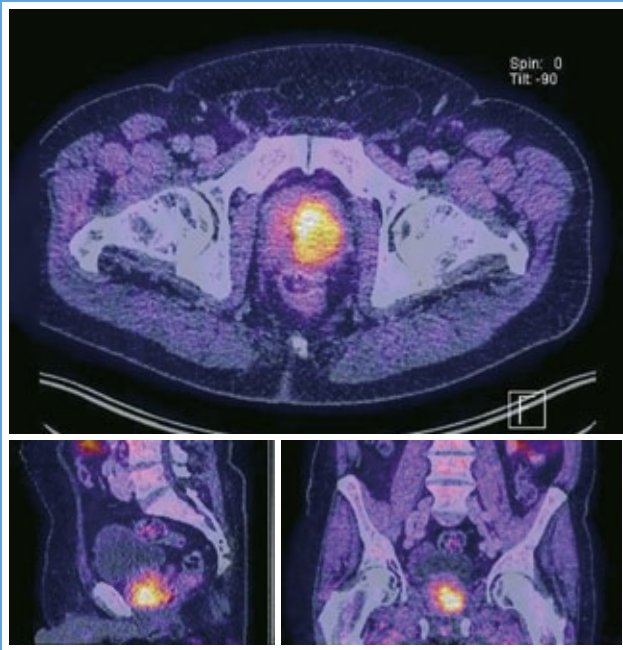


Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis



**Symposium Winterthur
„RUND UM DAS PROSTATAKARZINOM“**

23. Februar 2017, Winterthur

Extended Abstracts der Veranstaltung

**Die Salons der 26. Jahrestagung der Medizinischen
Kontinenzgesellschaft Österreich**

21. Oktober 2016, Linz

RUBRIKEN

Pharma-News

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P.b.b. 02Z031116M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

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 asymptotischem 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)

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

XTD/2015/0017/AT(3)

Inhalt

Editorial	4
H. John, I. Keller	
RUND UM DAS PROSTATAKARZINOM	
Vorsorge, Diagnostik und Staging des Prostatakarzinoms	
PSA-Screening: Wieviel Nutzen bei welchen Kosten?	5
M. Randazzo	
MRI-TRUS-fusionierte Prostatabiopsie	9
I. S. Keller	
Bildersalat gemischt – wann welches Imaging?	12
J. Soyka	
Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms	
Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)	15
C. Padevit	
Radikale Prostatektomie	17
H. John	
Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms	21
T. Lippuner	
Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms	
Zentrale, periphere und Second-line-Hormontherapie	24
P. Maletzki	
Paradigmenwechsel bei der Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms	27
M. Pless	
Chirurgische Optionen beim metastasierten Prostatakarzinom	31
M. Randazzo	
MKÖ	
Die Salons der 26. Jahrestagung der Medizinischen Kontinenzgesellschaft Österreich	34
Herausgeber: M. Wunderlich	
RUBRIKEN	
Pharma-News	42
Impressum	16
Titelbild: Cholin-PET-CT mit deutlich Cholin-anreicherndem Prostatakarzinom vor allem links in der insgesamt vergrößerten Prostata. © KSW	

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



Prof. Dr. Hubert John



Dr. Isabelle Keller

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms ist im Wandel. Wir widmen unser 8. Frühlingssymposium deshalb dem Prostatakarzinom, dem häufigsten Karzinom beim Mann. In der Schweiz erkranken 16 % aller Männer an einem Prostatakarzinom, 5 % aller Männer sterben am Prostatakrebs. Die gezielte Früherkennung und die kurative Behandlung von lokalisierten Prostatakarzinomen senken die Mortalität um 20 %.

Neue bildgebende PET-CT-Techniken erlauben eine immer frühere Diagnostik von Metastasen. Erste Studien monieren einen Benefit für die Metastasen- und zytoreduktive Chirurgie.

Ein Umdenken findet auch bei der Therapie der ausgedehnt metastasierten, Hormon-naiven Prostatakarzinome statt. Die chemo-hormonelle Kombinationstherapie verlängert das Überleben. Ebenfalls hat sich die Behandlung des metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms in den letzten Jahren dank neuer Medikamente gewandelt, welche auch beim betagten Patienten mit wenigen Nebenwirkungen eingesetzt werden können.

Gerne führen wir Sie mit den Extended Abstracts von den Symposiumsvorträgen durch diese Vielzahl von Neuerungen.

Unser Dank gilt dem Verlag Krause & Pachernegg für das Interesse, den Inhalt dieses Symposiums als Themenschwerpunkt in dieser Ausgabe einem breiten Publikum zugänglich zu machen.

Wir wünschen Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre!

*Prof. Dr. med. Hubert John
Chefarzt Klinik für Urologie
Kantonsspital Winterthur*

*Dr. med. Isabelle Keller
Oberärztin Klinik für Urologie
Kantonsspital Winterthur*

PSA-Screening: Wie viel Nutzen bei welchen Kosten?

M. Randazzo

■ Zusammenfassung

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Bluttest hat in den vergangenen Jahren einen schlechten Ruf bekommen. Aber warum? Etwa weil der PSA-Test *per se* ein schlechter Test ist? Hauptgrund war sicherlich seine breite und unkritische Anwendung seit Beginn der 1990er-Jahre. 3 Probleme sind dabei klinisch zu bedenken:

1. Die Prävalenz der Prostatakarzinome ist hoch bis sehr hoch: Je nach Alter (und Kollektiv) sind 5 von 10 Männern Karzinomträger!
2. „Das“ Prostatakarzinom als eine einzige Entität existiert nicht! Vielmehr ist diese Erkrankung eine „two-faced disease“, welche häufig einen indolenten Charakter hat, aber leider eben

auch hoch aggressiv in Erscheinung treten kann.

3. Im Graubereich zwischen 3 und 10 ng/ml ist der PSA-Test nicht karzinomspezifisch, weswegen der PSA-Wert an das Drüsenvolumen gekoppelt werden muss, um aussagekräftig zu werden.

Nun zu der Antwort auf oben genannte Frage: Nein, der PSA-Test ist nicht *per se* schlecht, aber: Eine einfache Bestimmung im Blut ohne Prostatavolumen reicht oftmals nicht aus, zumindest nicht im Graubereich von 3–10 ng/ml. Denn eine große Prostata mit viel Adenomgewebe wird ganz naturgemäß entsprechend viel PSA exprimieren. Ist der Wert jedoch tief (das bedeutet < 1 ng/ml, was bei einem Großteil der Männer, nämlich

50 % ab dem 50. Lebensjahr, der Fall ist), kann mit sehr hoher Sicherheit Entwarnung gegeben werden (negativ prädiktiver Wert für klinisch relevante Karzinome > 99 %). Und falls er sehr hoch ist (z. B. 100 ng/ml), ist der prädiktive Wert des PSA praktisch 100 %. Eine ähnliche Vorhersage wird weder durch die Koloskopie noch mit dem Mammographie-Screening bei der Vorsorge von Kolon- bzw. Mammakarzinomen erreicht. Die größte PSA-Screeningstudie der Welt zeigt dementsprechend klar einen Vorteil mit 20 % reduzierter Mortalität, selbst wenn die Indikation zur Biopsie anhand eines starren PSA-Schwellenwertes gestellt wird.

Ein PSA-Screening sollte aber „weise“ durchgeführt werden, um dem Marker

Gepan[®] instill

Effektiver GAG-Ersatz

Gepan[®] instill – Die GAG-Ersatztherapie



Jetzt NEU!

- Multikatheterfähig
- Kein Adapter nötig

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

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung von Prostatakarzinomen (PCa) in der Autopsie bei Tod aus anderer Ursache. Nach Daten aus [1].

Dekade	40–49 PCa (%)	50–59 PCa (%)	60–69 PCa (%)	> 70 PCa (%)
Kaukasier	23,2	22,1	29,0	bis 47,4
Afro-Amerikaner	35,4	45,9	46,9	bis 50,5
Asiaten	2,8	7,9	14,5	bis 28,9

PSA gerecht zu werden. Hierfür braucht es zwingend die enge Kooperation zwischen Hausarzt und Urologen.

■ Häufigkeit der Prostatakarzinome in der Bevölkerung

Analysiert man die Prostatastrüden von Männern in Autopsien, so ergibt sich ein erstaunliches Bild: Mikroskopisch können Karzinomzellen der Prostata in bis zu 50 % der Männer detektiert werden, je nachdem, welches Alter der Mann erreicht hat [1] bzw. welches Kollektiv analysiert wurde. Während bei Männern im Alter zwischen 40 und 49 Jahren die Prävalenz zwischen 2,8 % (Asiaten), 23,2 % (Kaukasier) und 35,4 % (Afro-Amerikaner) liegt, steigt diese bei Männern > 70 Jahre auf bis zu 29 % (Asiaten), 47 % (Kaukasier) und 50 % (Afro-Amerikaner) an (Tab. 1). Diese Zahlen unterschätzen die Prävalenz jedoch sehr wahrscheinlich, da klinische und PSA-

detektierte Prostatakarzinome nicht mit inbegriffen sind.

Die hohe Prävalenz von Prostatakarzinomen ist bereits lange bekannt. Erste Autopsieberichte wurden schon ab 1935 von Moore und 1954 von Franks publiziert [2], mittlerweile existieren rund 20 derartige Publikationen [1]. Und obwohl diese Prävalenz lange bekannt gewesen war, trat ein etwas verwunderliches Erstaunen in der Wissenschaftswelt ein, als 2004 diese Prävalenz für Männer mit PSA < 4 ng/ml im *New England Journal of Medicine* erneut publiziert wurde [3]. Fortan wurde der PSA-Marker ultra-kritisch hinterfragt und gelegentlich gar als nutzlos abgetan [4].

