marker die klinischen Kontrollen zu verbessern [3]. Das derzeitige klinische Monitoring der GCTs basiert unter anderem auf den Serumentumormarkern α -Fetoprotein (AFP), β -humanes Choriongonadotropin (β HCG) und Laktat-Dehydrogenase (LDH), welche jedoch nur in < 60 % der GCT-Fälle exprimiert wird.

Neue Marker (MikroRNAs [miRNAs] miR-371a-3p, miR-372-3p, miR-373-3p, und miR-367-3p) wurden in Bezug auf Sensibilität und Spezifität für das klinische Monitoring getestet: Bei 166 Patienten mit einem Keimzelltumor wurde der Serumspiegel von miRNAs vor und nach der Behandlung bestimmt. Bei den ersten 50 Patienten wurden alle 4 miRNAs gemessen. In der Hauptstu-

die wurde allerdings nur der Marker mit der höchsten Sensibilität analysiert.

Insgesamt war die Performance des miR-371a-3p mit 88,7 % Sensibilität und 93,4 % Spezifität am besten. Zusätzlich übertraf dieser Marker mit 0,94 auch den Wert der klassischen Marker AFP, β HCG und LDH (kombinierte Sensibilität 50 %).

Im Hinblick auf die miR-371a-3p-Niveaus ist zu sagen, dass diese nach Abschluss der Behandlung wieder auf das normale Niveau gefallen sind. Zusätzlich korrelieren die miRNA-Niveaus mit dem Misserfolg der Behandlung und einem Rezidiv. Das Teratom ist jedoch vom Monitoring ausgeschlossen, da es keine miR-371a-3p exprimiert.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass miR-371a-3p ein neuer Serummarker für Keimzelltumoren ist, welcher von 88,7 % der Patienten exprimiert wird. Folglich weist er eine höhere Sensibi-

lität und Spezifität als die klassischen Serummarker auf. Er korreliert mit der Tumorlast und dem Behandlungserfolg. Jedoch bedarf es einer großen Kohortenstudie, um den Marker für das Monitoring bei Keimzelltumoren nützen zu können.

Literatur:

1. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol* 2016; 27: 1299–304.
2. Feldman DR, Hu J, Dorff TB, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin efficacy for first-line treatment of patients with intermediate- or poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2478–83.
3. Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum levels of microRNA miR-371a-3p: a sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours. *Eur Urol* 2016 [Epub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

*Prim. Priv.-Doz. Dr. Lukas Lusuardi,
FEBU
Abteilung für Urologie
Allgemeines Krankenhaus Brixen
I-39042 Brixen, Dantestraße 51
E-Mail: lukas.lusuardi@sabes.it*

Perioperatives Management von neuen direkten oralen Antikoagulantien

T. Gary

■ Zusammenfassung

Als Alternative zu den bisher verwendeten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) haben sich in den letzten Jahren neue, direkt an einzelnen Gerinnungsfaktoren (Faktor II und X) angreifende Antikoagulantien (DOAKs, Details siehe Tab. 1) in den Indikationen Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) sowie Behandlung der venösen Thromboembolie (VTE) etabliert. Wo bei den VKA aufgrund der indirekten Wirkung, teilweise langen Halbwertszeit und daher eher trägen Pharmakokinetik bis zu einer Woche vor Operation (OP) die Antikoagulation mit einer Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) ersetzt werden musste (Bridging), ist bei den DOAKs dieses Vorgehen nicht mehr indiziert. Hier kann bei sehr klarer Pharmakokinetik in Abhängigkeit von der Nierenfunktion diese Substanz 24–48 Stunden (h) vor OP pausiert werden, eine Überbrückung mit NMH ist hier nicht indiziert. Sollte dieses Zeitfenster nicht eingehalten werden können (z. B. Akut-OP), ist die Gabe eines Antidots (Idaruzumab, Praxbind®) beim Faktor-II-Hemmer Dabigatran (Pradaxa®) möglich, bei den Faktor-X-Hemmern ist die Gabe von Faktorenkonzentraten (Dosierung 50 IE/kg KG) bei Blutungen und Akutoperation eine mögliche Therapieoption. Auch bei den Faktor-X-Hemmern wird nun zeitnah (wahrscheinlich 2017) ein Antidot zur Verfügung stehen.

■ Einleitung

Die DOAKs sind nun mittlerweile in der Indikation VHFA und VTE in al-

Tabelle 1: Zugelassene direkte Antikoagulationssubstanzen und Pharmakokinetik.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Handelsname	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Wirkt am Gerinnungsfaktor ...	II	X	X	X
Standarddosis (kein erhöhtes Blutungsrisiko) bei VTE und VHFA	150 mg 1-0-1	20 mg 0-1-0	5 mg 1-0-1	60 mg 0-1-0 30 mg 0-1-0 bei Crea-Clearance 30–50 oder < 60 kg KG
Renale Elimination	80 %	35 %	27 %	50 %

len Guidelines den VKA vorzuziehen. Der Hauptgrund dafür ist die deutlich geringere Rate an größeren Blutungskomplikationen, speziell die gefürchteten intrakraniellen Blutungen treten unter NOAK-Therapie signifikant seltener als unter VKA auf. Durch die häufige Verschreibung dieser Substanzen ist es wichtig, dass die operativen Fächer über das perioperative Vorgehen bei diesen sehr potenten Medikamenten Bescheid wissen.

■ Perioperatives Management

Für dieses Vorgehen gibt es von internationalen Gesellschaften klare Vorgaben, die sich an der Nierenfunktion und am Blutungsrisiko der durchzuführenden Operation orientieren. Wenn eine Operation mit geringem Blutungsrisiko durchgeführt wird, ist bei normaler Nierenfunktion das Pausieren der Therapie 24 h präoperativ ausreichend. Bei einer OP mit hohem Blutungsrisiko werden 48 Stunden empfohlen. In dieser Zeit ist keine NMH-Antikoagulation indiziert! Im Falle einer eingeschränkten Nieren-

funktion verlängert sich dieses Zeitintervall auf bis 96 h bei Dabigatran, da diese Substanz vor allem (zu 80 %) renal eliminiert wird (Details siehe [1]). Für das postoperative Wiedereinleiten der DOAK-Therapie muss der behandelnde Chirurg wissen, dass die Substanzen extrem schnell (binnen 2–3 h) die volle therapeutische Wirkung entfalten! Um Nachblutungen zu vermeiden, kann daher eventuell das postoperative Pausieren der NOAK-Therapie für 1–2 weitere Tage sinnvoll sein.

Literatur:

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–507.

Korrespondenzadresse:

Assoz. Prof. Priv.-Doz.

Dr. Thomas Gary

Klinische Abteilung für Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: thomas.gary@medunigraz.at

Thromboseprophylaxe – prä- und postoperativ

A. Bur

■ Einleitung

Die jährliche Inzidenz einer symptomatischen tiefen Venenthrombose (TVT) in der Allgemeinbevölkerung liegt im Mittel bei 0,1 %. Dem gegenüber ist die TVT-Rate bei Krankenhauspatienten deutlich höher. Die Prävalenz einer asymptomatischen oder symptomatischen TVT ohne Prophylaxe liegt bei Patienten der Inneren Medizin bei 10–20 %, bei großen urologischen Eingriffen bei 15–40 % und bei Patienten nach multiplem Trauma, Hüftfrakturen, Rückenmarksverletzungen und Intensivpatienten bei bis zu 80 %. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Thromboseprophylaxe in der konservativen und operativen Medizin.

■ Risikofaktoren

Das individuelle Thromboserisiko setzt sich dabei aus eingriffsbedingten (expositionellen) und patienteneigenen (dispositionellen) Risikofaktoren zusammen. Bei chirurgischen Patienten ist das expositionelle TVT-Risiko durch Art und Umfang des operativen Eingriffes bestimmt, bei internistischen durch die zugrunde liegende Erkrankung. Das dispositionelle Risiko umfasst angeborene und erworbene patientenbezogene Faktoren. Wir unterscheiden Faktoren mit hohem Risiko wie eine frühere TVT, Lungenembolie, thrombophile Hämostasedefekte und maligne Erkrankungen, Faktoren mit mittlerem Risiko, wie höheres Alter (> 60 a), akute Infektionen mit Immobilisation, chronische Herzinsuffizienz, TVT bei Verwandten 1. Grades und Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), und Faktoren mit geringem Risiko, wie Schwangerschaft, Postpartalperiode, nephrotisches Syndrom und eine stark ausgeprägte Varikosität. Ein substanzspezifisches geringes bis hohes Risiko stellt die Therapie mit oder die Blockade von Sexualhormonen dar.

■ Maßnahmen der Thromboseprophylaxe

- Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen)

- Physikalische Maßnahmen (Anti-Thrombose-Strümpfe [ATS], intermittierende pneumatische Kompression [IPK])
- Medikamentöse Maßnahmen:
 - a. Heparine – unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (NMH)
 - b. Danaparoid
 - c. Faktor-Xa-Inhibitoren
 - d. Vitamin-K-Antagonisten (Kumarine)

■ Thromboseprophylaxe nach Risikogruppen

Anhand der expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren unterscheiden wir Patienten mit einem niedrigen, mittleren und hohem Thromboserisiko.

- Patienten mit niedrigem Risiko erhalten Basismaßnahmen zur Thromboseprophylaxe. Zusätzlich können physikalische Maßnahmen angewendet werden.
- Patienten mit mittlerem und hohem Risiko sollen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erhalten. Zusätzlich sollen Basismaßnahmen angewendet werden und es können physikalische Maßnahmen zur Anwendung kommen.

■ Empfehlungen der Thromboseprophylaxe bei urologischen Patienten

Akute urologische Erkrankungen

Es werden dabei die Empfehlungen übernommen, die für akute internistische Erkrankungen gelten, da die Studienlage zu akut urologisch erkrankten Patienten dürftig ist. Demnach sollen Patienten mit akuten urologischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erhalten. Die medikamentöse Prophylaxe soll mit NMH erfolgen. Die Therapie sollte in der Regel für 6–14 Tage durchgeführt werden.

Maligne Erkrankung (nicht-operative Behandlung)

Medikamentöse Thromboseprophylaxe mit NMH; Dauer der Prophylaxe: gesamter Spitalsaufenthalt.

Urologisch-chirurgische Patienten

Für urologisch-chirurgische Patienten gelten die gleichen Richtlinien wie für Patienten mit anderen operativen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich, wobei urologische Eingriffe hinsichtlich ihres Thromboserisikos in drei Gruppen eingeteilt werden in: Operationen der Nieren, onkologische Operationen im Bauch- und Beckenbereich und laparoskopische und transurethrale Eingriffe. Daher sollte bei Patienten

- mit niedrigem eingriffsbedingtem Risiko (einschließlich transurethralen Eingriffen) und fehlendem oder geringem dispositionellem Risiko keine medikamentöse Prophylaxe durchgeführt werden.
- Bei zusätzlichen dispositionellen Faktoren: medikamentöse Prophylaxe mit NMH oder UFH.
- Bei mittlerem Thromboserisiko (mittlere Eingriffe oder kleine Eingriffe mit zusätzlichem dispositionellem Risiko)
 - medikamentöse Therapie mit NMH oder UFH,
 - zusätzlich können physikalische Maßnahmen gesetzt werden.
- Bei hohem Thromboserisiko (große Eingriffe oder mittlere Eingriffe mit zusätzlichem dispositionellem Risiko)
 - medikamentöse Thromboseprophylaxe mit NMH oder UFH,
 - zusätzlich können physikalische Maßnahmen gesetzt werden.
- Bei anhaltendem Thromboserisiko (prolongierte Immobilisation, Infektion) medikamentöse Thromboseprophylaxe fortführen.
- Patienten mit tumorchirurgischen Eingriffen im kleinen Becken (radikale Prostataektomie, Zystektomie): medikamentöse Thromboseprophylaxe für 3–4 Wochen (unabhängig ob Patient ambulant oder stationär).
- Bei mittleren und großen urologischen Eingriffen im Bauch- und Beckenbereich bei benignen Erkrankungen: Dauer der medikamentösen Thromboseprophylaxe kann in der Regel 7 Tage betragen (unabhängig ob Patient ambulant oder stationär).
- Bei Lebendspender-Nephrektomie zur Nierentransplantation medika-

mentöse Thromboseprophylaxe mit NMH.

■ Zusammenfassung

Die medikamentöse Thromboseprophylaxe ist beim urologisch-operativen Patienten indiziert und bei eingeschränkter Mobilität eventuell auch noch nach Entlassung fortzusetzen. Zum Einsatz kommen dabei NMH und UFH. Daten zu Fondaparinux fehlen bei urologischen Patienten. Beim urologisch nicht operativen Patienten sollte eine medikamentöse Prophylaxe bei mittlerem oder hohem Risiko eingesetzt werden.

Beim urologisch-chirurgischen Tumorpatienten ist eine Thromboseprophylaxe mit NMH oder UFH unumgänglich und sollte für weitere 4 Wochen postoperativ fortgesetzt werden.

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Andreas Bur
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
andreas.bur@meduniwien.ac.at

Wirkstoff:
Tropiumchlorid

Inkontan passt!

green
box

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

www.montavit.com



Fachkurzinformation nebenstehend



Montavit

Fachkurzinformation zum nebenstehenden Inserat

Inkontan 15 mg/30 mg Filmtabletten: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 15 mg/30mg Tropiumchlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (pflanzlich); E 171 (Titandioxid), Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusor-Instabilität oder der Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tropiumchlorid oder einen der sonstigen Bestandteile, Harnverhaltung, nicht ausreichend behandeltes oder unbehandeltes Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmie, Myasthenia gravis, schwerer chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn), toxischem Megakolon, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Urologika, inkl. Spasmolytika, ATC-Code: G04B D09. **Inhaber der Zulassung:** Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., A-6067 Absam/Tirol. **Abgabe:** Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information: April 2014.**

PSA-Screening

A. Henning

■ Zusammenfassung

Um die Nützlichkeit des PSA-Screenings besteht eine anhaltende Kontroverse. Neue Daten aus den USA zeigen einen Rückgang der Screeningraten und eine verringerte Inzidenz früher Karzinomstadien in den letzten Jahren. Eine höhere Karzinommortalität und vermehrte metastasierte Prostatakarzinome sind hierdurch zu befürchten. Mögliche Ansätze, um Überdiagnose und Übertherapie durch Screening zu reduzieren, ohne einen möglichen Überlebensvorteil aufs Spiel zu setzen, sind risikoadaptierte, personalisierte Screeningprotokolle, neue Biomarker, eine spezifischere Diagnostik und die Active Surveillance als Alternative zur aktiven Therapie in geeigneten Fällen.

■ PSA-Screening

Vor mittlerweile 15 Jahren wurden zwei große Studien zum PSA-Screening beim Prostatakarzinom veröffentlicht. Die amerikanische PLCO- (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening) Studie zeigte keine reduzierte Sterblichkeit im Interventionsarm [1]. Die europäische ERSPC- (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) Studie ergab nach mittlerweile beinahe 20 Jahren Nachbeobachtungszeit zwar einen Überlebensvorteil für das PSA-Screening, Überdiagnose und Übertherapie geben jedoch weiterhin Grund zur Beunruhigung [2]. Die Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften bezüglich Früherkennung des Prostatakarzinoms sind uneinheitlich. Insbesondere in den Vereinigten Staaten riet die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) im Jahr 2012 explizit vom PSA-Screening ab. Infolgedessen zeigen nun neuere Daten aus den USA sinkende Screeningraten und eine verringerte Inzidenz früher Prostatakarzinomstadien [3, 4].

Reduziert diese Entwicklung Überdiagnose und Übertherapie oder wird sie in letzter Konsequenz mit einer Latenz von einer oder zwei Dekaden zu erhöhter Mortalität und vermehrt zu metastasierten Prostatakarzinomen führen? Eine der beiden Studien gibt an, dass im Jahr 2012 verglichen zu 2011 in den USA insgesamt 33.519 weniger Fälle an Prostatakarzinom diagnostiziert wurden. Geht man von einer „number needed to diagnose“ (NND) von 1 zu 27 aus dem 13-Jahre-Follow-up der ERSPC-Studie aus, ergäbe das mehr als 1200 zusätzliche Karzinomtodesfälle.

Somit bedarf es weiterer Bemühungen zur Reduktion von Überdiagnose und Übertherapie. Ein risikostratifizierter Ansatz wurde bereits vor Längerem vorgeschlagen. Die Autoren der ERSPC zeigten in einer Subanalyse, dass Männer mit initialen PSA-Werten < 1 ng/ml ein im Langzeitverlauf minimales Risiko hatten, am Prostatakarzinom zu versterben. Dementsprechend schlagen etwa die EAU-Guidelines vor, bei Männern mit einem Baseline-PSA < 1 ng/ml die Screening-Intervalle auf bis zu 8 Jahre auszudehnen, um Überdiagnosen zu vermeiden.

Welchen Beitrag eine spezifischere, weniger invasive Diagnostik zur Abklärung erhöhter PSA-Werte – etwa mittels MRT – oder neue Biomarker leisten werden können, bleibt abzuwarten. Manche Ergebnisse erscheinen vielversprechend: So berichtete eine Gruppe aus Schweden kürzlich, dass eine Kombination von mehreren Plasmaproteinen als Biomarker, genetischen Polymorphismen und klinischen Variablen die Detektion von Prostatakarzinomen mit einem Gleason-Score ≥ 7 im Vergleich zum PSA alleine signifikant verbesserte [5].

Die Active Surveillance hat sich als Alternative zur aktiven (Über-) Therapie in

geeigneten Fällen mittlerweile gut etabliert. Hier gilt es, die teils divergierenden Protokolle zu evaluieren und zu vereinheitlichen sowie neue Möglichkeiten der Diagnostik – insbesondere das multiparametrische MR der Prostata – sinnvoll zu inkludieren.

Zusammenfassend hat die Bestimmung des PSA-Wertes zur Früherkennung des Prostatakarzinoms gemäß Empfehlung europäischer Fachgesellschaften nach ausführlicher Aufklärung über Vor- und Nachteile weiter ihren Stellenwert. Zur Vermeidung von Überdiagnose und Übertherapie sollte ein risikostratifizierter Ansatz verfolgt und auf eine aktive Therapie in geeigneten Fällen verzichtet werden.

Literatur:

1. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al.; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Natl Cancer Inst* 2012; 104: 125–32.
2. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, et al.; ERSPC Rotterdam Study Group. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 64: 530–9.
3. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA* 2015; 314: 2054–61.
4. Sammon JD, Abdollah F, Choueiri TK, et al. Prostate-specific antigen screening after 2012 US Preventive Services Task Force recommendations. *JAMA* 2015; 314: 2077–9.
5. Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, et al. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): A prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1667–76.

Korrespondenzadresse:

Dr. Armin Henning
Abteilung für Urologie und Andrologie
Sozialmedizinisches Zentrum Ost –
Donauspital
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: armin.henning@wienkav.at

Urodynamik bei BPH/LUTS vor invasiver Therapie – Pro und Kontra

S. Madersbacher

■ Zusammenfassung

Dieses Manuskript fasst die verschiedenen Pro- und Kontra-Argumente hinsichtlich des routinemäßigen Einsatzes der Urodynamik vor invasiver Therapie bei LUTS/BPH zusammen. Da Daten aus prospektiv-randomisierten Studien nicht vorliegen, erscheint ein pragmatischer Einsatz, wie z. B. von der EAU-BPH/LUTS-Leitlinie vorgeschlagen, am sinnvollsten. Eine Kombination aus LUTS und den verschiedenen nichtinvasiven Parametern ermöglicht eine relativ verlässliche Abschätzung, ob eine infravesikale Obstruktion vorliegt. Nur wenn auf der Basis dieser Untersuchungen der Verdacht auf eine andere Pathogenese vorliegt, sollte eine Urodynamik durchgeführt werden. Nach der EAU-BPH/LUTS-Leitlinie sollte die Urodynamik vor einem invasiven Eingriff z. B. bei jungen Patienten (< 50 Jahre), bei deutlicher Restharnbildung, nach vorangegangener frustraner invasiver Therapie, nur um einige Beispiele zu nennen, durchgeführt werden.

■ Einleitung

Seit über 20 Jahren wird die Indikation einer Druck-Fluss-Studie (Urodynamik) vor einer invasiven BPH-Therapie kontrovers diskutiert [1]. Es gibt prominente Fürsprecher für einen routinemäßigen Einsatz, andere favorisieren eine viel restriktivere Indikationsstellung [1]. Da auch 2016 keine einzige aussagekräftige prospektiv-randomisierte Studie publiziert ist, kann diese Frage mit einem hohen Evidenzgrad nicht beantwortet werden. Der folgende Abstract gibt einen Überblick über die verschiedenen „Pros“ und „Cons“ und stellt die rezenten Empfehlungen der EAU dar. Vor einer konservativen BPH/LUTS-Therapie ist eine Urodynamik in der Regel nicht angezeigt.

■ Pro Urodynamik

Eines der Hauptargumente für eine Urodynamik ist die gut dokumentier-

te Beobachtung, dass keine enge Korrelation zwischen der unteren Harntraktsymptomatik („lower urinary tract symptoms“ [LUTS]), infravesikaler Obstruktion („benign prostatic obstruction“ [BPO]), Detrusorüberaktivität („detrusor overactivity“ [DO]) und Detrusorhypocontraktivität („detrusor underactivity“ [DUA]) besteht [1]. Auch die Subkategorisierung in Symptome der Harnspeicher- und Harnentleerungsphase erhöht diese Korrelation nicht wesentlich.

Auch die nichtinvasiven urodynamischen Parameter (Q_{max} , Restharn, Prostatavolumen) zeigen – jeder für sich – nur eine sehr eingeschränkte Korrelation zu BPO, DO und DUA [2]. In einer aussagekräftigen Studie mit 1418 urodynamischen Untersuchungen konnten Oelke et al. zeigen, dass Männer mit LUTS, einem Alter > 40 Jahren, einem Q_{max} < 15 ml/sec und einem Restharn > 50 ml nur etwa zu einem Drittel (37 %) eine BPO aufwiesen [2]; der bei Weitem häufigste urodynamische Befund war die DO mit 67 %; 20 % hatten eine reine DO; bei jedem fünften Patienten waren weder DO noch BPO nachweisbar [2]. Eine Reihe von Autoren konnte zeigen, dass der Erfolg einer desobstruktiven Therapie (z. B. TURP) bei Patienten mit einer BPO größer ist als bei jenen ohne Obstruktion [1, 3]. Ebenso wurde mehrfach berichtet, dass ein langfristiger Operationserfolg bei Patienten ohne BPO kaum gegeben ist.

Ein weiteres Argument für eine routinemäßige Urodynamik vor invasiver BPO-Therapie ist die Morbidität des chirurgischen Eingriffs. In einer rezenten Metaanalyse aller gängigen invasiven Therapien (M-TURP, B-TURP, HoLEP, PVP) wiesen Cornu et al. eine Transfusionsrate von 0–20 %, eine Harnwegsinfektionsrate von 0,11 %, eine akute Retentionsrate von 0–16,7 % und eine Reinterventionsrate von 0–5,8 % nach [4]. Ob ein routinemäßiger Einsatz der präoperativen Urodynamik kosteneffizient ist, bleibt umstritten. In einer rezen-

ten Übersichtsarbeit schlossen Biardeau et al., dass dies der Fall sei und dass der breite Einsatz der Urodynamik helfen würde, die Anzahl der nicht indizierten Eingriffe zu reduzieren, und damit Kosten sparen würde [1].