■ Die PSA-basierte Früherkennung

Bis in die späten 1980er-Jahre bestand die Früherkennung von Prostatakarzinomen aus der digital-rektalen Untersuchung (mit oder ohne transrektalen Ul-

traschall) und der anschließenden transrektalen ultraschallgesteuerten Prostatabiopsie. Die aus epidemiologischer Sicht entscheidende Wende kam dann aber 1987 [5]: Mit der Erstpublikation des PSA-Tests als Früherkennungsmarker für das Prostatakarzinom in einem hochrangigen Journal veränderte sich das Screeningverhalten und damit auch die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den USA schlagartig: Die Rate neu diagnostizierter Prostatakarzinome explodierte förmlich [6], was mit der Diagnose der „schlafenden“ Prostatakarzinome zu erklären ist (Abb. 1). Ein Großteil dieser Prostatakarzinome kann beobachtet werden und wird in der Mehrzahl nicht klinisch relevant für den Patienten [7]. Das ist auch der Grund, warum gut differenzierte Prostatakarzinome nicht unbedingt in Studien zur Klärung des krankheitsspezifischen Überlebens mit/ohne Therapie eingeschlossen werden sollten. Dies wurde leider auch im *New England Journal of Medicine* nicht kritisch genug hinterfragt (vgl. PIVOT-Studie [8]). Die Spreu muss insbesondere bei Prostatakarzinomen zwingend vom Weizen getrennt werden.

Viele US-amerikanische Männer ließen sich – erfasst von der PSA-Welle – ebenfalls testen und es war in den USA damit *en vogue*, seinen PSA-Wert zu kennen. Im Jahre 2005 hatten 26 % der Männer über 40 Jahre ihren PSA-Wert testen lassen, bei Männern zwischen 65 und 79 Jahren waren es bereits 45 % [9]. Bedauerlich dabei ist, dass die PSA-Wiederholungen vielerorts unabhängig vom Vorwert durchgeführt wurden [10]. Es galt im Verlauf das Dogma, dass erst bei > 4 ng/ml eine Abklärung indiziert sei. Dabei ist der Absolutwert des PSA insbesondere in tieferen Bereichen besonders entscheidend: Hier kann der PSA-Wert problemlos zur Risikostratifizierung für die Bildung relevanter Prostatakarzinome benutzt werden, ohne ein zu hohes Risiko einzugehen, ein aggressives Karzinom zu verpassen [11]. Insbesondere bei einem PSA-Wert < 1 ng/ml im Alter von 55–70 Jahren kann das Risiko für ein aggressives Prostatakarzinom auf den Promillebereich beziffert werden [12]. Damit sind jährliche PSA-Bestimmungen überflüssig; bemerkenswert ist, dass erhebliche 50 % der Männer zwischen 55 und 70 Jahren einen Wert < 1 ng/ml aufweisen. Einige Autoren diskutieren sogar, bei Männern mit

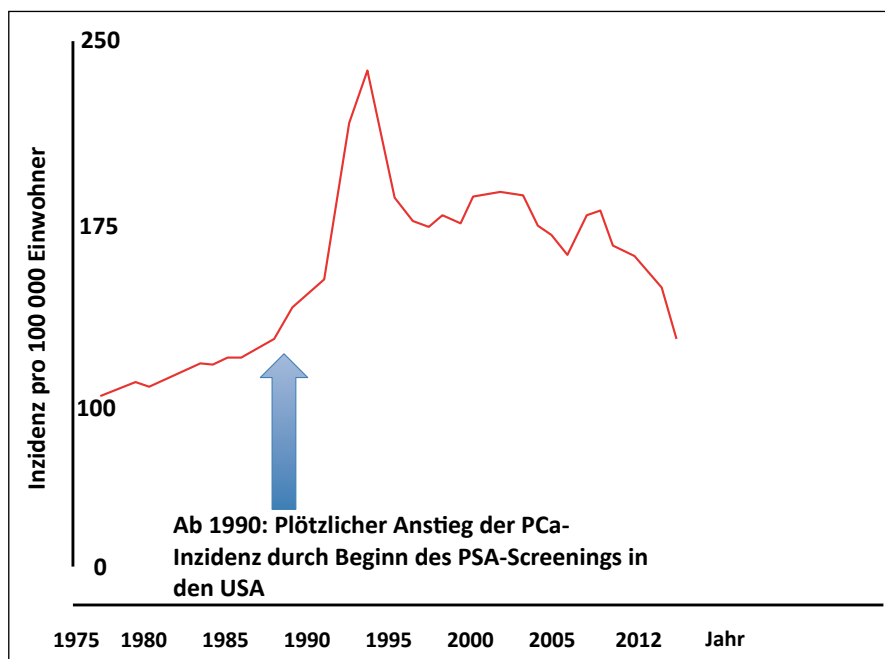


Abbildung 1: Inzidenz der Prostatakarzinome in den USA. Der plötzliche Anstieg der Inzidenz sollte ein klares Zeichen sein und einem bewusst machen, dass lange nicht jedes Prostatakarzinom biologisch relevant ist. Dies fordert einen verantwortungsbewussten Umgang mit dem PSA, d. h. Adaptation der Kontrollintervalle an den Vorwert, Berechnung des Prostatavolumens zur Korrelation des PSA-Wertes, Biopsie nur nach Prüfung der Indikation sowie expektatives Vorgehen (Active Surveillance) im Falle sehr gut differenzierter Prostatakarzinome. Adaptiert aus [6].

PSA-Wert < 1 ng/ml mit 60 Jahren oder höher generell weitere PSA-Tests zu unterlassen [13], da das Risiko, an Metastasen zu erkranken oder zu sterben, vernachlässigbar zu sein scheint. Bei einem sehr hohen Wert, ab 100 ng/ml, liegt der positiv prädiktive Wert dagegen bei praktisch 100 % [14]!

Im Bereich zwischen 3 und 10 ng/ml liegt dagegen eine Art Dilution vor: In diesem Bereich ist es schwierig, ein konkretes Krebsrisiko zu postulieren, da die PSA-Erhöhung sowohl durch einen relevanten Krebs als auch durch benigne Prostatahyperplasie oder Entzündung herrühren kann. In diesem Graubereich empfiehlt sich nach Neubestimmung dann die Anwendung von Online-Risikokalkulatoren. Ist die Drüse gemessen an dem Prostatawert zu klein, sollte eine Abklärung erfolgen. Andernfalls kann eine Neubestimmung in 6 Monaten erfolgen. Glücklicherweise haben die meisten Männer im Vorsorgealter einen Wert < 3 ng/ml [11]. Der PSA-Wert erlaubt damit eine Risikostratifizierung, wie sie z. B. die Mammographie nicht zulässt.

■ Der PSA-Test: Reduktion der Mortalität zu welchen Kosten?

Grundsätzliche Frage: Bringt der regelmäßige PSA-Test tatsächlich einen Benefit zur Reduktion der Mortalität am Prostatakarzinom? Die Antwort lautet: Ja [14, 15]. Bringt der PSA-Test dies bei jedem Mann und jedem Prostatakarzinom? Hier lautet die Antwort: Nein. Eine Reduktion der Mortalität wurde in der weltgrößten PSA-Screeningstudie ab dem 8. Jahr gesehen (Abb. 2). Damit ist eine mindestens ebenso lange Lebenserwartung Voraussetzung. Die nächste klare Aussage muss zum Kollateraleffekt eines jeden Screenings gemacht werden: Sind tatsächlich alle Karzinome, die durch das PSA-Screening diagnostiziert werden, relevant? Klare Antwort: Nein [16]. Wenn man ein jährliches Screening bei Männern zwischen dem 55. und 67. Lebensjahr veranlasst, wird rund die Hälfte aller Prostatakarzinome überdiagnostiziert. Diesem Wert kann nur entgegen getreten werden, indem:

1. das Kontrollintervall sich bei Werten bis 3 ng/ml am Vorwert orientiert [11, 12],
2. eine Biopsie nur dann durchgeführt wird, wenn sie nach Prüfung indiziert ist (ein alleiniger Schwellenwert von 3 oder 4 ng/ml reicht hier nicht aus!) [17],
3. wirklich nur die Prostatakarzinome therapiert werden, die auch therapiewürdig sind (ansonsten wird man zwangsläufig die Nullhypothese annehmen und einen Fehler 2. Art machen, so wie in der PIVOT-Studie [8]),
4. man jene Männer einem Screening unterzieht, die von ihrer Komorbidität sowie auch ihrer Lebenserwartung mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren, und
5. die gut differenzierten Prostatakarzinome klinisch überwacht werden [7].

■ Kritik am PSA-Wert – berechtigt?

Leider gibt es auch beim PSA-Screening schwarze Schafe. Wie oben erwähnt, ist eine PSA-Screeningstudie in den USA praktisch unmöglich, da ein durchschnittlicher Amerikaner bis dato einen klaren Wunsch nach einem PSA-Wert hat, ganz gleich ob er in der Kontrollgruppe ist oder nicht. Dies hat leider dazu geführt, dass insbesondere eine Studie im *New England Journal*

Inkontan passt!

Wirkstoff: Trosipiumchlorid



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



www.montavit.com

Fachkurzinformation siehe Seite 8



Montavit

HARNINKONTINENZ INDIVIDUELL THERAPIEREN

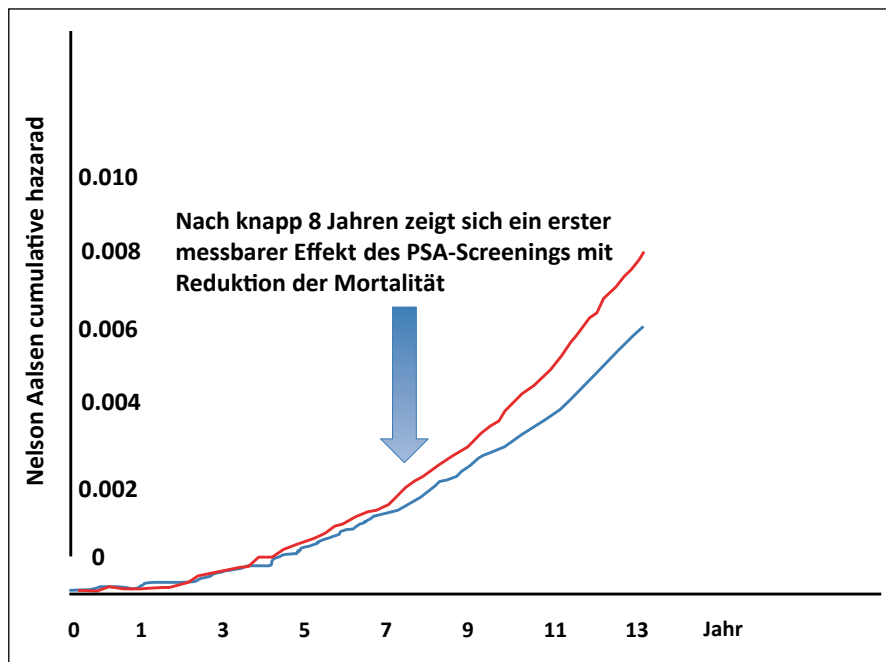


Abbildung 2: Effekt eines kontrollierten PSA-Screenings. Hält man die Kontrollgruppe „sauber“ von PSA-Tests und unterzieht die Testgruppe einem regelmäßigen, also organisierten PSA-Screening, zeigt sich trotz der überwiegenden Detektion von gut differenzierten Prostatakarzinomen ein messbarer Effekt der Mortalität. Aus diesem Grund tritt dieser Effekt erst relativ spät ein. Der Unterschied wäre vermutlich deutlich größer, wenn die PSA-Kontrollintervalle an den Vorwert angepasst werden würden. Adaptiert aus [14].

of Medicine für bare Münze genommen wurde mit dem fragwürdigen Ergebnis, ein PSA-Test sei ohne Wirkung auf die Krebsmortalität (die so genannte PLCO-Studie [18]). Die Verwirrung war groß und es benötigte 7 Jahre und eine erneute Studie im *New England of Medicine*, um zu beweisen, dass die Teilnehmer der Kontrollgruppe zu 90 % ebenfalls regelmäßige PSA-Tests hatten (selbstredend mit anschließender Prostatabiopsie) [19]. Stellen Sie sich vor, 2 Gruppen einer Studie bekommen das gleiche Medikament, doch es zeigt sich kein Unterschied in der Hauptwirkung zwischen den beiden Gruppen, sodass geschlussfolgert wird, das Medikament sei vollkommen wirkungslos! Der genannte PLCO-Trial verglich damit Äpfel mit Äpfeln.