■ Kontra Urodynamik

Ein häufig vorgebrachtes Argument ist, dass die Indikation für einen invasiven Eingriff nicht auf der Basis eines einzelnen urodynamischen Parameters (z. B. BPO), sondern in der Gesamtheit von Anamnese, Symptomen, vorangegangenen Therapien, Komedikation und nichtinvasiven urodynamischen Tests gestellt werden muss. Darüber hinaus konnte eine Reihe von Studien zeigen, dass die Kombination nichtinvasiver urodynamischer Parameter eine BPO relativ verlässlich vorher-sagen kann [5].

Die Rolle der Blasenwanddickenmessung, indirekter urodynamischer Tests („penile cuff test“), der intraprostatatischen Protrusion u. ä. wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Ein weiteres Argument gegen den routinemäßigen Einsatz sind die beschränkte Verfügbarkeit eines urodynamischen Arbeitsplatzes, der relevante Zeit- und Personalaufwand sowie die hohe Anzahl notwendiger Untersuchungen. Viele urologische Abteilungen in Österreich wären aus Kapazitätsgründen kaum in der Lage, jeden Patienten vor einer TURP urodynamisch zu untersuchen. Darüber hinaus wird die Reproduzierbarkeit urodynamischer Ergebnisse infrage gestellt, dies trifft allerdings für den Nachweis einer BPO nicht zu. Problematischer sind die Befunde in der Grauzone („equivocal zone“) der BPO sowie der DO und DUA. Ein weiteres Argument gegen die Urodynamik ist die assoziierte Morbidität [6]: Harnwegsinfekt 10 %, Makrohämaturie/Retention 3–5 %, ausgeprägte Schmerzen 5 % sowie Symptome der Harnspeicherphase in 25 % [6]. Hinsichtlich des Kostenfaktors sei auf oben verwiesen.

■ EAU-Leitlinie

Die rezente EAU-Leitlinie spricht sich (so wie alle anderen relevanten BPH/LUTS-Guidelines) gegen den routinemäßigen Einsatz der Urodynamik vor invasiver Therapie aus [7]. Allerdings werden einige Empfehlungen zum Einsatz vor invasiver Therapie präsentiert [7]: bei Patienten mit vorangegangener, erfolgloser invasiver Therapie; bei Patienten mit einem Miktionsvolumen < 150 ml; bei Patienten mit dominanten Blasenentleerungssymptomen und einem Restharn > 150 ml; bei Patienten mit dominanten Blasenentleerungssymptomen, die älter als 80 Jahre sind, und bei Patienten mit dominanten Blasenentleerungssymptomen, die jünger als 50 Jahre sind.

Der Evidenzgrad für alle diese Empfehlungen ist niedrig (LE 3); dies spiegelt den Mangel an qualitativ hochwertigen Studien wider [7]. Diese Empfehlungen entsprechen der vor 10 Jahren publizierten Leitlinienversion. Dieser Umstand

sowie der niedrige Evidenzgrad dokumentieren den geringen wissenschaftlichen Fortschritt auf diesem Gebiet.

■ Schlussfolgerung

Auf der Basis der rezenten Datenlage sowie der rezenten Leitlinienempfehlungen ist der routinemäßige Einsatz der Urodynamik vor invasiver desobstruierender Therapie (TURP, HoLEP, Laser-vaporisation) nicht zu empfehlen [7]. Sollte aber aufgrund der Anamnese und der nichtinvasiven Tests Zweifel an dem Vorliegen einer BPO bestehen, so sollte eine Urodynamik zur Dokumentation einer BPO durchgeführt werden. Die Empfehlungen der EAU-Leitlinie sollen beachtet werden [7].

Literatur:

1. Biardeau X, Elkoushy MA, Aharony S, et al. Is multichannel urodynamic assessment necessary before considering a surgical treatment of BPH? Pros and cons. *World J Urol* 2015; 34: 463–9.
2. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor over-

activity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 54: 419–26.

3. Van Venrooij GE, Van Melick HH, Eckhardt MD, et al. Correlations of urodynamic changes with changes in symptoms and well-being after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 2002; 168: 605–9.

4. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015; 67: 1066–96.

5. Madersbacher S, Klingler HC, Djavan B, et al. Is obstruction predictable by clinical evaluation in patients with lower urinary tract symptoms? *Br J Urol* 1997; 80: 72–7.

6. Klingler HC, Madersbacher S, Djavan B, et al. Morbidity of the evaluation of the lower urinary tract with transurethral multichannel pressure-flow studies. *J Urol* 1998; 159: 191–4.

7. Gravas S, Bach T, Bachmann A, et al. EAU Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). <http://www.uroweb.org>

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU

Abteilung für Urologie

Kaiser-Franz-Josef-Spital

A-1100 Wien, Kundratstraße 3

E-Mail:

stephan.madersbacher@wienkav.at

Differenzialdiagnose Nykturie

P. F. Engelhardt

Die Nykturie – per Definition nächtliches Gewecktwerden durch Harndrang mit anschließender Blasenentleerung – stellt für betroffene Frauen und Männer ein oft unterschätztes gesundheitliches Problem dar. Die Prävalenz der Nykturie nimmt ab dem 40. Lebensjahr kontinuierlich zu. So sind $\frac{1}{3}$ der über 60-Jährigen und bereits $> 40\%$ der über 70-Jährigen davon betroffen.

Ab zwei oder mehr Toilettengängen pro Nacht reduziert sich die körperliche Regeneration in einem Ausmaß, dass oft psychische und physische Erkrankungen als Folge auftreten können. Tagesmüdigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit und eventuell auftretende Depressionen bedeuten einerseits einen enormen Leidensdruck für die Betroffenen, andererseits einen nicht zu vernachlässigbaren volkswirtschaftlichen Schaden.

Gerade bei älteren Patienten zeigen sich hierbei ein erhöhtes Sturzrisiko und, damit verbunden, gehäufte Frakturereignisse. Im Allgemeinen zeigen Nykturiepatienten eine erhöhte Morbiditäts- sowie auch Mortalitätsrate.

Eine genaue Anamneseerhebung mit 48-Stunden-Miktionsprotokoll sollte obligat sein. Nur dadurch ist eine zielgerichtete Therapie sinnvoll einsetzbar. Verminderte Blasenkapazitäten (< 250 ml) als Ursache können mit Verhaltenstraining und Anticholinergika gut therapiert werden. Gerade für die nächtliche Polyurie als Ursache ist eine Desmopressin-Tablettentherapie alleine oder auch in Kombination mit Anticholinergika Therapie erster Wahl. Ursächliche internistische Erkrankungen und Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder chronische Nie-

reninsuffizienz, sollten in enger interdisziplinärer Kooperation therapiert und eingestellt werden.

Die Ursachen einer Nykturie können multipel sein. Daher ist gerade in der Abklärungsphase eine gründliche Evaluation durch den behandelnden Urologen gefragt, um eine bestmögliche und ursachenspezifische Therapie für unsere Patienten finden zu können.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Paul F. Engelhardt
Abteilung für Urologie und Andrologie
NÖ Landeskrankenhaus Baden-Mödling
A-2500 Baden, Wimmergasse 19
E-Mail:
paul.engelhardt@baden.lknoe.at

SEE THE DIFFERENCE

MORE TIME MATTERS¹⁻³

ERREICHEN SIE MEHR DURCH EINEN FRÜHEN EINSATZ VON ZYTIGA^{®1-3**}

In einer Post-hoc Analyse der COU-AA 302 konnte für mCRPC-Patienten mit weniger aggressiver Erkrankung (PSA < 80 ng/ml, BPI-SF 0–1, Gleason-Score < 8) gezeigt werden³

+11,8³

MONATE

medianer
Lebenszeitgewinn^{*}

53,6³

MONATE

mediane
Gesamtüberlebenszeit

Zytiga[®]
Zeit ist Leben[®]

** In der Studie COU-AA-302 zeigte sich bei mCRPC-Patienten ohne Symptome bzw. mit leichten Symptomen nach ADT eine mediane Verbesserung des Überlebens um 4,4 Monate unter ZYTIGA[®] plus Prednison vs. Placebo plus Prednison (HR 0,81; 95% CI 0,70–0,93; p=0,0033). In einer Post-hoc-Analyse der Studie 302 ergab sich für Patienten mit BPI-SF 0–1, PSA < 80 ng/ml und GS < 8 eine mediane Verbesserung des Überlebens von 11,8 Monaten unter ZYTIGA[®] plus Prednison vs. Placebo plus Prednison (HR 0,61; 95% CI 0,43–0,87; p=0,0055).^{2,3} 1. Fachinformation ZYTIGA[®], Mai 2016 | 2. Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015; 16: 152–60 | 3. Miller K, et al. 775 The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate in Men with Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-Specific Antigen and Gleason Score, European Urology Supplements, Volume 15, Issue 3, March 2016, Pages e775, e775a | * Johann S. De Bono et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1995-2000 PHAT/ZYT/1016/0001

Papierfreies Krankenhaus: Der Weg im AKh Linz zur elektronischen Krankengeschichte

S. Fiereder

Im Jahr 2010 wurde von der Geschäftsführung des AKh Linz das Ziel formuliert, die zu diesem Zeitpunkt bereits sehr umfangreiche elektronische Dokumentation auszubauen und auch die stationäre Verlaufsdokumentation (elektronische Fieberkurve) in eine elektronische Form zu bringen. Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Systeme und deren Möglichkeiten fiel der Entschluss auf eine Eigenentwicklung auf Basis der SAP-Standardtechnologien im i.s.h.med, die bereits für andere IT-Anwendungen im AKh Linz erfolgreich eingesetzt wurden. Somit konnte 2010 mit einem Kernteam aus Medizern, Pflege und Mitarbeitern der IT mit den Entwicklungen begonnen werden. Im August 2011 begann die erste Abteilung, mit der elektronischen Fieberkurve zu arbeiten. Seitdem wurde die Anwendung Schritt für Schritt ausgerollt, erweitert, optimiert und an die Bedürfnisse der jeweiligen Abteilungen ange-

passt. Mit Ende 2015 konnten 90 % der Abteilungen mit der elektronischen Fieberkurve versorgt werden.

Am Beispiel der Urologie, die 2015 den Schritt zur Umstellung wagte, sieht man das enge Zusammenspiel der elektronischen Dokumentation sowie die Vorteile, die eine solche Umstellung bietet. Durch die verschiedenen Dokumentationswerkzeuge kann schnell auf andere Anwendungen gewechselt werden. Potenzielle Übertragungsfehler sowie Mehrfacherfassungen von ein und derselben Information können durch verschiedenste Übernahme-Logiken verhindert werden. Der Zugriff auf die Informationen ist überall möglich und kann durch mehrere Personen zeitgleich erfolgen. Zudem kann schnell auf alte Krankengeschichten zugegriffen werden. Die umfassende elektronische Dokumentation ermöglicht eine Vielzahl an Auswertungen.

Mittlerweile wurde das AKh Linz in das Kepler Universitätsklinikum eingebracht. Die Entwicklung der elektronischen Fieberkurve ist jedoch noch lange nicht abgeschlossen. Es bieten sich viele Möglichkeiten und Ansatzpunkte, um die Funktionalitäten der elektronischen Fieberkurve zu verbessern und zu erweitern. Als weitere Entwicklungsschritte sind mittelfristig die Bereitstellung der bestehenden Funktionen auf Tablet-Oberflächen für den mobilen Einsatz sowie die funktionale Erweiterung zu Closed-Loop-Medication- und Clinical-Decision-Support-Funktionen geplant.

Korrespondenzadresse:

Stefanie Fiereder, B.A.
Informationstechnologie
Kepler Universitätsklinikum GmbH
Med Campus III
A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9
E-Mail: stefanie.fiereder@akh.linz.at

Bildgebende Diagnostik des Prostatakarzinoms

L. Pallwein-Prettner, F. Aigner

■ Einleitung

In den letzten Jahren ist eine deutlich zunehmende Auseinandersetzung mit der Bildgebung des Prostatakarzinoms zu beobachten. Dies zeigt sich einerseits im wissenschaftlichen Bereich und andererseits aber auch – durch eine steigende Nachfrage der aufgeklärten und kritischer werdenden Patienten – im klinischen Alltag.