Ein berechtigter Kritikpunkt am PSA-Test sind sicherlich die mit einem Screening assoziierten Überdiagnosen, sofern starr an einem Algorithmus festgehalten wird (starrer Schwellenwert, star-

res Nachkontrollintervall, starres Therapieschema). Wenn der PSA-Test aber überlegt eingesetzt wird, hilft er, Leben zu retten. Hierfür ist eine enge Kooperation zwischen Hausarzt und Urologen notwendig. Leider passiert in Amerika gerade das Gegenteil: Die Rate an metastasierten Prostatakarzinomen, welche seit Einführung des PSA-Tests zu dem Preis der Überdiagnose stetig gesunken waren, steigen nun wieder an [20, 21]. *The pendulum swings back* [22]!

Literatur:

1. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer* 2015; 137: 2795–802.
2. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954; 68: 603–16.
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PF, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–46.
4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD004720.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909–16.

6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7–30.
7. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 272–7.
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203–13.
9. Drazer MW, Huo D, Schonberg MA, et al. Population-based patterns and predictors of prostate-specific antigen screening among older men in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1736–43.
10. Nordström T, Aly M, Clements MS, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003–2011. *Eur Urol* 2013; 63: 419–25.
11. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A “PSA pyramid” for men with initial prostate-specific antigen ≤ 3 ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. *Eur Urol* 2015; 68: 591–7.
12. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. Is further screening of men with baseline PSA < 1 ng ml⁻¹ worthwhile? The discussion continues – Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *Int J Cancer* 2015; 137: 553–9.
13. Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014; 348: g2296.
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027–35.
15. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981–90.
16. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868–78.
17. Roobol MJ, van Vugt HA, Loeb S, et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. *Eur Urol* 2012; 61: 577–83.
18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310–9.
19. Shoen JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med* 2016; 374: 1795–6.
20. Hu JC, Nanus DM, Sedrakyan A. Increase in prostate cancer metastases at radical prostatectomy in the United States. *Eur Urol* 2017; 71: 147–9.
21. Hu JC, Nguyen P, Mao J, et al. Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. *JAMA Oncol* 2016 [Epub ahead of print].
22. Penson DF. The pendulum of prostate cancer screening. *JAMA* 2015; 314: 2031–3.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Marco Randazzo
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU-Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: marco.randazzo@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 7

Inkantan 15 mg/30 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 15 mg/30 mg Trosipiumchlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (pflanzlich); E171 (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 Trosipiumchlorid oder einen der sonstigen Bestandteile, Harnverhaltung, nicht ausreichend behandeltes oder unbehandeltes Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmie, Myasthenia gravis, schwere chronisch entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn), toxisches Megakolon, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz. ATC-Code: G04BD09. **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:** August 2016.

MRI-TRUS-fusionierte Prostatabiopsie

I. S. Keller

■ Zusammenfassung

Dank Fortschritten in der MRI-Technologie können die meisten Prostatakarzinome seit einigen Jahren bildgebend dargestellt werden. Jedoch entspricht bei Weitem nicht jede Prostataveränderung im MRI einem Karzinom und umgekehrt schließt ein unauffälliges MRI ein Prostatakarzinom auch nicht aus. Klinisch signifikante Prostatakarzinome konnten in 5–15 % der Patienten mit blandem Prostata-MRI gefunden werden [1]. Aufgrund dieser Umstände ist und bleibt die Prostatabiopsie zur Sicherung und auch zum Ausschluss eines Karzinoms zwingend. Die Fusion der MRI-Bilder mit dem transrektalen Ultraschall erlaubt das Übertragen der suspekten Prostataareale auf die Ultraschallbilder und somit die Möglichkeit einer gezielten Biopsie der suspekten Läsionen sowie zeitsparend in der gleichen Sitzung die Durchführung einer Systembiopsie der restlichen Prostata.

■ Einleitung

Bisher erfolgte die Prostatabiopsie sonographisch gesteuert durch einen transrektalen Ultraschall (TRUS). Die

Entnahme der Stanzbiopsie erfolgte entweder transrektal durch die Schleimhaut des Enddarms oder perkutan durch die Haut des Perineums. Vorteil der transrektalen Stanzbiopsie ist die problemlose Durchführbarkeit in Lokalanästhesie. Nachteil hingegen ist das Infektionsrisiko von 2 % trotz peri-interventionellen antibiotischen Schutzes aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer Oberflächendesinfektion und ein Risiko von 1 % für eine relevante Blutung v. a. von akzidentell perforierten Hämorrhoidalknoten. Bei der perinealen Biopsie sind diese beiden Risiken deutlich reduziert. Vor allem das deutlich minimierte Infektionsrisiko ist bei den immer häufiger werdenden bakteriellen Resistenzen ein großer Vorteil. Hingegen ist die Lokalanästhesie zur Durchführung einer perinealen Biopsie deutlich schwieriger und oft weniger suffizient. Da jede Bewegung des Patienten während einer Fusionsbiopsie die Fusionsqualität verschlechtert, wird die perineale Fusionsbiopsie standardmäßig in Narkose durchgeführt.

Durch die sonographisch gesteuerte Prostatabiopsie können die einzelnen Stanzbiopsien aus verschiedenen Regio-

nen der Prostata entnommen werden. Wo sich das Prostatakarzinom befindet, kann im Ultraschall aber in den meisten Fällen nicht gesehen werden, weshalb keine „gezielte“ Biopsie erfolgen kann. Aufgrund dessen wird eine so genannte systematische Biopsie entnommen, wobei sich in den letzten Jahren die standardisierte Entnahme von 12 Stanzbiopsien durchgesetzt hat.

■ Das multiparametrische MRI

Dank diverser neuer Sequenzen im MRI können Veränderungen in der Prostata dargestellt werden (Abb. 1), welche zum Teil mit dem Vorliegen von Karzinomherden korrelieren. Die Interpretation dieser Veränderungen ist schwierig, weshalb Bewertungssysteme für die Läsionen in den verschiedenen MRI-Sequenzen etabliert wurden. Durchgesetzt hat sich der PI-RADS-Score („prostate imaging – reporting and data system“), welcher seit Anfang 2016 in der Version 2 (PI-RADSv2) angewendet wird (Tab. 1) [2]. Der PI-RADS-Score reicht von 1–5, meist wird der Score als reine Zahl (z. B. PI-RADS 3) angegeben, manchmal wird aber auch der Score im

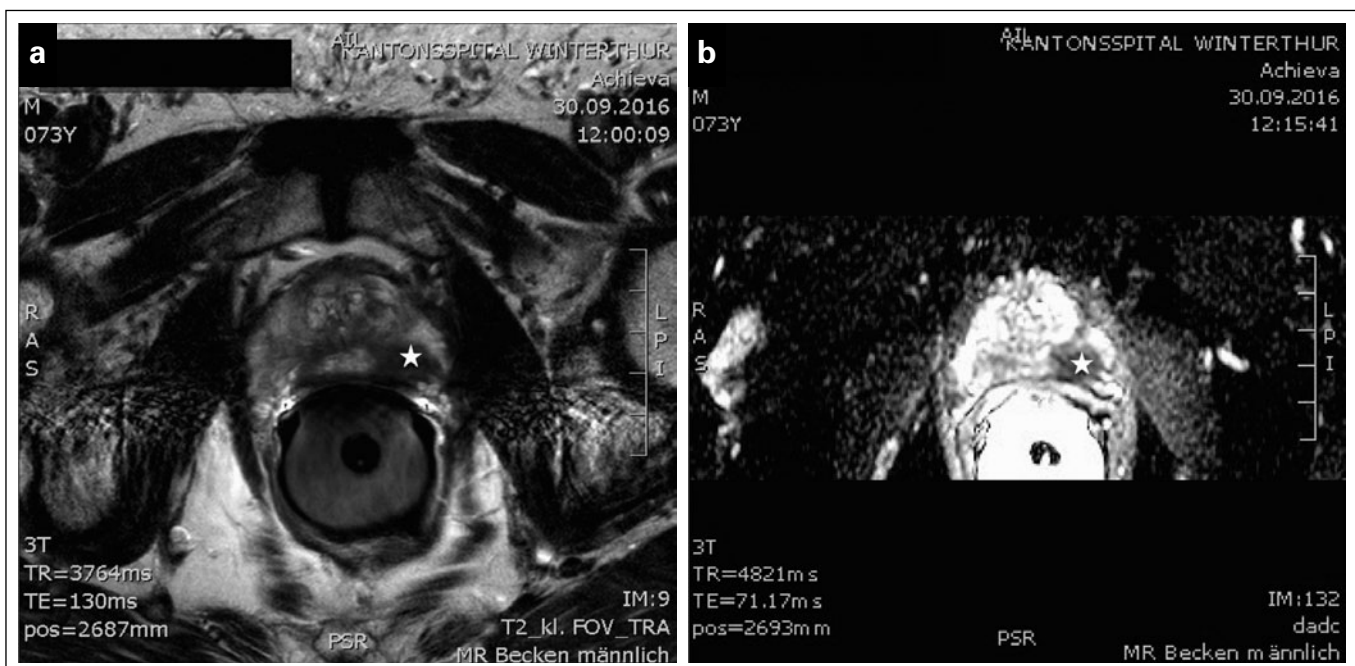


Abbildung 1: (a) T2-gewichtete MRI-Sequenz. (b) ADC-Map der diffusionsgewichteten MRI-Sequenz. Die suspekte Läsion apikal links ist jeweils mit einem weißen Stern markiert und entspricht einer Läsion mit PI-RADS 5. © I. S. Keller, KSW

Verhältnis zum maximalen Score angegeben (z. B. PI-RADS 3/5). Der Ort der Veränderung wird in einem Schema der Prostata eingezeichnet.