In der bildgebenden Diagnostik dieses kleinen Organs dominieren, jeweils fachspezifisch, der TRUS und die MRT, da nur diese beiden Methoden ausreichend strukturelle und funktionelle Informationen über die Drüse liefern.

Zusätzlich nehmen auch die Cholin-PET-CT und, wahrscheinlich noch besser, die PSMA-PET-CT eine bedeutende Rolle im Tumor-Staging und in der Response-Evaluierung ein.

■ Technik der multiparametrischen MRT

In der Hochfeld-MRT mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und der möglichen Signalverstärkung durch eine Endorektalspule, die bei den neueren Gerätetypen jedoch nicht mehr zwingend notwendig ist, können wir mit einem moderaten Zeitaufwand von 20–30 Minuten Untersuchungszeit multiparametrische Informationen sammeln [1]:

- Über die Struktur (T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen; T2w; Abb. 1)
- Über die Gewebepfusion (Kontrastmittel-dynamische Gradienten-Echo-Sequenzen; DCE; Abb. 1)
- Über die Zelldichte (Diffusions-gewichtete EPI-Sequenzen; DWI; Abb. 1)

■ Technik des multiparametrischen TRUS

Der TRUS wird weltweit, zumeist auf Basis der Informationen im Grauwertbild (B-Mode), zur Volumetrie und auch zur Durchführung der TRUS-geführten systematischen Gewebeentnahme eingesetzt. Dabei hat der TRUS einiges

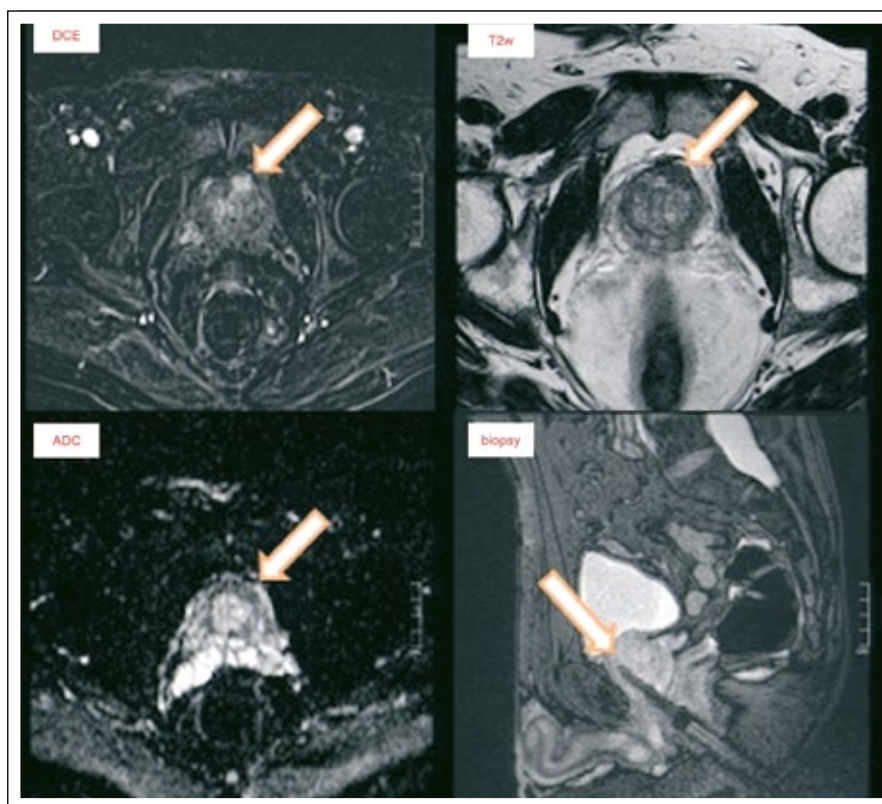


Abbildung 1: Npl. prostatae im Stadium cT2; Gleason-Score 3+3; PSA < 10. Darstellung des Tumors anterior links (Pfeil) in der strukturellen Bildgebung (T2w; oben rechts) sowie im funktionellen Bildmapping mit Darstellung der lokal erhöhten Zelldichte (DWI/ADC; unten links) und der lokal gesteigerten Gewebepfusion (DCE; oben links). Erfolgreiche Stanzbiopsie aus der anterior lokalisierten suspekten Zone (unten rechts; Darstellung in sagittaler Ebene). © L. Pallwein-Prettner, F. Aigner.



Abbildung 2: Anterior lokalisiertes Npl. prostatae im Grauwertbild (mittleres Bild). In der Echtzeit-Bildfusion zeigt sich das Tumoreal an derselben Stelle in der T2-gewichteten MRT (linkes Bild). Im Elastogramm (rechtes Bild) zeigt sich die fokale Verhärtung durch den Tumor und die Lage der Biopsienadel (Stern). © L. Pallwein-Prettner, F. Aigner.

mehr zu bieten. So hat der hochauflösende multiparametrische TRUS in vielen Publikationen überzeugende Resultate geliefert, da er Informationen bietet über [2]:

- die Struktur (Grauwertbild; eventuell mit Texturanalyse auf Basis neuronaler Netzwerke; Beispiel: Histo-Scanning™) [3],
- die Gewebepfusion (Kontrastmittel-unterstützte Sonographie im Echtzeit-Modus) [2] und

- die Gewebeelastizität und somit auch über die Zelldichte (Sono-Elastographie im Echtzeit-Modus; Abb. 2) [2].

Der multiparametrische TRUS und die multiparametrische MRT ermöglichen einerseits eine signifikante Steigerung der Tumordetektionsrate und andererseits können wir auch Informationen über die biologische Aktivität bzw. Aggressivität von Tumorgewebe gewinnen, wobei das Ziel sein muss, die Bild-

gebung des Prostatakarzinoms als so genannten Tumorbiomarker zu etablieren [4].

■ Indikationen der Bildgebung des Prostatakarzinoms

a. Bildgebung der Prostata im Rahmen des Screenings [5]

Wegen der dünnen Datenlage und des hohen technischen/finanziellen Aufwands der modernen Bildgebung wird die Wertigkeit im Screening immer noch kontrovers diskutiert und von den urologischen Fachgesellschaften werden derzeit keine zweifelsfreien Empfehlungen zur Verwendung der Bildgebung bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms abgegeben.

b. Bildgebung der Prostata zur Planung und Durchführung der Biopsie

Detektion: Hier kommt in der multiparametrischen MRT die PIRADS-2.0-Klassifikation zur Anwendung (Abb. 1). Sie bietet einerseits eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung für das Vorliegen eines Karzinoms und hilft bei der Indikation zur Re-Biopsie. Andererseits wird mittels eines standardisierten zonalen Modells der Prostata die Lokalisation dieser Läsionen erleichtert.

Assessment: In einem Konsensus-Meeting zwischen ÖGU und ÖRG wurde folgende Richtlinie vorgeschlagen:

- Primärbioptie: Die TRUS-geführte systematische (randomisierte) Biopsie ist hier weiterhin die Standardmethode.
- Wiederholungsbioptie: Der Einsatz der multiparametrischen Bildgebung zur Planung der Re-Biopsie wird von den urologischen Gesellschaften empfohlen. So können mit der gezielten Methode auch Areale der Prostata biotisch erreicht werden, die außerhalb der üblichen Nadelpfade der systematischen Biopsie liegen. Die gezielten Biopsieprotokolle können folgendermaßen durchgeführt werden:
 - MRT-gesteuert auf Basis der MR-Daten (Stichwort: „In-bore“-Biopsie; Abb. 1) [6]
 - TRUS-gesteuert mittels einer kognitiven Bildfusion von TRUS- und MRT-Daten

- TRUS-gesteuert mittels einer technischen Bildfusion von TRUS- und MRT-Daten (Abb. 2) [7]
- TRUS-gesteuert ausschließlich auf Basis der Daten der multiparametrischen Sonographie

c. Bildgebung der Prostata zum präoperativen Staging (Risikostratifizierung) [8]

Im Rahmen der Risiko-Klassifizierungssysteme (z. B. nach d'Amico) werden die Ergebnisse der MRT und zunehmend der Cholin/PSMA-PET-CT zwar berücksichtigt, es werden aber nur strukturelle Informationen im Rahmen des klinischen TNM-Stagings über die Tumorausdehnung und den lokoregionären Lymphknotenbefall bzw. die Metastasierung einbezogen und die durchaus interessanten funktionellen Parameter über die biologische Aktivität des Prostatakarzinoms finden derzeit keinerlei Berücksichtigung. Es bleibt somit spannend zu beobachten, ob sich die Informationen über die Gewebepfusion, Zelldichte und den Metabolismus einen Platz als Tumorbiomarker in der Risikostratifizierung sichern können, natürlich auch im Zusammenhang mit der fortschreitenden Entwicklung der molekularen Bildgebung (Stichwort: PET-MRT).

d. Bildgebung der Prostata im Rahmen der Beobachtungsstrategie [9]

Active Surveillance: Im Zeitalter der Überdiagnose wird beim Low-risk-PCA (Gleason-Score 6 oder weniger) und vor allem beim älteren Mann zunehmend eine abwartende Behandlungsstrategie (Active Surveillance) angewendet. Der Bildgebung kommt dabei bei der Planung einer notwendigen Re-Biopsie durchaus eine Bedeutung zu.

Watchful Waiting: Betrifft Prostatakrebs-positive Männer über 70 Jahre bzw. mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von unter 10 Jahren, hierbei beschränkt sich die Wertigkeit der Bildgebung auf das lokale bzw. palliative Komplikationsmanagement.

e. Bildgebung der Prostata im Follow-up zur Evaluierung des Therapieresponses (RECIST) [10]

Nebst Beobachtung der biochemischen Parameter (z. B. PSA-Anstieg) werden die MRT und die Cholin/PSMA-PET-

CT zunehmend für die Therapieresponse-Evaluierung und zur Rezidivdiagnostik nach radikaler Prostatektomie eingesetzt. Dabei zeigt die MRT Vorteile in der Lokalbeurteilung der Prostata-Loge und die Cholin/PSMA-PET-CT in der Diagnostik von metastatischen Knochen- und Lymphknotenerkrankungen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend sei festgestellt, dass sich in vielen intra- und extramuralen radiologischen und urologischen Einheiten die Performance der Prostatabildgebung im klinischen Alltag deutlich verbessert hat. Eine weiterführende Standardisierung der Bildgebung der Prostata ist notwendig. Auch die aufkommenden fokalen Therapiestrategien des Prostatakarzinoms (Stichwort: fokale ablative Verfahren) werden die Anforderungen an die Prostatabildgebung weiter steigern.

Literatur:

1. Scheenen TW, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer management: current status and future perspectives. *Invest Radiol* 2015; 50: 594–600.
2. Schlenker B, Clevert DA, Salomon G. [Sonographic imaging of the prostate]. *Urologe A* 2014; 53: 1052–60.
3. Schiffmann J, Manka L, Boehm K, et al. Controversial evidence for the use of HistoScanning™ in the detection of prostate cancer. *World J Urol* 2015; 33: 1993–9.
4. Vargas HA, Hötker AM, Goldman DA, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2016; 26: 1606–12.
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2016 [Epub ahead of print].
6. Polanec SH, Helbig TH, Margreiter M, et al. Magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy: institutional analysis and systematic review. *Rof* 2014; 186: 501–7.
7. Klein EA. Prostate cancer: MR-TRUS fusion biopsy-defining a new standard. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 253–4.
8. Vos EK, Kobus T, Litjens GJ, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for discriminating low-grade from high-grade prostate cancer. *Invest Radiol* 2015; 50: 490–7.
9. Walton Diaz A, Shakir NA, George AK, et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol* 2015; 33: 202.e1–7.
10. Valli R, Loidl W, Pirich C, et al. Imaging of prostate cancer with PET/CT using (18)F-Fluorocholine. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 5: 96–108.