Zur diagnostischen Genauigkeit des PI-RADS Version 2, welcher im Jahr 2015 eingeführt wurde, existieren noch wenige Studien. Die bisher publizierten Stu-

dien zeigten eine relativ gute Korrelation des PI-RADS-Scores mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms (Tab. 2 [3, 4]). Jedoch zeigen neuere Studien, dass kleine Prostatakarzinome unter 5 mm Durchmesser auch bei hohem prädominantem Gleason-Pattern und damit klinischer Signifikanz häufiger im MRI verpasst werden (Tab. 3 [5]).

Tabelle 1: Definition der verschiedenen Kategorien von PI-RADS Version 2. Nach Daten aus [2].

PI-RADS 1	„Very low (clinically significant cancer is highly unlikely to be present)“
PI-RADS 2	„Low (clinically significant cancer is unlikely to be present)“
PI-RADS 3	„Intermediate (the presence of clinically significant cancer is equivocal)“
PI-RADS 4	„High (clinically significant cancer is likely to be present)“
PI-RADS 5	„Very high (clinically significant cancer is highly likely to be present)“

Tabelle 2: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms abhängig vom PI-RADS-Score Version 2. Nach Daten aus [3, 4].

PI-RADS-Score Version 2	Risiko für Prostatakarzinom
PI-RADS 1	0 %
PI-RADS 2	3–13 %
PI-RADS 3	12–19 %
PI-RADS 4	58–78 %
PI-RADS 5	83–86 %

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines $\geq 0,5$ ml messenden Prostatakarzinoms bzw. eines $< 0,5$ ml messenden, aber höhergradigen und somit klinisch signifikanten Prostatakarzinoms abhängig vom PI-RADS-Score Version 2. Nach Daten aus [5].

PI-RADS-Score Version 2	Risiko für Prostatakarzinom $\geq 0,5$ ml, alle Gleason-Scores	Risiko für Prostatakarzinom $< 0,5$ ml mit prädominantem Gleason ≥ 7
PI-RADS 1	0,6 %	16,2 %
PI-RADS 2	2,9 %	32,4 %
PI-RADS 3	1,8 %	27,0 %
PI-RADS 4	19,5 %	16,2 %
PI-RADS 5	75,1 %	8,1 %

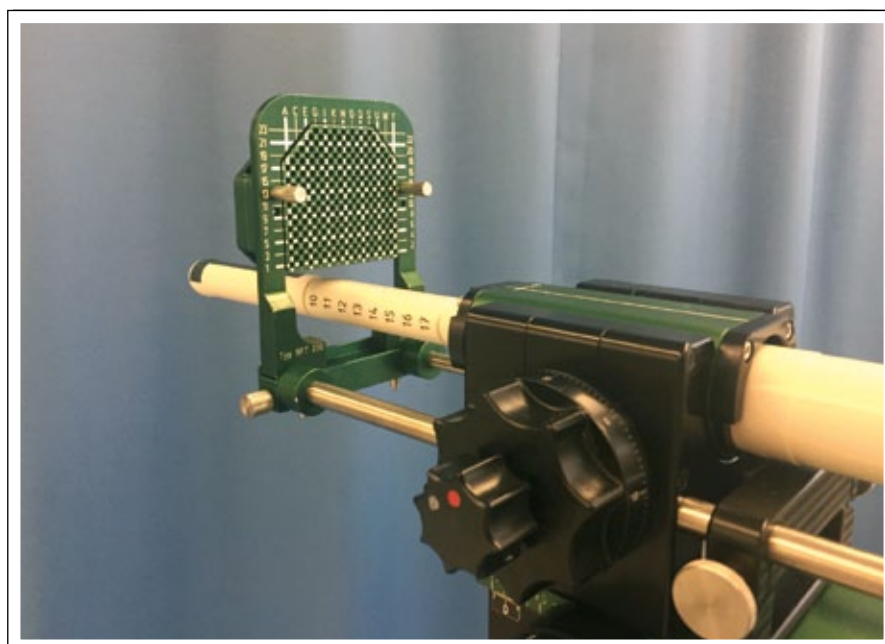


Abbildung 2: Ausrüstung zur Fusionsbiopsie (BiopSee® von MedCom GmbH). Mit der transrektalen Ultraschallsonde wird die stereotaktische Prostatabiopsie MRI-navigiert gesteuert. Die gezielte Biopsieentnahme erfolgt transkutan perineal über das Template. © I. S. Keller, KSW

Die MRI-TRUS-fusionierte Prostatabiopsie

Bei der Fusionsbiopsie werden die im Vorfeld durchgeführten MRI-Bilder mit Markierung der suspekten Areale mit dem in Echtzeit durchgeführten transrektalen Ultraschall (TRUS) fusioniert. So könnten die MR-tomographisch sichtbaren Veränderungen optisch auf das Live-Ultraschallbild transferiert und die Areale gezielt biopsiert werden (Abb. 2, 3). Die Treffsicherheit bzw. die Fusionsgenauigkeit wurde in mehreren Studien mit 3 mm angegeben [1]. Durch die gezielte Biopsie der suspekten Areale erhöht sich nicht nur die Karzinomdetektionsrate, sondern auch die Genauigkeit des zugrunde liegenden Gleason-Scores [6].

Durch die Fusionstechnik wird der Gleason-Score in 91 % der Fälle korrekt in der Stanzbiopsie erfasst. In der transrektalen Standardbiopsie ohne Fusions-technik wird der Gleason-Score nur in 54 % der Fälle erkannt, in 39 % dieser Fälle zeigt sich bei der radikalen Prostatektomie ein so genanntes Upgrading, also ein höhergradiger Gleason-Score als in der Biopsie erfasst. Die korrekte Gleason-Score-Bestimmung bei der Biopsie ist insbesondere für die Selektion

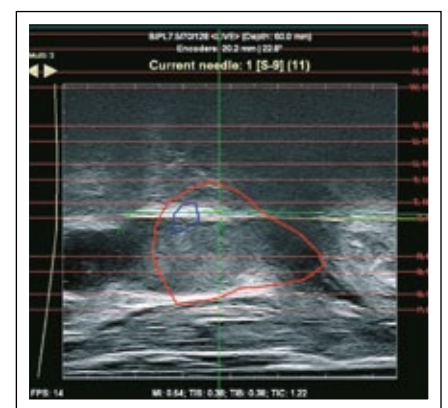


Abbildung 3: Transrektale Sonographie im sagittalen Schnitt mit sichtbarer Biopsienadel exakt in der geplanten Lokalisation (grün). Der Stanzzyylinder liegt in der vom MRI übertragenen, karzinomsuspekten Läsion (blau). © I. S. Keller, KSW

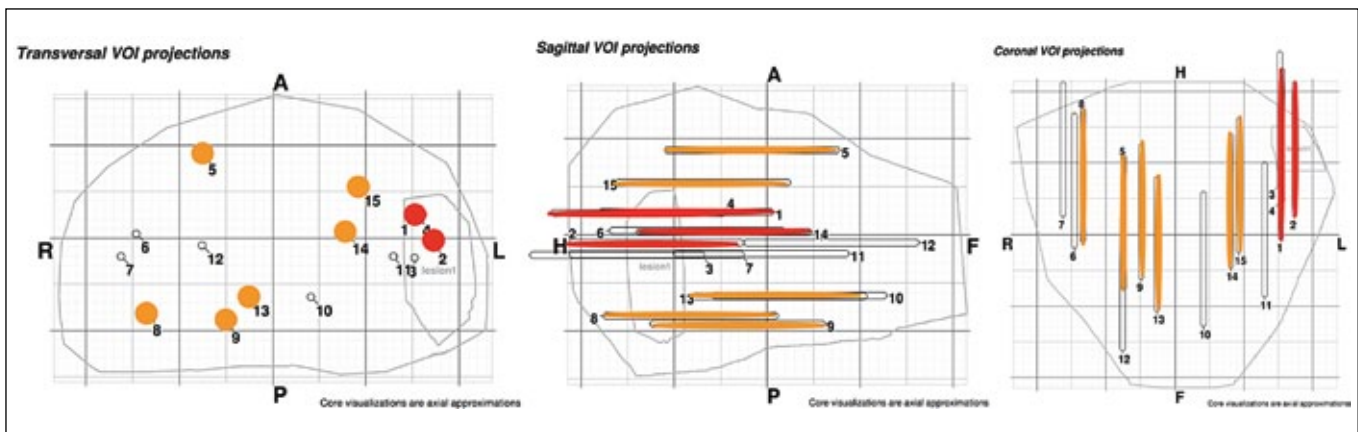


Abbildung 4: Schematische Dokumentation in 3 Ebenen von entnommenen Prostatastanzbiopsien durch die MRI-TRUS-fusionierte, perineale Biopsietechnik. Die grauen Linien entsprechen der Außenkontur der Prostata und dem suspekten Areal vom MRI (lesion1). Die rot markierten Stanzbiopsien in der Läsion enthalten histologisch ein Prostatakarzinom Gleason 4+4=8, ISUP Grad 4, die orange markierten Stanzbiopsien (außerhalb der Läsion, im MRI unauffällig erscheinende Areale) ein Prostatakarzinom Gleason 4+3=7, ISUP Grad 3. R: „right“; L: „left“; A: „anterior“ (ventral); P: „posterior“ (dorsal); H: „head“ (cranial); F: „foot“ (caudal). © I. S. Keller, KSW

von Patienten für die Active Surveillance zentral, da das Risiko für einen Karzinomprogress stark vom Gleason-Score abhängig ist. Um einen Detektionsfehler zu vermeiden, wurden daher früher vor einer Active Surveillance mindestens zwei Standardbiopsien durchgeführt. Wir setzen die fusionierte Prostatabiopsietechnik heute bereits bei allen Patienten mit Karzinomverdacht, bei welchen bei Nachweis eines Karzinoms auch eine kurative Therapie angestrebt würde, primär ein. Dank der besseren diagnostischen Sicherheit der Fusionsbiopsie können die Patienten für eine Active Surveillance somit bereits nach einer Biopsie selektiert werden.

Ein weiterer Vorteil der Fusionsbiopsie ist die Dokumentation der einzelnen Bi-

opsien (Abb. 4). Die Karzinomausdehnung ist damit besser vorstellbar und hilft dem Operateur bei der präoperativen Planung einer radikalen Prostatektomie insbesondere im Hinblick auf eine ein- oder beidseitige Nervenschonung abhängig von der Karzinomlokalisierung.

Literatur:

1. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. J Urol 2016; 196: 1613–8.
2. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol 2016; 69: 16–40.
3. Martorana E, Pirola GM, Scialpi M, et al. Lesion volume predicts prostate cancer risk and aggressiveness: validation of its value alone and matched with prostate imaging reporting and data system score. BJU Int 2016 [Epub ahead of print].
4. Tan N, Lin W-C, Khoshnoodi P, et al. In-bore 3-T MR-guided transrectal targeted prostate biopsy: Prostate Imaging

Reporting and Data System Version 2-based diagnostic performance for detection of prostate cancer. Radiology 2016 [Epub ahead of print].

5. Vargas HA, Hötter AM, Goldman DA, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PI-RADS 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.

6. Porpiglia F, De Luca S, Passera R, et al. Multiparametric-magnetic resonance/ultrasound fusion targeted prostate biopsy improves agreement between biopsy and radical prostatectomy Gleason score. Anticancer Research 2016; 36: 4833–40.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Isabelle S. Keller
Oberärztin Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: isabelle.keller@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 29

Nocutil® 0,1 mg - Tabletten **Nocutil® 0,2 mg - Tabletten.** **Zusammensetzung:** Nocutil 0,1 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,1 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,089 mg Desmopressin. Nocutil 0,2 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Nocutil 0,1 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat. Nocutil 0,2 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon (K25), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren. | Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. | Zur Behandlung der Nykturie verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (bei einer Urinproduktion in der Nacht, welche die Blasenkapazität überschreitet). | Nocutil wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile. | Neurologische Erkrankungen und Demenz. | Primäre und psychogene Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern. | Herzinsuffizienz und andere Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern. | Hyponatriämie oder eine Prädisposition zu Hyponatriämie. | Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min). | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). | Desmopressin-Tabletten sind nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (unter einem Alter von 5 Jahren) bestimmt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Vasopressin und Analoga. ATC Code: H01BA02. **Packungsgrößen:** Nocutil 0,1 mg Tabletten: 30 Tabletten. Nocutil 0,2 mg Tabletten: 15, 60 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Nocutil 0,1 mg Tabletten: NO-BOX. Nocutil 0,2 mg Tabletten: Kassenfrei, Yellow Box, RE2. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** April 2014. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Bildersalat gemischt – wann welches Imaging?

J. D. Soyka

■ Zusammenfassung

Durch die Einführung der modernen Bildgebungsmethoden hat sich die Diagnostik beim Prostatakarzinom stark gewandelt und nimmt vermehrt auch Einfluss auf die therapeutischen Maßnahmen.

Die MRT (meist mit Endorektalspule) wird für das lokale Staging und Re-

Staging sowie zur Biopsieplanung verwendet. Die MRT-Bilder können softwaretechnisch mit der transrektalen Sonographie verknüpft und so zur Navigation bei der Prostatabiopsie verwendet werden. Skelettszintigraphie und SPECT/CT ergänzen das initiale Staging bei erhöhtem Metastasierungsrisiko und werden zum Therapiemonitoring bei bekannten Skelettmetastasen verwendet.

Die CT dient v. a. als Ausweichuntersuchung für das lokale Staging im Falle von Kontraindikationen für eine MRT bzw. als Standarduntersuchung zum Therapiemonitoring bei extraossärer Metastasierung.

Die Cholin-PET/CT ist eine sensitive Methode zur Lokalisation eines serologischen Tumorzidivs. Bei Tumoren mit hohem Metastasierungsrisiko kann sie zudem im primären Staging zum Ausschluss von Metastasen verwendet werden. Die PSMA-PET/CT bzw. -PET/MR ist eine neue hochempfindliche „Weiterentwicklung“ der Cholin-PET/CT mit den gleichen Indikationen, aber höherer Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur PET/CT mit Cholin.

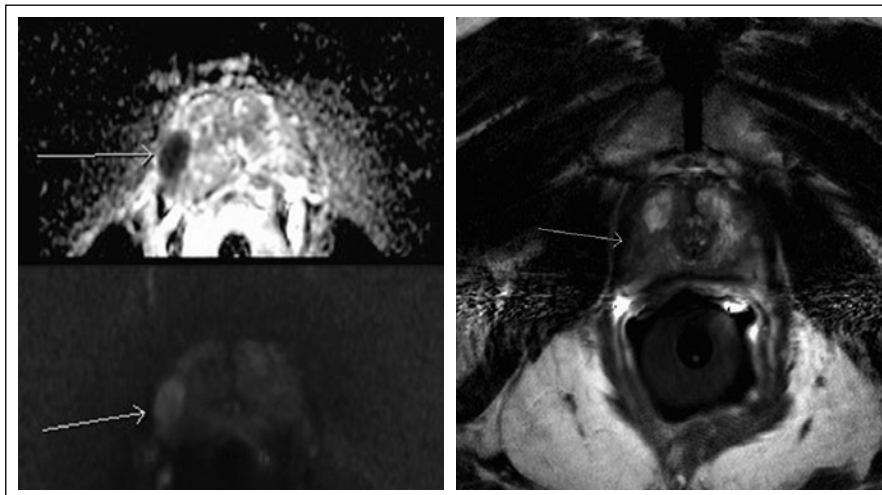


Abbildung 1: MRI – 69-jähriger Patient mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom, Gleason-Score 7, im linken Prostatalappen. Im MRI zudem malignomtypische Läsion (Pfeil) in der peripheren Zone des rechten Prostatalappens (Kategorie PIRADS 5) mit Diffusionsrestriktion: hyperintens (hell) in der Diffusions-Sequenz (links unten) und hypointens (dunkel) in der ADC-Sequenz (links oben). Keine Hinweise auf ein organüberschreitendes Wachstum in der T2-Sequenz (rechts). © Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, KSW

■ Einleitung

Die Bildgebung beim Prostatakarzinom ist derzeit stark im Wandel. Verbesserte und neue Methoden haben starken Einfluss auf die prätherapeutische Einschätzung der Patienten, auf die initiale Therapie sowie zunehmend auch auf die therapeutischen Maßnahmen im Rezidivfall.

Ziel dieses Beitrages ist es, einen Überblick über die aktuelle Diagnostik beim Prostatakarzinom zu geben.

■ Bildgebungsmethoden

Das Prostatakarzinom ist in der Schweiz die zweithäufigste krebisbedingte Todesursache beim Mann. Bis vor Kurzem war die Bildgebung sowohl bei der Erstdiagnose als auch im Rezidivfall durch eine eingeschränkte Detailauflösung im Bereich der Prostata und eine mangelhafte Sensitivität bei der Detektion von Metastasen stark limitiert.

Mit den verbesserten bildgebenden Möglichkeiten hat sich die Diagnostik allerdings stark gewandelt und nimmt nun auch zunehmend Einfluss auf die therapeutischen Maßnahmen.

MRI (Abb. 1)

Bildherstellung mittels starker Magnetfelder. Sehr hoher Weichteilkontrast. Mit Einführung der multiparametri-

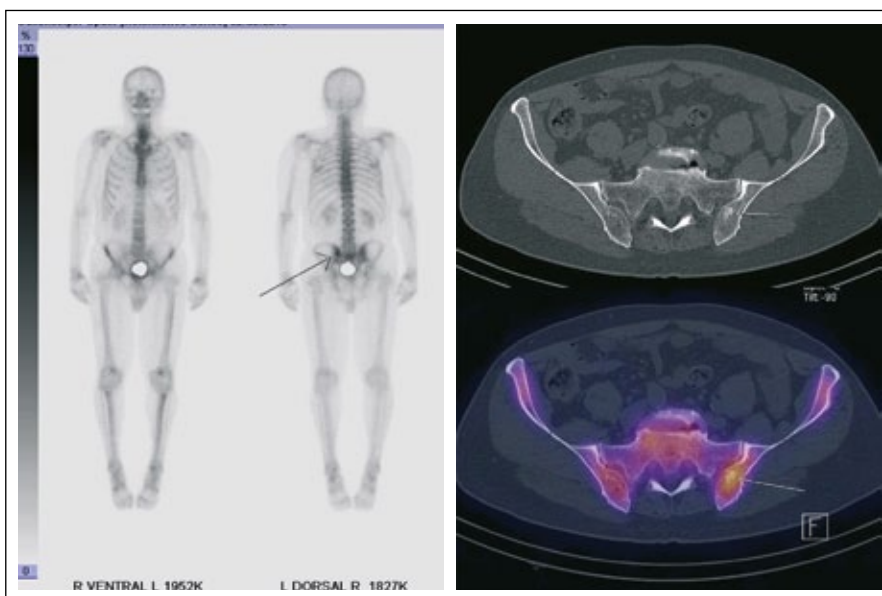


Abbildung 2: SPECT/CT – 73-jähriger Patient mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms cT2 cN0 cM0, Gleason-Score 4+5=9. In der Staging-Skelettszintigraphie (links) metastasensuskter Hotspot in Projektion auf das linke ISG (Pfeil). Zur Klärung des Befundes Anfertigung einer SPECT/CT. Dort Lokalisation der Läsion im linken Os ilium mit CT-morphologisch typischer Konfiguration für ein benignes Enchondrom (Pfeil). © Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, KSW

schen Hochfeld-MRT mit dedizierten Endorektalspulen und neuen Sequenzen (Diffusion, T2 mit kleinem Gesichtsfeld, Perfusion und Spektroskopie) wurde das lokale Staging revolutioniert. Es ist nun möglich, die Prostata nicht nur bzgl. organüberschreitenden Wachstums zu beurteilen, sondern neu auch einzelne Tumorherde in der Prostata spezifisch zu visualisieren. Dies hat zunehmend Einfluss auf die weiteren diagnostischen Abläufe. Vermehrt wird bei klinischem Tumorverdacht bzw. bei pathologisch erhöhtem PSA-Wert als Erstes eine Prostata-MRI mit anschließender gezielter Biopsie durchgeführt, statt standardisierter sonographisch gesteuerter transrektaler Biopsien.