Korrespondenzadresse:

Doz. Dr. Leo Pallwein-Prettner
Institut für Diagnostische & Interventionelle Radiologie
Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern Linz
A-4010 Linz, Seilerstätte 4
E-Mail: leo.pallwein-prettner@bhs.at

Sentinel-Lymphknoten in der Urologie

C. Brössner

Das Konzept des Wächterlymphknotens basiert auf der Hypothese, dass ein primär lymphogen metastasierender Tumor zunächst zum ersten (Sentinel-) Lymphknoten im Abstromgebiet drainiert.

Die Sentinel-Lymphadenektomie ist beim Penis- und beim Prostatakarzinom seit mehreren Jahren in den Leitlinien der EAU verankert. Sie wird beim Peniskarzinom ausschließlich bei nichtpalpablen Lymphknoten (LK) als zuverlässige und sichere Technik beschrieben. Bei den weiteren urologischen Karzinomen wie dem Hoden-, dem Nieren- und dem Urothelkarzinom (sowohl unterer als auch oberer Harntrakt) findet man in den Leitlinien keine Stellungnahme bzw. Empfehlung. Die entsprechende Literatur zu diesen letztgenannten Entitäten ist überschaubar und es fehlen qualitativ hochwertige prospektive Studien mit entsprechender Fallzahl.

Aus diesem Grunde möchte ich diesen Artikel auf das Penis- und Prostatakarzinom fokussieren.

■ Prinzipielle Überlegungen zur Sentinel-Lymphadenektomie

Vorteile

1. Bei der Entfernung nur weniger Sentinel-Lymphknoten (LK) kann man die Morbidität einer Standard- oder „extended“ Lymphadenektomie (LA) senken bei gleichzeitig möglichem kurativem Ansatz. Hat der befallene Sentinel-LK nämlich nur wenige Tumorzellen, kann davon ausgegangen werden, dass weiter hinten liegende LK nicht befallen sind. Zusätzlich wird der entnommene Sentinel-Lymphknoten vom Pathologen in wesentlich genauerer Art und Weise aufgearbeitet. Es stehen uns somit 3 histologische Qualitäten zur Verfügung:
 - a. Intraoperativer Gefrierschnitt
 - b. Standard-Paraffinschnitt
 - c. Immunhisto des Sentinel-LK

Tabelle 1: Histologische Kategorien der Lymphknoten-Befunde.

- pN0(i+) isolierte Tumorzellen: nicht > 0,2 mm
- pN1mi Mikrometastase: < 0,2 cm und > 0,2 mm
- pN1: Makrometastasen

D. h. weil wir dem Pathologen die Information des Sentinel-Lymphknotens geben, kann dieser wesentlich aufwendiger und genauer aufgearbeitet werden (Immunhisto!), verglichen mit dem gesamten Lymphknotenpaket einer Standard- oder „extended“ LA. Dabei werden im Vergleich zur Standardaufarbeitung wesentlich mehr Schnitte durch den Lymphknoten gemacht. Die Immunhistologie ist eine genaue Technik und es gelingt damit auch, Mikrometastasen und solitäre Tumorzellen nachzuweisen (Tab. 1). Dies bedeutet eine signifikante Qualitätsverbesserung gegenüber der Standard-Lymphgewebeaufarbeitung mit HE-Färbung.

2. Weiters kann man während des Eingriffs einen Gefrierschnitt anfordern, der einem intraoperativ weitere Entscheidungsmöglichkeiten erlaubt, wie z. B. eine „extended“ LA anzuschließen.

Nachteile

1. Die Problematik der Sentinel-Lymphadenektomie liegt in der möglichen Obstruktion des Lymphabflusses durch eine signifikante Anzahl von Tumorzellen und die dadurch möglicherweise bedingte Blockade und/oder Umleitung des Tracers! Das heißt, dass bei massivem Tumorbefall der Lymphknoten die Sentinel-LA nicht aussagekräftig ist (befallene Lymphknoten sind so mit Tumorzellen verstopft, dass keine entsprechende Bildgebung erfolgt).
2. Die Sentinel-Lymphadenektomie bedeutet einen zusätzlichen Aufwand.

Für die Sentinel-Untersuchung werden verschiedenen Tracer verwendet, wie z. B. Technetium-Nanokolloid, „Indocyanine green“- (ICG) ^{99m}Tc-NanoColl

(visuelle Sichtbarmachung), Patentblau, magnetische Eisenoxidpartikel.

■ A. Das Peniskarzinom

Die EAU-Leitlinien empfehlen beim Peniskarzinom **nur bei nicht tastbaren Lymphknoten die Sentinel-Lymphadenektomie!** Kausal dürfte wohl die oben unter dem Kapitel „Nachteile“ angeführte Verstopfung bei massiver Tumormast der Sentinel-LK sein.

„Low-risk“-Tumoren (TIS, TaG1–2 und T1G1) haben ein sehr geringes Risiko, in die LK zu streuen, und deshalb wird nur eine Surveillance empfohlen.

Bei Intermediär-Risiko-Patienten (T1G2) sind Lymphknoten in bis zu 25 % der Fälle mitbeteiligt und eine Sentinel-LA kann empfohlen werden.

Eine Lymphknotenbeteiligung beim T1G3-Tumor liegt in bis zu 40 % der Fälle vor und damit wird eine Sentinel-LA empfohlen.

Als Nicht-Sentinel-Alternative kann eine modifizierte inguinale LA durchgeführt werden.

Injektionstechnik

Am Vortag der geplanten Operation wird intradermal in das Gebiet um den Tumor in Lokalanästhesie ^{99m}Technetium-markiertes Technetium injiziert. Frühestens 1 h später erfolgt die Anfertigung von Lymphabflussszintigraphien. Zusätzlich wird eine SPECT („single photon emission computed tomography“) der Becken- und Leistenregion empfohlen. Unmittelbar vor OP-Beginn kann darüber hinaus Patentblau in die Tumorregion injiziert werden.

Die Detektion des Sentinel-LK erfolgt in weiterer Folge visuell über die Blaufärbung und zusätzlich über Aktivitätsmessung mit einer Gammakamera.

Die Langzeitergebnisse laut Literatur [1] mit einer medianen Nachbehandlungszeit von 52 Monaten bei 37 Patienten waren sehr zuverlässig (nur 1 Rezidiv).

■ B. Das Prostatakarzinom

Die EAU-Guidelines stratifizieren die Sentinel-Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie (RPE) derzeit noch als experimentell, weil Daten von großen Multicenterstudien fehlen.

Limitationen sind vorhergehende Operationen wie TUR-P oder SPE, sehr große Tumorumfänge oder ausgeprägte Entzündungen, die das Abfließen des Tracers aus der Prostata in die Lymphbahnen behindern.

Hautmann et al. haben einen Literaturvergleich bezüglich der Sentinel-Lymphadenektomie im Rahmen der RPE durchgeführt [2]. Generell gilt, dass beim „Low-risk“-Prostatakarzinom auf eine LA verzichtet werden kann, beim „Intermediate“- und „High-risk“-Prostatakarzinom jedoch bei genauer Technik hohe Prozentsätze an positiven LK gefunden werden. Falls sich intraoperativ der Sentinel-LK als negativ erweist, kann auf eine „extended“ LA verzichtet und somit die Morbidität gesenkt werden.

Die Injektionstechnik

Am Vortag der geplanten Operation wird der Tracer ultraschallgezielt in die Prostata eingebracht, einige Stunden später erfolgt die Anfertigung von Lymphab-

flussszintigraphien. Zusätzlich wird eine SPECT („single photon emission computed tomography“) empfohlen.

Am nächsten Tag erfolgt intraoperativ die Detektion des Sentinel-LK über Aktivitätsmessung mit einer Gammakamera (im Fall von Technetium als Tracer). Entsprechende Geräte sind sowohl für offenchirurgische als auch für endoskopische OP-Techniken verfügbar. Ist der Sentinel-LK im Schnellschnitt positiv, sollte eine extended LA angeschlossen werden.

Wo genau in die Prostata der Tracer appliziert wird, ist jedoch nicht standardisiert. Unterschiedliche Autoren injizieren den Tracer in mehreren Depots (2–6 Depots an unterschiedlichen Stellen, zumeist in die periphere Zone) in die Prostata. In meiner eigenen Serie konnte ich ein besonders gutes Signal beobachten, wenn der Tracer in die Schicht exakt zwischen peripherer und transistionaler Zone eingebracht wurde.

Mögliche Entwicklungsfelder bieten neue technische Entwicklungen, wie z. B. das 3-Tesla-Prostata-MR, mit dessen Hilfe der Tumor in der Prostata visualisiert und damit der Tracer direkt in oder um den Tumor eingebracht werden kann.

■ Schlussfolgerung

Die Sentinel-LA ist beim Peniskarzinom mit nicht-palpablen Lymphknoten fest in den Leitlinien der EAU verankert. Weiters ist sie eine zuverlässige Methode, um beim „Intermediate“- und „High-risk“-Prostatakarzinom die Entdeckung positiver LK zu optimieren und ein exaktes Staging zu generieren. Die hohe Zuverlässigkeit, die reduzierte Morbidität sowie der mögliche kurative Ansatz rechtfertigen den höheren technischen Aufwand. Mögliche Fehlerquellen sind Veränderungen des Tracerflusses durch stark tumordurchsetzte Lymphknoten.

Literatur:

1. Naumann CM, Bothe K, Munk-Hartig AK, et al. Langzeitergebnisse der Sentinel-Lymphknotendiagnostik beim Peniskarzinom. Dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei nicht-palpablen Leistenlymphknoten. *Urologe A* 2016; 55: 641–4.
2. Hautmann S, Beitz S, Naumann M, et al. Die extended Sentinel-Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie: Untersuchungen im Kieler Risikokollektiv. *Urologe A* 2008; 47: 299–303.

Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Doz. Dr. Clemens Brössner
Abteilung für Urologie
Krankenhaus Göttlicher Heiland
A-1170 Wien, Dornbacher Straße 20–28
E-Mail: clemens.broessner@khgh.at*

Virtuelle Realität in Anatomie und Diagnostik

F. A. Fellner

■ Einleitung

In der Radiologie werden zur Nachverarbeitung von radiologischen Untersuchungen, wie CT- und MR-Datensätzen, verschiedene Postprocessing-Methoden eingesetzt: multiplanare Reformationen (MPR), Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) und „Volume Rendering“ (VR).

Die erste Implementierung einer Volume-Rendering-Technik kam aus einer Forschung, die in der Mayo Clinic in den 1970er-Jahren betrieben wurde [1]. Etwa 15 Jahre später führten Fortschritte in der Computer-Hardware und die Integration neuer Datenbearbeitungstechniken zu Entwicklungen von Volume Rendering an der University of North Carolina [2] und bei Pixar in Kalifornien [3]. Pixar ging ursprünglich aus einer Gruppe von Computergraphik-Spezialisten von LucasFilms hervor [4]. Die Arbeit bei Pixar führte zu einer Kooperation mit der CT-Forschungsgruppe am Johns Hopkins Hospital [4, 5]. Volume Rendering ist heute eine etablierte 3D-Nachverarbeitungs-Technik für 3D-CT- und -MR-Datensätze.

Mit „Cinematic Rendering“ wurde nun eine Software entwickelt, die fotorealistische Darstellungen des menschlichen Körpers aus CT- und MR-Datensätzen ermöglicht, wie sie mit den bisher verfügbaren Nachbearbeitungsmethoden nicht in der Form möglich sind. Nachdem diese Technik durch die Qualität von Computeranimations-Programmen inspiriert wurde, wie sie in der Unterhaltungsindustrie verwendet werden, wurde diese „Cinematic Rendering“ genannt.