Als nächster Schritt erfolgte die Einführung eines strukturierten Befundungssystems für die Prostata-MRI (PIRADS) zur besseren Reproduzierbarkeit der erhobenen Befunde.

Skelettszintigraphie und SPECT/CT (Abb. 2)

Ein radioaktiv markiertes Bisphosphonat ermöglicht die Beurteilung des Knochenstoffwechsels. Dieser kann mittels planarer Szintigraphiebilder visualisiert werden und bildet so eine sensitive Methode zur Beurteilung ossärer Metastasen. Die SPECT/CT erhöht durch 3-dimensionale Szintigraphiebilder, kombiniert mit einer CT, die Sensitivität und insbesondere auch die Spezifität der Untersuchung tiefgreifend.

Die Skelettszintigraphie ist seit Jahren fester Bestandteil des primären Stagings bei erhöhtem Metastasierungsrisiko. Zudem ist die Skelettszintigraphie eine wertvolle Untersuchung zur Beurteilung der Metastasenaktivität bei bekannter ossärer Metastasierung.

CT (Abb. 3)

Die Computertomographie als 3-dimensionales Röntgenbild stellt eine Alternativuntersuchung für das lokale Staging im Falle von Kontraindikationen für eine MRI dar. Zudem ist sie eine wertvolle Untersuchung zur Beurteilung des Tumorloads bzw. des Therapieansprechens im Falle einer Metastasierung.

¹⁸F-Cholin-PET/CT (Abb. 4)

Die Cholin-PET/CT ist eine Kombination aus 3-dimensionaler Positronen-

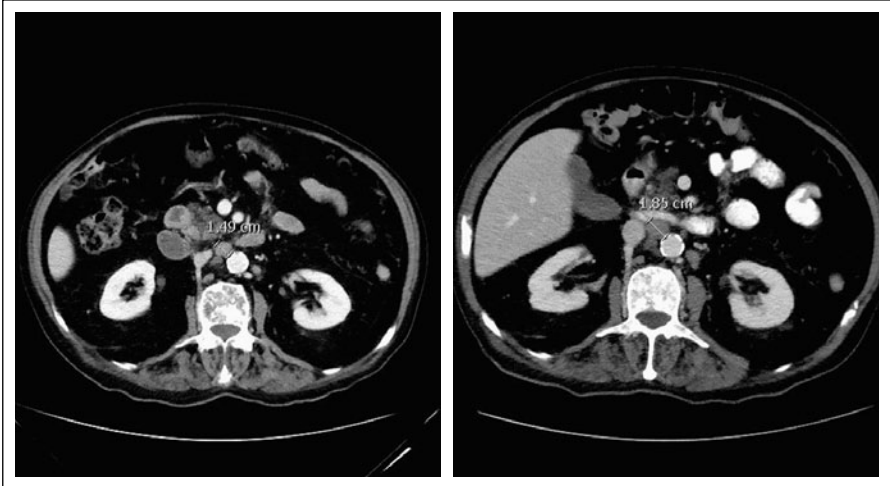


Abbildung 3: CT – 85-jähriger Patient mit primär ossär und lymphatisch metastasiertem Prostatakarzinom (Erstdiagnose vor 5 Jahren) und Anstieg des PSA in der Therapiepause. In der aktuellen CT (rechts) größtenprogrediente Lymphknotenmetastasen retroperitoneal mit exemplarischer Metastase 1,9 cm interaortocaval, in der Voruntersuchung (links) 5 Monate zuvor noch 1,5 cm messend. © Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, KSW

nenemissionstomographie (mit Cholin als Tracer) und einer CT. Sie stellt eine sensitive Untersuchung zur Beurteilung eines Tumorrezidivs (insb. bei $\text{PSA} \geq 2 \text{ ng/ml}$ bzw. bei rascher Verdoppelungszeit) nach kurativ intendierter Therapie dar (kassenpflichtig). Beim Primärstaging ist die Untersuchung nur

im Falle einer hohen Metastasierungswahrscheinlichkeit sinnvoll (nicht kassenpflichtig). Durch die verbesserte Sensitivität wird die Untersuchung zunehmend in den Guidelines abgebildet und nimmt Einfluss auf die therapeutischen Maßnahmen in der Rezidivsituation.

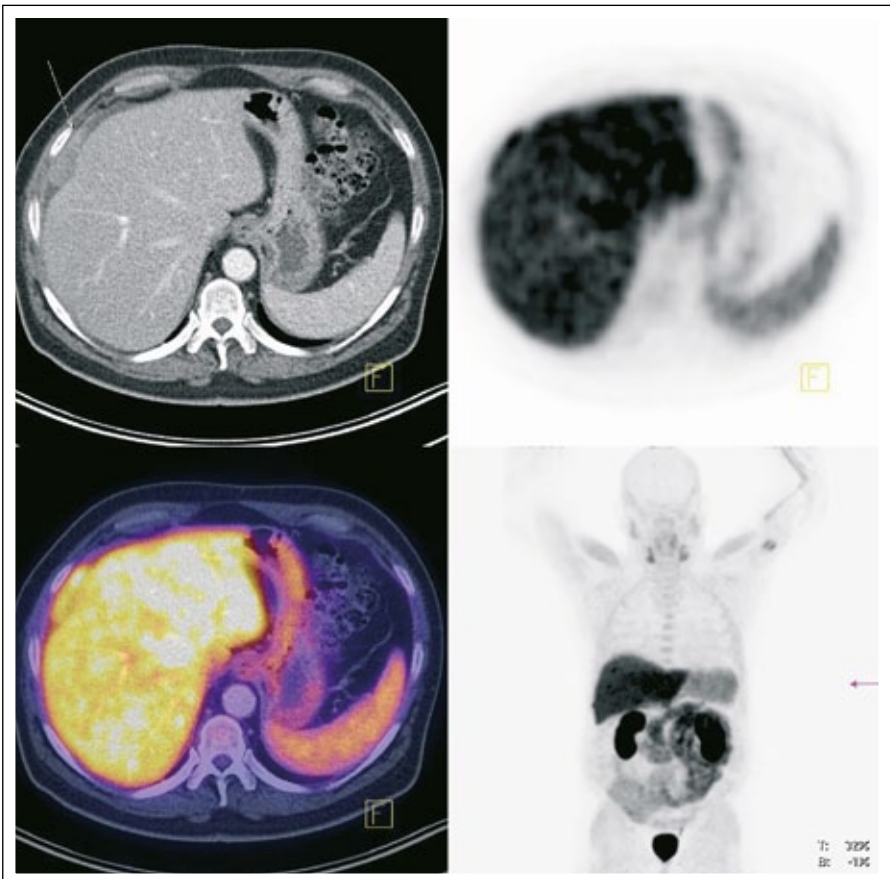


Abbildung 4: ¹⁸F-Cholin – 62-jähriger Patient mit Prostatakarzinom, initial pT3a pN0 M0 G3 L0 V0 R1, Gleason-Score 4+3=7, PSA 5,1 ng/ml. Status nach roboterassistierter radikaler Prostatektomie vor 5 Jahren. Aktuell PSA-Anstieg auf 39 ng/ml (4 Monate zuvor: 4,7 ng/ml). In der Cholin-PET/CT Nachweis einer Cholin-aktiven peritonealen Weichteilvermehrung perihepatisch. In der anschließend durchgeführten ultraschallgesteuerten Biopsie Nachweis einer Metastasierung des bekannten Prostatakarzinoms. © Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, KSW

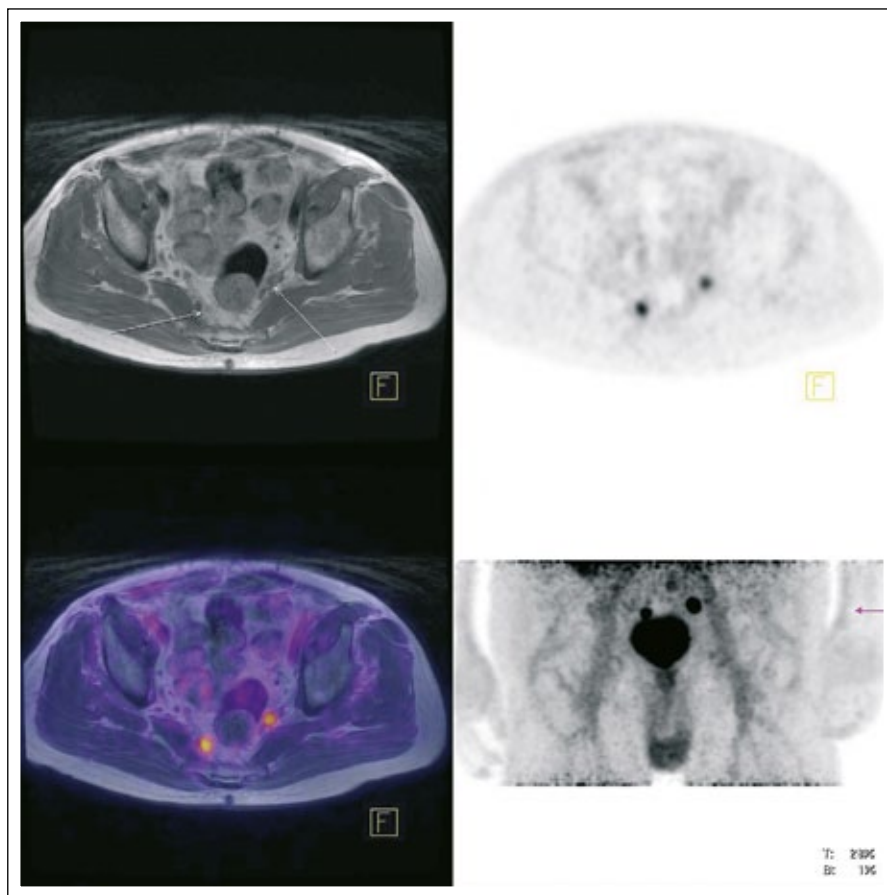


Abbildung 5: ^{68}Ga -PSMA-PET/MR – 60-jähriger Patient mit Prostatakarzinom, initial pT2c, pN0, (0/21), cM0, Gleason-Score 3+4=7, R0. PSA 4,7 ng/ml. Status nach roboterassistierter radikaler Prostatektomie vor 9 Jahren. Status nach perkutaner Prostatalogennachbestrahlung mit 72 Gy vor 6 Jahren wegen PSA-Anstiegs auf 0,3 ng/ml. Aktuell erneuter PSA-Anstieg auf 0,15 ng/ml. In der durchgeführten PSMA-PET/MR Nachweis von 2 PSMA-aktiven Lymphknoten präsakral im kleinen Becken. In der durchgeführten roboterassistierten Salvage-Lymphadenektomie Bestätigung von 2 Lymphknotenmetastasen des bekannten Prostatakarzinoms. © Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich

^{68}Ga -PSMA-PET/CT bzw. -PET/MR (Abb. 5)
„Weiterentwicklung“ der Cholin-PET/CT. Neue hochsensitive und sehr spezifische Untersuchung (ca. 10× höhe-

re Sensitivität im Vergleich zur Cholin-PET/CT). Die PSMA-PET kann sowohl mit einer CT- als auch mit einer MR-Untersuchung kombiniert werden. Ab 2017 wird die PSMA-PET/CT in der

Schweiz bei Patienten mit einem serologischen Tumorrezidiv durch die Krankenkassen vergütet.