■ Methode

Traditionelle Volume-Rendering-Techniken verwenden vordefinierte Farb-, Trübungs- und Helligkeitswerte, ausgehend von einer künstlichen Lichtquelle. Das Cinematic Rendering simuliert physikalisch die Ausbreitung des natürlichen Lichts, wobei ein hoher Dynamikumfang erzeugt wird. Dafür wird ein

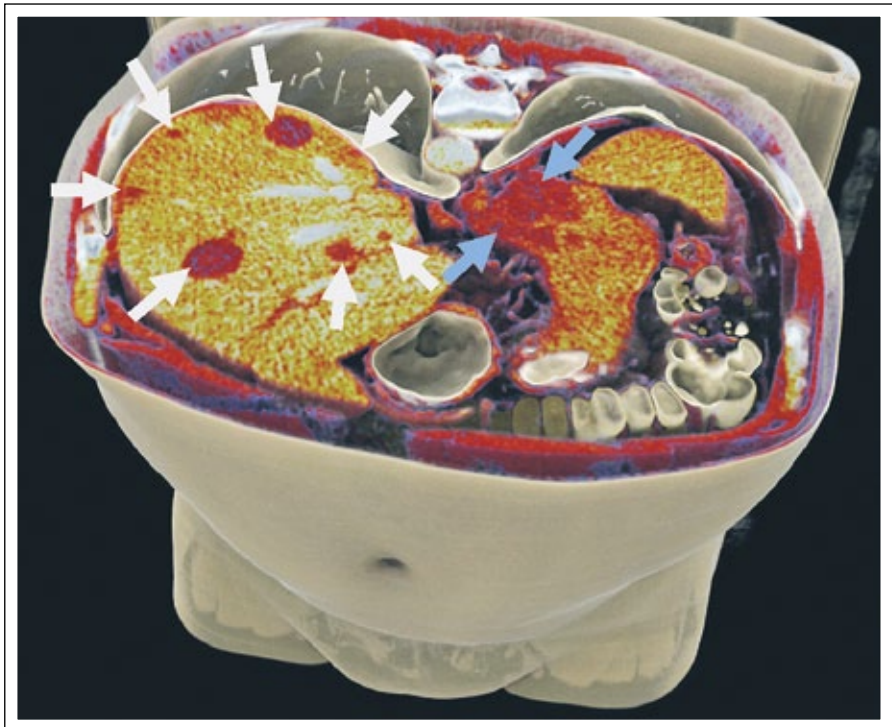


Abbildung 1: Cinematic Rendering einer Ganzkörper-CT-Untersuchung bei einem Patienten mit einem malignen Tumor des Magenantrums (blaue Pfeile) und multiplen Lebermetastasen (weiße Pfeile).

sphärisches Kugelpanorama aufgenommen. Diese und weitere Techniken kommen auch in der Kino-Industrie zur Anwendung. Von daher der Name „Cinematic Rendering“.

■ Diskussion

Cinematic Rendering ermöglicht einen Sprung in der Qualität der dreidimensionalen Darstellung von CT- und MR-Datensätzen. Durch die wesentlich naturgetreuere Simulation der Lichtwege [6] können damit fotorealistische Bilder erzeugt werden, wie sie bisher durch konventionelle Volume-Rendering-Techniken in dieser Form nicht möglich waren.

Bereits jetzt ist absehbar, dass diese neue Technik mit ihrer schon sehr realistischen Darstellung der Anatomie des Menschen zu einer neuen Qualität in der „virtuellen Anatomie“ führen wird [7]. Bereits seit mehreren Jahren wird Anatomie (zusätzlich zur konventionellen Lehre an Leichen) auch unter Zuhilfenahme radiologischer Bilder (Röntgen, Angiographie, vor allem aber CT und MR) neben dem Einsatz von Com-

puter-Animationsprogrammen für die menschliche Anatomie, wie sie schon kommerziell verfügbar sind, gelehrt. Zur Differenzierung von der „klassischen“ Anatomielehre an Leichen wird diese als „virtuelle Anatomie“ bezeichnet.

Inwieweit sich neue Möglichkeiten hinsichtlich Anwendungen in der Medizin ergeben, muss in den nächsten Jahren wissenschaftlich untersucht werden. Plausibel erscheinen Anwendungen im Bereich der muskuloskelettalen Chirurgie (Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Unfallchirurgie und Orthopädie) zur dreidimensionalen präoperativen Analyse von Frakturen und Fehlstellungen. Aber auch für andere chirurgische Disziplinen (Gefäßchirurgie, Abdominalchirurgie) könnte diese neue Form der dreidimensionalen Visualisierung medizinischer Bilddaten aus CT- und MR-Tomographie interessant sein (Abb. 1) [7].

Als mögliche Anwendung in den Gebieten Urologie und Gynäkologie kommt eventuell die Darstellung der Topogra-



Abbildung 2: Stereoskopische Darstellung der Anatomie aus einem CT-Datensatz im „Deep Space“ des Ars Electronica Centers auf einer Projektionsfläche von 16 × 9 m.

phie im Rahmen des Zugangsweges in Betracht.

■ Weitere Entwicklungen

Mittlerweile wurde das Cinematic Rendering stereoskopiefähig im „Deep Space“ des Ars Electronica Centers in Linz implementiert. Damit können dort CT- und MR-Datensätze dreidimensional auf einer Projektionsfläche von 16 × 9 m dargestellt werden (Abb. 2). Mit aktiven 3D-Shutter-Brillen erhalten so die Zuschauer einen realistischen dreidimensionalen Eindruck dieser Körperwelten. Im Wintersemester 2016/17

werden hier erstmals die Anatomievorlesungen für Studierende der Gesundheitsberufe durchgeführt.

Weiterhin wurde als neuer Hintergrund im „Cinematic Rendering“ ein OP-Kugelpanorama integriert, sodass man die CT- und MR-Datensätze von Patienten in einem realen OP-Ambiente betrachten kann.

■ Zusammenfassung

„Cinematic Rendering“ ist eine neue Technik für die dreidimensionale Darstellung von radiologischen Untersu-

chungsdaten, wie sie mit CT und MR gewonnen werden. Mit diesem neuen Verfahren ist es nun möglich, sehr fotorealistische Darstellungen aus CT- und MR-Schnittbilduntersuchungen zu erzeugen, was bisher mit keiner der etablierten Nachverarbeitungstechniken auch nur annähernd möglich war. Diese hat damit das Potenzial, eine neue Ära in der Visualisierung medizinischer Bilddaten aus Schnittbildverfahren einzuleiten.

Literatur:

1. Calhoun PS, Kuszyk BS, Heath DG, et al. Three-dimensional volume rendering of spiral CT data: theory and method. *Radiographics* 1999; 19: 745–64.
2. Levoy M. Display of surfaces from volume data. *IEEE Comput Graph Applicat* 1988; 8: 29–37.
3. Drebin RA, Carpenter L, Hanrahan P. Volume rendering. *Comput Graph* 1988; 22: 65–74.
4. Fishman EK, Drebin B, Magid D, et al. Volumetric rendering techniques: applications for three-dimensional imaging of the hip. *Radiology* 1987; 163: 733–8.
5. Catmull E, Fishman EK, Horton KM, et al. From Toy Story to CT scans: lessons from Pixar for radiology. *J Am Coll Radiol* 2015; 12: 978–9.
6. Wilke T. Jäger des virtuellen Lichts. *Bild der Wissenschaft* 2016; 7: 10–8.
7. Fellner FA. Introducing Cinematic Rendering: A novel technique for post-processing medical imaging data. *J Biomed Sci Eng* 2016; 9: 170–5.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz A. Fellner
Zentrales Radiologie Institut
Kepler Universitätsklinikum GmbH
Med Campus III
A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9
E-Mail: franz.fellner@akh.linz.at

Blasenfunktionsstörungen im Alter

M. Rom

■ Zusammenfassung

Die Blasenfunktionsstörungen im Alter betreffen sowohl die Harnspeicherung (Harninkontinenz) als auch die Blasenentleerung (Restharn). Aufgrund ihrer multifaktoriellen Genese mit physiologischen Altersveränderungen, Morbidität, Multimedikation und zunehmender Funktionseinschränkung (Mobilität, Kognition) kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Prävalenz im Alter bei Frau und Mann. Bezüglich des Spektrums der unterschiedlichen Erkrankungen unterscheidet sich der urologische Symptomenkomplex bei älteren von jenem jüngerer Patienten. Dies muss bei der Abklärung und Therapie berücksichtigt werden. Insbesondere ist auch darauf zu achten, dass invasivere Diagnostik und vor allem Therapie immer nur im Hinblick auf den spezifischen Benefit für die Patienten durchgeführt werden sollten. Gleichzeitig darf jedoch eine entsprechende Abklärung und Behandlung bei entsprechender Indikation aufgrund eines höheren Alters nicht vorenthalten werden.

■ Einleitung

In einer Gesellschaft, welche insgesamt immer älter wird, wo gleichzeitig die Lebenserwartung stetig steigt und viele Menschen noch im hohen Alter einen aktiven Lebensstil führen können und wollen, sollten die Abklärung und die Behandlung der Blasenentleerungsstörungen einen besonderen Stellenwert einnehmen und als eigenständige Entität gelten. Die üblichen Schemata, welche auf jüngere Patienten angewendet werden, können nicht unmittelbar zur Betreuung älterer Patienten übernommen werden. In dieser Arbeit werden die besonderen Eigenschaften von funktionellen urologischen Krankheitsbildern im Alter, gemeinsam mit der dazugehörigen Diagnostik und Therapie, erörtert.

■ Blasenfunktionsstörungen im Alter

Die Prävalenz und die Inzidenz von Blasenfunktionsstörungen im Alter sind ab-

hängig vom definierten Krankheitsbild und von der Altersgruppe der untersuchten Bevölkerung. So geben 22–34 % der Frauen über 45 Jahre an, schon seit Jahren an einer Harninkontinenz zu leiden [1]. Davon fühlen sich aber nur ca. 10 % in ihrer Lebensqualität eingeschränkt.

Die Häufigkeit der Blasenfunktionsstörungen nimmt mit dem Alter zu. Im zunehmenden Alter sind beide Geschlechter gleichermaßen im Ausmaß von 30 % betroffen [2]. Diese Rate steigt bei Altenheimbewohnern auf 40 % und in Pflegeheimen auf über 65 % an. Eine in Deutschland bundesweit durchgeführte Befragung von 1700 Urologen ergab, dass 50 % der inkontinenten Männer und 30 % der inkontinenten Frauen mit einer Dauerableitung (DK, SPDK) versorgt sind [3]. 30 % der Patienten über 80 Jahre leiden unter einer Kombination aus Detrusorhyperaktivität (Inkontinenz) und Hypokontraktilität (Blasenentleerungsstörung) [4]. Die Folgen dieser Blasenfunktionsstörungen beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität älterer Menschen, sondern führen auch durch die demographischen Veränderungen mit immer höherer Lebenserwartung zu weitreichenden medizinischen, sozioökonomischen und psychosozialen Auswirkungen.

Bei der speziellen Diagnostik von Blasenentleerungsstörungen wird ähnlich vorgegangen wie auch bei jüngeren Patienten. Neben Anamnese und Status (inklusive neurologischem und urogynäkologischem Status) muss zu Beginn immer die so genannte nicht-invasive Urodynamik, bestehend aus Miktionsstagebuch, Restharmessung und ggf. Uroflowmetrie, erfolgen. Eine weitere invasive Abklärung (Druck-Fluss-Studie, Miktionszystourethrogramm) ist nur in bestimmten Fällen indiziert und sollte vor allem bei älteren Patienten im Hinblick auf Patientenbenefit und therapeutische Konsequenzen streng indiziert werden.

Bei der Therapie ist es häufig von großer Wichtigkeit, für die Blasenentleerungsstörung ursächliche Faktoren zu

beeinflussen/verändern. Dies betrifft bei älteren Patienten vor allem die adäquate Anpassung der Umgebung. Man nennt dies die Bereitstellung eines kontinenzfreundlichen Umfeldes. Damit ist die problemlose Erreichbarkeit von sanitären Anlagen genauso wie personelle Hilfe durch Angehörige, Pflegepersonal oder Ärzte gemeint. In größerem Ausmaß als bei jüngeren Patienten kann hier häufig eine deutliche Verbesserung der Situation erzielt werden. Mit medikamentöser oder gar invasiver und auch operativer Therapie muss eher restriktiv umgegangen werden, sie dürfen im Bedarfsfall allerdings natürlich nicht vorenthalten werden.

Bei älteren Patienten mit symptomatischer Restharnbildung sollte so lange wie möglich auf eine Dauerkatheterversorgung zugunsten des intermittierenden Katheterismus (selbst oder durch Dritte) verzichtet werden. Bei fehlender Restharnbildung ist die Dauerkatheterversorgung als Inkontinenztherapie kontraindiziert.

Literatur:

1. Maggi S, Minicuci N, Langlois J, et al. Prevalence rate of urinary incontinence in community-dwelling elderly individuals: the Veneto study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M14–8.
2. Temmel C, Haidinger G, Schmidbauer J, et al. Urinary incontinence in both sexes: prevalence rates and impact on quality of life and sexual life. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 259–71.
3. Von Rundstedt FC, Roth S, Degener S, et al. Erratum zu: Bundesweite Umfrage zur Katheterversorgung in Deutschland. *Urologe* 2015; 54: 503.
4. Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized and common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA* 1987; 257: 3076–81.

Korrespondenzadresse:

Dr. Maximilian Rom
Urologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing
A-1130 Wien, Wolkersbergerstraße 1,
Pavillon 2a
E-Mail: maximilian.rom@wienkav.at

LUTS bei Patienten mit zerebralen Erkrankungen – was der Urologe wissen sollte

H. Madersbacher

Die Funktionstüchtigkeit jener Areale im Gehirn, die Detrusor und Sphinkter regulieren, sowie eine intakte Signalübermittlung – zerebral, spinal und peripher – sind Voraussetzung, dass wir unsere Harnblase willkürlich, am geeigneten Ort, zur geeigneten Zeit, zügig und restharnfrei entleeren und zwischen den Miktionen kontinent bleiben. fMRI und PET-Scan haben unsere Erkenntnis über die Topographie und die Funktionen jener Areale, die im Gehirn für die Blasensteuerung verantwortlich sind, wesentlich verbessert.

■ Demenzielle Erkrankungen

Das Auftreten urologischer Beschwerden zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf verschiedener Demenzformen, die unterschiedliche Pathophysiologie und der mögliche negative Einfluss von Medikamenten gegen Demenz auf die Harnblase bieten Möglichkeiten zu einer aktiven Behandlung der Harninkontinenz auch bei demenziellen Erkrankungen.

Die Abklärung der Harninkontinenz soll auch bei Dementen nach den allgemeinen Richtlinien erfolgen. Zur Basisabklärung gehören die gezielte Anamnese, ggf. über die betreuenden Personen, eine klinische Untersuchung inkl. Beurteilung, ob der Betroffene den analen Sphinkter willkürlich kontrahieren kann (wichtig für die Beurteilung, ob ein Miktionstraining sinnvoll ist), die Harnuntersuchung (Ausschluss eines Harnwegsinfektes), die Restharnevaluierung und das Erstellen eines Miktions- bzw. Einnässprotokolls, soweit möglich.

Bei der **Alzheimer-Demenz** tritt die Harninkontinenz eher spät im Laufe der Erkrankung auf. Deshalb besteht im Frühstadium die Chance, durch präventive Maßnahmen das Auftreten von Harninkontinenz zumindest zu verzögern. Den Angehörigen obliegt es, die Betroffenen immer wieder zum regelmäßigen Toilettengang bzw. zur Mik-

tion aufzufordern, bevor es zu unfreiwilligem Harnabgang kommt. Wird diese Maßnahme zur Gewohnheit, so wird sie auch bei Verschlechterung der Kognition durchgeführt werden können. Im Spätstadium der Erkrankung besteht das Management der Harninkontinenz in der Versorgung mit geeigneten Inkontinenzhilfsmitteln.

Bei der **Levy-Body-Demenz** kommt es schon früh im Krankheitsverlauf zu einer Detrusorüberaktivität und klinisch zur überaktiven Blase mit Dranginkontinenz. Diese Tatsache wird auch zur Differenzialdiagnose zwischen Levy-Body-, Alzheimer- und Parkinson-Demenz benutzt. Das frühe Auftreten einer Detrusorüberaktivität spricht für eine Levy-Body-Demenz [1]. Im Gegensatz zur Alzheimer-Demenz spielen daher Antimuskarinika bei der Levy-Body-Demenz (ebenso wie bei der vaskulären Demenz) eine größere Rolle. Mitunter können die urologischen Symptome vor relevanten neurologischen Symptomen auftreten. Trotzdem sollte man auch bei diesen Patienten nach Komorbiditäten als mögliche (Mit-) Ursache der urologischen Symptomatik suchen. Ein begleitendes Toilettentraining führt zu einer Verstärkung der selbst induzierten Miktion und so zu einer Reduktion der Inkontinenzepisoden.

Unter dem Begriff der **subkortikalen vaskulären Demenz (M. Binswanger)** werden ätiologisch sehr unterschiedliche Demenzformen zusammengefasst. Die vaskuläre Demenz ist das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Erkrankung, die Infarkte sind eher klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung. Die Hirnrinde bleibt gewöhnlich intakt. Die Entwicklung des Krankheitsbildes ist langsam progredient, ähnlich wie bei der Alzheimer-Krankheit, mitunter können auch beide Krankheiten gemeinsam auftreten. Für das Krankheitsbild sprechen fokale neurologische Symptome, eine Gangstörung und eine Harninkontinenz durch zerebrale Enthemmung des Miktions-

reflexes. Da bei vaskulären Demenzformen ein cholinerges Defizit vorliegt, ist aus neurologischer Sicht die Behandlung mit Cholinesterasehemmern sinnvoll. Inwieweit dadurch die Inkontinenz positiv beeinflusst werden kann, wird in der Literatur nicht erwähnt.

Beim **idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS)** handelt es sich um eine komplexe, viele Systeme miteinbeziehende, degenerative Erkrankung. Hyposmie, Schlafstörung und Obstipation gelten als frühe, nichtmotorische Symptome des IPS.

Die Prävalenz von Blasenfunktionsstörung bei IPS schwankt zwischen 27 % und bis zu 90 %. Diese Unterschiede resultieren aus nicht-identen Untersuchungsmethoden, weiters aus der Tatsache, dass Dauer und Schwere der Erkrankung nicht berücksichtigt wurden und dass in manchen Studien auch atypische Parkinsonsyndrome inkludiert waren. Uchiyama et al. (2011) zeigten, dass subklinische Symptome, die auf gezieltes Befragen angegeben werden, bereits im Frühstadium der Parkinsonerkrankung vorhanden sind, dass aber klinisch relevante Symptome später auftreten und mit der Schwere und damit auch der Dauer des IPS korrelieren [2].

Die Harnspeichersymptome überwiegen, 63 % klagen über Nykturie, 28 % über erhöhte Miktionsfrequenz untermittags, 19 % über imperativen Drang und 6 % über Dranginkontinenz. Seltenere sind Entleerungssymptome. Als Ursache für eine erschwerte Blasenentleerung ist u. a. auch eine funktionelle Obstruktion infolge Bradykinesie des Sphinkters möglich.

Therapeutisch gilt es zunächst, ein klares Bild über die Blasenentleerungsstörung zu erhalten, in erster Linie durch „nicht-invasive“ Urodynamik (Blasenentleerungsprotokoll, Harnflussmessung bzw. Miktionsbeobachtung und Restharnkontrolle). Zu klären ist, ob und inwieweit die Symptome neurogen

oder durch eine urologische Komorbidität mitbedingt sind. Auch die Parkinson-Medikation ist zu beachten, wenn gleich heute Medikamente mit deutlich antimuskarinerger Nebenwirkung kaum mehr gegeben werden. Lediglich die Apomorphin-Therapie hat eine stark detrusordämpfende Wirkung. Bei Antimuskarinika ist auf die Liquorgängigkeit zu achten, vor allem, wenn die Patienten bereits Cholinesterasehemmer einnehmen (siehe unten). Als Second-Line-Therapie wurden bei ausgeprägter Dranginkontinenz Botulinum-Toxin-A-Injektionen in die Blasenwand mit Erfolg angewandt [3, 4].

Bei Männern mit gleichzeitiger prostatabedingter obstruktiver Blasenentleerungsstörung haben Staskin et al. (1988) gezeigt, dass eine postoperativ verstärkte Drangsymptomatik bzw. Dranginkontinenz bei Männern, die in der Lage sind, aktiv ihren Beckenboden zu kontrahieren, nur in etwa 4 %, bei solchen, die das nicht können, in 83 % auftritt [5].

Bei der **Multisystematrophie (MSA)** handelt es sich um eine progressive neuro-degenerative Erkrankung mit schlechter Prognose (durchschnittliche Lebenserwartung nach Diagnosestellung 4–10 Jahre). Die Erkrankung beginnt oft wie bei IPS. Das schlechte Ansprechen auf L-Dopa und die Progredienz führen zur Diagnose. MSA verursacht durch Hirnstammatrophie eine Detrusorüberaktivität, durch Veränderungen in der intermedio-lateralen Zellsäule des Rückenmarkes durch Läsion des Parasympathikus eine Detrusorschwäche, die Schädigung des Sympathikus zu einem weit offenen Blasenhalts. Letztlich kommt es durch Atrophie in den Kerngruppen des Nervus pudendus zur Sphinkterschwäche. Klinisch kommt es dadurch zu einer Drangsymptomatik, mit Restharn und einer teils detrusor-, teils sphinkterbedingten Harnkontinenz. Die Behandlung besteht in verhaltenstherapeutischen Maßnahmen, in intermittierendem Katheterismus bei Restharn über 50 % der Blasenkapazität, ggfs. Cholinergika. Urologisch-operative Eingriffe sollten unbedingt ver-

mieden werden, da sie immer zu einem Misserfolg führen.

■ Schlaganfall

Unter diesen Begriff werden sowohl der ischämische als auch hämorrhagische Infarkt subsumiert. In der Akutphase bestehen bei etwa 56 % eine Harnverhaltung und eine Detrusorschwäche, die sich bei den meisten innerhalb der ersten drei Monate wieder zurückbildet. Nach erfolgreicher Rehabilitation geben noch etwa 8 % eine Harninkontinenz an, gemeinsam mit Symptomen der überaktiven Blase. Ohne adäquate Betreuung leiden 30 % der Schlaganfallpatienten ein Jahr danach an Inkontinenz.

Das urologische Management besteht darin, so früh als möglich den meistens gelegten transurethralen Dauerkatheter zu entfernen und anschließend zu überprüfen, wie effizient die Blasenentleerung ist. Bei Restharn über 50 % ist intermittierender Katheterismus die Therapie der Wahl. Zudem kann eine (video-) urodynamische Untersuchung klären, ob und inwieweit eine bestehende Komorbidität (z. B. obstruierende Prostata beim Mann oder Cystocele bei der Frau) die Symptomatik verursacht bzw. dazu beiträgt. Besteht weiterhin, trotz ausreichender Spontanmiktion, eine Harninkontinenz, so sind verhaltenstherapeutische Maßnahmen, abhängig vom kognitiven Zustand entweder ein passives Toilettentraining oder ein aktives Miktionstraining, angezeigt.

■ Antimuskarinika und Cholinesterasehemmer – was muss der Urologe beachten?