■ Schlussfolgerung

Mithilfe der neuen Bildgebungsmethoden befinden sich die Diagnostik und die Therapie des Prostatakarzinoms im Umbruch. Im primären Staging dank der hochauflösenden MRT und insbesondere auch in der Rezidivsituation mit Cholin-PET/CT und PSMA-PET/CT stehen potente Untersuchungen zur Verfügung, welche gezieltere und frühere Behandlungen ermöglichen.

Weiterführende Literatur:

Bundesamt für Statistik, Nationales Institut für Krebs Epidemiologie und -registrierung, Schweizer Kinderkrebsregister (Hrsg). Schweizerischer Krebsbericht 2015. Bundesamt für Statistik, Neuchâtel, 2016.

Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2015. European Association of Urology, 2015.

National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer, Version 1.2017 – December 16, 2016. NCCN.org

Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v69–77.

Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, et al. Value of ^{68}Ga -PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. J Nucl Med 2016; 57: 1713–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jan David Soyka
Leitender Arzt Institut für Radiologie & Nuklearmedizin
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: jan.soyka@ksw.ch
www.ksw.ch/radiologie

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 23

Direktan 25 mg-Kautabletten, Direktan 50 mg-Kautabletten, Direktan 100 mg-Kautabletten. Zusammensetzung: 1 Kautablette enthält 35,12 mg/70,24 mg/140,48 mg Sildenafilcitrat, das *in situ* zu 25 mg/50 mg/100 mg Sildenafil umgewandelt wird. **Sonstige Bestandteile:** Polacrilin-Kalium, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Aspartam (E 951; 2,15 mg/4,30 mg/8,60 mg), Croscarmellose-Natrium, Pfefferminzaroma, Lactose-Monohydrat (70,4575 mg/140,915 mg/281,83 mg), Povidon K-30. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Direktan kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklischen-Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Sildenafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht. Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie auch Sildenafil sind bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), nicht anzuwenden. Bei folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert: schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise *Retinitis pigmentosa* (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. ATC-Code: G04BE03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** *Direktan 25 mg-Kautabletten:* 4 Stk. *Direktan 50 mg-Kautabletten:* 4, 12 und 40 Stk. *Direktan 100 mg-Kautabletten:* 2, 4, 12 und 40 Stk. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **Stand der Information:** Juli 2013

Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)

C. Padevit

■ Einleitung

Zur Behandlung eines organbegrenzten Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms werden aktuell in den EAU-Guidelines und in den deutschen S3-Leitlinien die radikale Prostatektomie, die perkutane Radiotherapie, die Brachytherapie und die aktive Überwachung (Active Surveillance [AS]) empfohlen [1, 2].

Die fokale Therapie mit HIFU kann hier eine Alternative darstellen. Seit über 20 Jahren wird HIFU zur Behandlung von Prostatakarzinomen angewendet. Früher waren Komplettbehandlungen der Prostata nötig, heute kann durch exakte Diagnostik mittels multiparametrischem MRI und der nachfolgenden Prostatabiopsie per Hemiablation oder fokal behandelt werden (Abb. 1). Dabei werden

gezielt und ausschließlich die tumortragenden Anteile in der Prostata eliminiert. Der Organerhalt sowie die Reduktion von Nebenwirkungen (Schonung des Sphinkterapparats, der Gefäßnervenbündel und des Rektums), die eine radikale Therapie zur Folge hätten, sind das erklärte Ziel einer fokalen Therapie.

Für Patienten, die wegen starker psychosozialer Belastung eine AS frühzeitig abbrechen, um eine definitive Therapie anzustreben, kann die organerhaltende HIFU-Therapie eine dankbare Erweiterung des Therapiespektrums darstellen und als Mittelweg zwischen AS und radikalen Therapieoptionen einen wichtigen Platz einnehmen.

■ Technische Grundlagen und Behandlungsablauf

Durch eine Linse werden die Ultraschallwellen gebündelt und auf einen sehr kleinen Brennpunkt mit Temperaturen bis zu 90° C fokussiert. Dadurch wird das Tumorgewebe millimetergenau erhitzt und zerstört. Die Gewebeablation erfolgt durch thermische und mechanische Effekte. Die thermische Destruktion von Tumorgewebe erfolgt durch Absorption der Ultraschallwellen im Gewebe (Erwärmung auf bis zu 90° C). Der mechanische Effekt ist bedingt durch den Unterdruck, der durch die Schallwellen entsteht (Wechselwirkung von Wasser im Gewebe und den Ultraschallwellen) und so zur Ausbildung einer Kavitation führt. Durch beide Effekte entstehen Koagulationsnekrosen.

Während der Behandlung liegt der Patient in Rechtsseitenlage in Allgemeinnarkose, die Harnblase ist mit einem Dauerkatheter drainiert. Die Sonde wird rektal eingeführt (Abb. 2). Sie umfasst den Behandlungsschallkopf (3 MHz) und den Diagnostikschallkopf (7,5 MHz). Der Diagnostikschallkopf erzeugt ein virtuelles 3D-Modell der Prostata. Die multiparametrischen MRI-Bilder, die als Grundlage der zuvor erfolgten perinealen Fusionsbiopsie angefertigt wurden, können nun eingelesen und mit dem Live-3D-Ultraschallbild fusioniert werden. Die markierten Läsionen werden nun schrittweise computergesteuert behandelt. Dabei erfolgt eine automatische Berechnung der Energiedosis. Während der ganzen Behandlung ist der Schallkopf von einer Kühlflüssigkeit umgeben, um das Rektum zu schützen. Über Bewegungsdetektoren wird kontinuierlich eine Lagekontrolle durchgeführt. Nach der Therapiesitzung kann eine direkte Erfolgskontrolle mittels Kontrastmittelsonographie durchgeführt und falls notwendig und gewünscht nachbehandelt werden (Abb. 3).

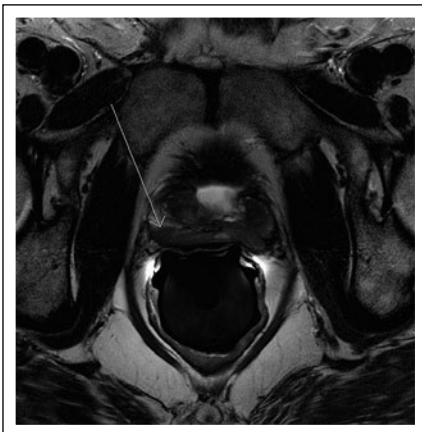


Abbildung 1: Im MRI gut erkennbare, 1 cm durchmessende hypointense Läsion, histologisch einem Prostatakarzinom mit Gleason-Score 3+3 an der Basis peripher rechts entsprechend. Status nach transurethraler Prostataresektion. © Klinik für Urologie, KSW

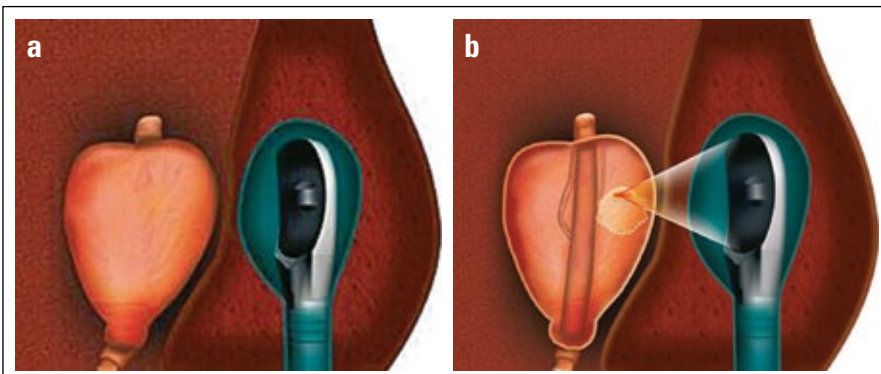


Abbildung 2: (a) Rektale Lage der HIFU-Behandlungssonde. (b) Applikation von hochintensiven fokussierten Ultraschallwellen. © EDAP TMS GmbH, mit freundlicher Genehmigung.

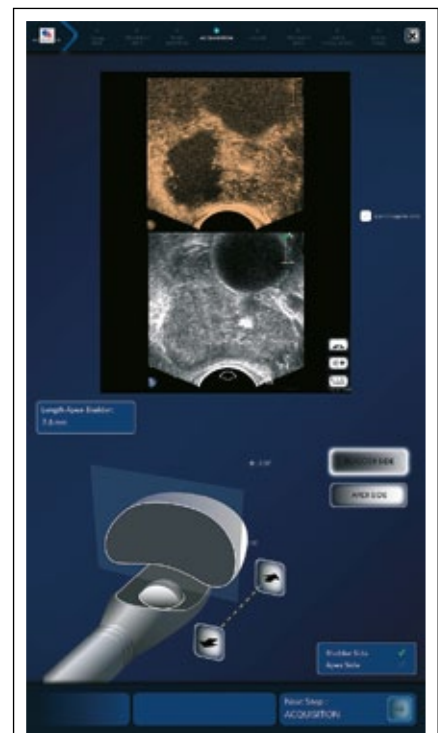


Abbildung 3: Sonographische Darstellung des behandelten, devaskularisierten Areals mit Kontrastmittel. © EDAP TMS GmbH, mit freundlicher Genehmigung.