Häufig finden sich bei Patienten mit Gedächtnisstörungen auch Symptome der überaktiven Blase. Von neurologischer Seite erhalten sie wegen der Gedächtnisstörung häufig als Therapie der ersten Wahl Cholinesterasehemmer (Donepezil = Aricept®, Rivastigmin = Exelon®, Galantamin = Remenyl®) und von urologischer Seite wegen der überaktiven Bla-

se Antimuskarinika. Liquorgängige Antimuskarinika oder solche, die an die für das Gedächtnis wichtigen M1-Rezeptoren stark gebunden werden, blockieren diese Rezeptoren. Das durch die Cholinesterasehemmer angereicherte Acetylcholin kann so nicht mehr wirksam werden: Innerhalb weniger Tage kann die zusätzliche Gabe eines Antimuskarinikums bei einem Patienten, der bereits Cholinesterasehemmer einnimmt, zu einer dramatischen Verschlechterung der kognitiven Funktionen bis hin zu Halluzination und Delirium führen. Daher sollen nicht-liquorgängige Antimuskarinika wie Trosipiumchlorid oder solche, die weniger an die für das Gedächtnis verantwortlichen M1-Rezeptoren im Gehirn gebunden werden, wie Darifenacin (in Österreich nicht registriert), Solifenacin sowie Propiverin (in Österreich nicht vermarktet) als Antimuskarinikum eingesetzt werden. Besonders ausgeprägt sind zentralnervöse Nebenwirkungen bei oralem Oxybutynin, das aus diesem Grunde insbesondere bei älteren Menschen und für die Langzeittherapie als obsolet gilt. Als eine sinnvolle Alternative steht heute zur Detrusorrelaxation der Beta-3-Adrenozeptor-Agonist Mirabegron zur Verfügung.

Literatur:

1. Ransmayr GN, Holliger S, Schletterer K, et al. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 299–303.
2. Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, et al. Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1382–6.
3. Giannantonio A, Rossi A, Mearini E, et al. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol* 2009; 182: 1453–7.
4. Kulaksizoglu H, Parman Y. Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 531–4.
5. Staskin DS, Vardi Y, Siroky MB. Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: the significance of poor voluntary sphincter control. *J Urol* 1988; 140: 117–8.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher
Univ.-Klinik für Neurologie
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail:
helmut.madersbacher@tirol-kliniken.at

Medizintechnik



Tageweise und bedarfsgerechte Vermietung von:

- **Dornier Compact Delta** (ESWL, inkl. Techniker)
- **RevoLix 120 W** Thulium Laser

Verkauf von LISA laser Laserprodukten in Österreich:

- **RevoLix DUO** Kombinationslaser aus 120 W Thulium und 20 W Holmium
- **RevoLix** 70-200 W Thulium Laser
- **RevoLix jr.** 30 W Thulium Laser
- **Sphinx jr.** 30 W Holmium Laser (stärkster Steinlaser auf dem Markt)
- **Sphinx** 45-100 W Holmium Laser
- **Laserfasern und sonstiges Zubehör**



www.stojanmedical.com

info@stojanmedical.com



T. +41 71 690 00 06

F. +41 71 690 00 07

Pharma-News

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Früh diagnostizieren lohnt sich!

Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufweisen, haben eine aggressivere Erkrankung als jene, bei denen das nicht der Fall ist.

Das Prostatakarzinom ist mit mehr als 400.000 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr in Europa die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Jüngste Daten zeigen derzeit eine Prävalenz von ca. 3 Millionen in Europa.

Die Population der Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) ist sehr heterogen. Eine von Janssen im Rahmen des ASCO-Kongresses 2016 präsentierte Auswertung von Daten aus dem Europäischen Krebsregister zeigte nun, dass es nicht egal ist, ob ein mCRPC-Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen hatte oder nicht [1].

Fernmetastasen bei Diagnose?

Das von Janssen initiierte „Prostate Cancer Registry“ ist eine auf 3 Jahre angelegte observationelle Studie, die das Ziel hat, Daten über das Routinemanagement des mCRPC in verschiedenen europäischen Ländern zu erheben. Es handelt sich hier um die erste und größte prospektive europäische Studie zu mCRPC-Patienten. Insgesamt enthält das Register Daten von über 3000 Patienten aus 199 klinischen Zentren in

16 europäischen Ländern. Die abschließende Analyse soll 2019 erfolgen.

Für die vorliegende Auswertung wurden die Daten der ersten 1323 konsekutiven Patienten aus dieser Datenbank herangezogen. Die Fragestellung war, welche Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen – und damit den Status „M1“ nach der TNM-Klassifikation – aufwiesen und ob sich durch die Stratifizierung anhand des Fernmetastasenstatus deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben würden.

Es stellte sich heraus, dass 549 der 1323 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen hatten (M1; 41,5 %), während das bei 526 nicht der Fall war (M0; 39,8 %); bei 248 Patienten war der Metastasierungsstatus zum Diagnosezeitpunkt nicht erhebbar (Mx, 18,7 %).

Deutlich aggressivere Erkrankung

Einen Gleason-Score zwischen 8 und 10 hatten zum Zeitpunkt der Diagnose 66,5 % in der M1-Gruppe, jedoch nur 44,6 % in der M0-Gruppe. Auch erreichte die M1-Gruppe wesentlich schneller, nämlich im Median nach 2,4 Jahren, den Status der Kastrationsresistenz, während dieser Zeitraum bei den M0-Patienten im Median bei 6,2 Jahren lag.

Bei Studieneintritt wies die M1-Gruppe im Vergleich zur M0-Gruppe deutlich höhere PSA-Werte auf – im Median waren es 61,7 vs. 45,9 ng/ml. Auch die Zahl der Personen, die bei Studieneintritt mehr als 5 Knochenläsionen aufwiesen, war bei den M1-Patienten hö-

her als bei M0: 51 % vs. 41 % (was einen Unterschied von relativen 24 % ausmacht). Und auch im ECOG-Performance-Score waren die M1-Patienten etwas schlechter dran: Einen ECOG-Score von 2 (nicht mehr arbeitsfähig) wiesen 13,9 % mit M1 und 10,2 % mit M0 auf.

„In dieser Population von 1323 Männern mit mCRPC fand sich bei Patienten, die zu Diagnosestellung bereits Fernmetastasen hatten, eine aggressivere und ausgedehntere Erkrankung als bei jenen, bei denen das nicht der Fall war. Der Status der Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt könnte daher ein wichtiger Prädiktor für die Prognose und die zukünftige Behandlung sein. Die weitere Beobachtung dieser Patientengruppe wird uns zusätzliche Informationen über die Auswirkungen auf das klinische Ergebnis liefern“, so die Conclusio der Autoren.

Autor: Dr. med. Norbert Hasenöhl

Literatur:

1. Chowdhury S, Birtle AJ, Bjartell A, et al. The Prostate Cancer Registry: Do patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) differ according to metastatic status at diagnosis? Poster presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 Congress, 4th June, Chicago, USA. Poster Presentation. ASCO abstract #5024. Available at: http://abstract.asco.org/176/AbstView_176_161487.html [gesehen: September 2016].

Weitere Informationen:

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

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

PHAT/ZYT/0616/0004a

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text, zum Inserat auf Seite 17 und zur 1. Umschlagseite

Bezeichnung des Arzneimittels: ZYTIGA 250 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 189 mg Lactose und 6,8 mg Natrium. Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Povidon (K29/K32), Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat. **Anwendungsgebiete:** ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist und zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten, schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh Klasse C]. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Vertrieb für Österreich:** JANSSEN CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206 B, A1020-Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** L02BX03. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** PHAT/MDMK/0316/0002

OeGHO schreibt Preis Occursus für Kommunikation in der Onkologie aus

Im März 2016 wurde der Anerkennungs- und Förderpreis für Kommunikation in der Onkologie – Occursus“ erstmals von der (OeGHO) vergeben. Der Preis stellt die Kommunikation mit Krebspatientinnen und Krebspatienten sowie deren Angehörigen in den Mittelpunkt. Bis 15. Jänner 2017 können wieder Projekte und Projektideen für den Occursus eingereicht werden.

Fokus des Occursus, der vom Pharmaunternehmen Janssen gesponsert wird, ist die verbesserte Kommunikation mit Krebspatienten. Wie Prof. Hellmut Samonigg, Präsident der OeGHO, betont: „Neben operativen und radiotherapeutischen Verfahren ist die medikamentöse Behandlung von Krebspatienten zentraler Bestandteil einer erfolgreichen Behandlung. All diese Verfahren, gemeinsam mit den im Umfeld erforderlichen

diagnostischen Maßnahmen, erfordern in all ihren Einzelschritten eine hochqualitative Kommunikation – insbesondere zwischen Arzt und Patient. Eine ‚gelungene Kommunikation‘ ist die zentrale Voraussetzung für eine möglichst gute Lebensqualität für die Patienten und deren Angehörigen in allen Krankheitsphasen. Mit dem Occursus stellen wir die Kommunikation in den Mittelpunkt und bieten einen Anreiz, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.“

Projekte und Projektideen sind gefragt

Der Occursus wird in zwei Kategorien ausgeschrieben – als Ankernennungs- und als Förderpreis. Eingereicht werden können sowohl bereits laufende oder abgeschlossene Projekte (Kategorie Anerkennungspreis) als auch neue Projektideen (Kategorie Förderpreis). Vom Mentoring-Programm bis hin zum Buchprojekt, von der Checkliste für den Arztbesuch über eine App – zugelassen ist jedes Projekt bzw. jede Idee, die zu einer verbesserten Kommunikation mit Krebspatienten beiträgt. Der Occursus prämiiert und fördert damit Projekte, die

bei klassischen medizinischen Förder- oder Forschungspreisen nicht berücksichtigt werden können.

Der Förderpreis 2016 etwa ging an das Projekt INTERACCT-App der St. Anna Kinderkrebsforschung. Mit ihr wird heute schon die Kommunikation in Echtzeit zwischen krebskranken Kindern und Jugendlichen nach allogener Stammzelltransplantation sowie ihrem medizinischen Team verbessert. Der Occursus ermöglicht nun die Weiterentwicklung und Verbesserung der App.

Einreichungen bis 15. Jänner 2017 möglich.

Die Ausschreibung für den Occursus 2017 läuft ab sofort, Einreichschluss ist der 15. Jänner 2017.

Weitere Informationen:



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: bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Fokus Patient



*mCRPC:
Auch eine Frage
der Lebensqualität*

EINFACH LEBEN

Längere Lebensqualität

Mit XTANDI™ konnte die Lebensqualität doppelt so lange erhalten werden wie unter der Kontrollgruppe^{1,2}

- 25 Monate Aufrechterhaltung des sozialen Wohlbefindens³
- 20 Monate Aufrechterhaltung des emotionalen Wohlbefindens³

Bedeutende klinische Vorteile

- 19,7 Monate mediane Zeit ohne radiologische Progression¹
- 35,3 Monate medianes Gesamtüberleben¹

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

Erstattet in der gelben Box

 **Xtandi**
enzalutamide

Treat what really matters in mCRPC

1. Bezeichnung des Arzneimittels: Xtandi 40 mg Weichkapseln **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Weichkapsel enthält 40 mg Enzalutamid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Weichkapsel enthält 52,4mg Sorbitol. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Macrogolglycerolcaprylocaprate 400, Butylhydroxyanisol (E 320), Butylhydroxytoluol (E 321); Kapselhülle: Gelatine, Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Sorbitol, Sorbitan), Glycerol, Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser; Drucktinte: Eisen(II,III)-oxid (E 172), Poly(phthalsäure-co-vinylacetat) **3. Anwendungsgebiete:** Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, und zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. **4. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können **5. Pharmakotherapeutische Gruppe:** noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen **6. Inhaber der Zulassung:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande **7. Vertrieb in Österreich:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com **8. Stand der Information:** 04/2016 **9. Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht:** verschreibungspflichtig

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

Literaturnachweis: 1. XTANDI Fachinformation, Stand 04/2016. 2. Beer TM et al. N Eng J Med. 371(5): 424-433 (2014). 3. Appendix to: Lortot Y et al. Lancet Oncol. 2015; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70113-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70113-0)