■ HIFU als fokale Therapie

Im Gegensatz zur Strahlentherapie muss bei der HIFU keine Gesamtdosis berücksichtigt werden, die Behandlung ist somit mindestens theoretisch mehrfach wiederholbar. Ganzer et al. berichten in einer Serie von 538 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 8,1 Jahren über ein tumorspezifisches Überleben von 96,2 % bei „Intermediate-risk“-Tumoren. Häufigste Nebenwirkung bei dieser „Whole-gland“-Behandlung war das Auftreten einer narbigen Blasenhalssstenose bei 28,3 % der Patienten, Urininkontinenz bei 17 % und erektile Dysfunktion bei rund 35 % (GV möglich mit oder ohne PDE5-Inhibitor), zudem 0,7 % Fistelbildung rektourethral [3]. Die Größenordnung der Nebenwirkungen nach Behandlung der ganzen Drüse konnten Dickinson et al. kürzlich bestätigen [4].

Die einfachste Form der fokalen Behandlung mittels HIFU ist die Hemiablation der Prostata mit Schonung des neurovaskulären Bündels auf der Gegenseite. Die Potenzrate liegt beim Patientenkollektiv von Van Velthoven et al. bei rund 75 %, eine Inkontinenz lag postinterventionell nicht vor [5].

Die Indextumorthese geht davon aus, dass die Prognose vom größten Tumor-

fokus bestimmt wird, da nur dieser das Potenzial zur Metastasierung hat [6]. Begleitende, kleine Tumorherde werden als nicht signifikante Tumoren angesehen (Volumen < 0,5 ml) und müssen nicht zwingend mitbehandelt werden. Multifokalität, wie sie in 50–80 % der Prostatakarzinome vorliegt, ist keine Kontraindikation für eine fokale HIFU-Therapie, solange die Indexläsion sicher diagnostiziert und therapiert werden kann [7–9]. Das Nebenwirkungsspektrum ist bei Beschränkung auf die Indexläsion erwartungsgemäß tiefer als bei einer Hemiablation. Die Inkontinenz lag bei Ahmed et al. bei 8 %, die erektile Dysfunktion bei 23 %. Bei 85,7 % konnte 12 Monate nach erfolgter fokaler HIFU-Behandlung kein Tumor mehr nachgewiesen werden [9].

■ Zusammenfassung

Die HIFU gilt als reifste alternative Technik zur Behandlung eines Prostatakarzinoms. Der Wunsch nach einer organerhaltenden und nebenwirkungsarmen Behandlung im Vergleich zu den etablierten Standardtherapien inkl. aktiver Überwachung für Patienten mit einem niedrig oder früh intermediären Risiko und „Low-volume“-Prostatakarzinom ist zweifelsohne groß. Für einen Teil dieser Patienten kann die fokale HIFU eine Alternative darstellen.

Literatur:

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent – update 2013. Eur Urol 2014; 65: 124–37.
2. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. DKG, DKH, AWMF, 2014.
3. Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. BJU Int 2013; 112: 322–9.
4. Dickinson L, Arya M, Afzal N, et al. Medium-term outcomes after whole-gland high-intensity focused ultrasound for the treatment of nonmetastatic prostate cancer from a multicentre registry cohort. Eur Urol 2016; 70: 668–74.
5. Van Velthoven R, Aoun F, Limani K, et al. Primary zonal high intensity focused ultrasound for prostate cancer: results of a prospective phase IIa feasibility study. Prostate Cancer 2014; 2014: 756189.
6. Haffner MC, Mosbruger T, Esopi DM, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. J Clin Invest 2013; 123: 4918–22.
7. Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: Review. Urology 2007; 70: S3–S8.
8. Ahmed HU, Arya M, Freeman A, et al. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? Lancet Oncol 2012; 13: e509–17.
9. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, et al. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localised prostate cancer: a prospective development study. Eur Urol 2015; 68: 927–36.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Padevit
Stv. Chefarzt Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: christian.padevit@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

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,
H. Manz

Druck: Bernsteiner Media Group GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4x im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Radikale Prostatektomie

H. John

■ Einleitung

Die radikale Prostatektomie hat das Ziel, das Prostatakarzinom operativ zu heilen unter Erhaltung der Harnkontinenz und falls möglich der erektilen Funktion. Eine obere Alterslimite zur Indikation *per se* besteht nicht, doch sollten die Komorbiditäten noch eine Lebenserwartung von 10 Jahren ermöglichen [1].

Die radikale Prostatektomie ist die einzige Therapieoption, die einen Vorteil bezüglich krebspezifischen und totalen Überlebens im Vergleich mit einem konservativen Vorgehen gezeigt hat [2], wie auch eine aktive kurative Therapie mit radikaler Prostatektomie oder eine Radiotherapie die Progressionsraten und Metastasierung im Langzeitverlauf wesentlich senken [3]. Den größten Überlebensvorteil nach radikaler Prostatektomie haben jüngere Männer unter 65 Jahre und Männer mit „Intermediate-risk“-Karzinomen. Das krebspezifische Überleben bei „Low-risk“- und „Intermediate-risk“-Karzinomen nach radikaler Prostatektomie liegt nach 10 Jahren bei 90–100 % und bei 85–94 % nach 18 Jahren [4].

■ Offene, laparoskopische und roboterassistierte radikale Prostatektomie

Die retropubische und die perineale Prostatektomie erfolgen durch offenchirurgische Zugänge. Die roboterassistierte laparoskopische radikale Prostatektomie hat in den USA die offene retropubische Technik abgelöst und ist zum Goldstandard geworden (Abb. 1). Auch in Europa ist diese Entwicklung zu beobachten. Kürzere Operationszeiten, kleinerer Blutverlust und Transfusionsraten [5], verbunden mit weniger Komplikationen und kürzeren Hospitalisationszeiten, sind akzeptiert und erklären die Entwicklung von der offenen Prostatektomie hin zur laparoskopischen roboterassistierten Operationstechnik [6]. Auch im eigenen Patientengut haben wir die perioperativen Vorteile der minimalinvasiven Technik zeigen können (Tab. 1).

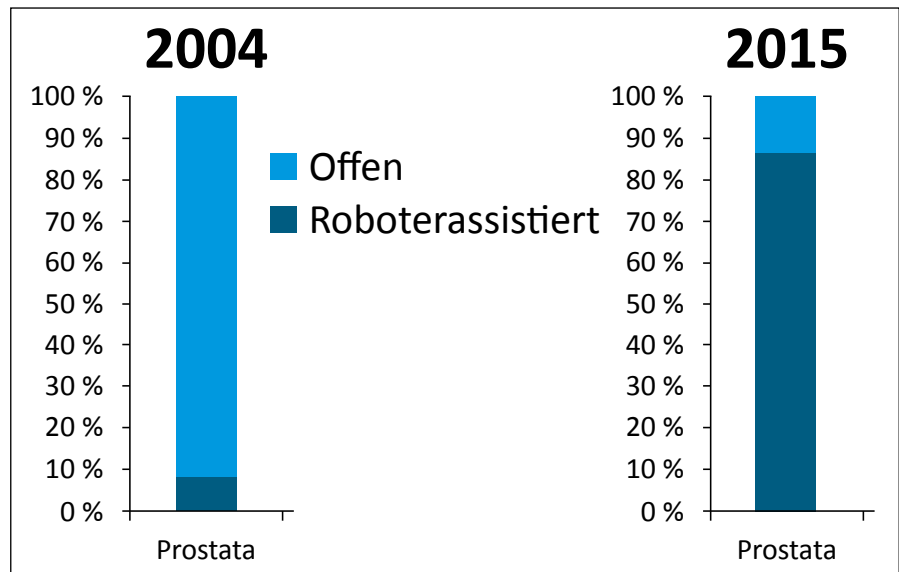


Abbildung 1: Verhältnis der offenen versus roboterassistierten radikalen Prostatektomien in den USA im Jahre 2004 und 2015. Daten: ISI estimates and third party data. Intuitive Surgical, 2016.

Historisch wurde die technische Entwicklung von einem französischen Karikaturisten 1914 bereits visionär erahnt, der sich einen Operationssaal im Jahre 2000 schon robotisch ausgestattet vorstellte (Abb. 2). Die offenchirurgische Operationstechnik scheint bald der Vergangenheit anzugehören.

Das funktionelle Outcome hängt wesentlich von der Erfahrung des Operateurs und des Teams ab. Zentren mit großer Erfahrung und Fallzahlen erzielen bessere tumorfreie Resektatränder und auch funktionelle Resultate. Die ro-

boterassistierte radikale Prostatektomie zeigt jedoch bessere Kontinenz- und Potenzergebnisse im Vergleich zur offenchirurgischen Technik in uniinstitutionellen Vergleichen [7, 8], wie auch erhoben über eine Metaanalyse [9, 10]. Der Shift der Patienten zu Zentren mit großen Fallzahlen ist im Ausland wie auch in der Schweiz zu beobachten [11]. Die Gesundheitspolitik und die Gesundheitsökonomie möchten minimale Fallzahlen pro Operateur einführen. Die roboterassistierte Technologie hat es geschafft, komplexe ablativ und rekonstruktive offene Eingriffe mit den

Tabelle 1: Perioperative Resultate von offener versus roboterassistierter Technik bei 534 radikalen Prostatektomien (uniinstitutionell, Kantonsspital Winterthur 2000–2012). * $p < 0,05$.

Patienten (n = 532)	Offen (n = 264)	Roboterassistiert (n = 268)
Beobachtungszeitraum	2000–09	2009–12
Alter [Jahre]	64	65
PSA prä OP [ng/ml]	10,4	8,3
Path. Tumorstadium	185 × pT2 70 × pT3 9 × pT4	212 × pT2 53 × pT3 1 × pT4
Gleason-Score	70 × = 6 123 × = 7 71 × > 8	70 × = 6 158 × = 7 40 × > 8
Operationszeit [min.]*	225	203
Blutverlust [ml]*	1400	280
Transfusionsrate [%]*	24	2
Anastomosens Leckage [%]*	21	5
Hospitalisationszeit [d]*	13	8,3

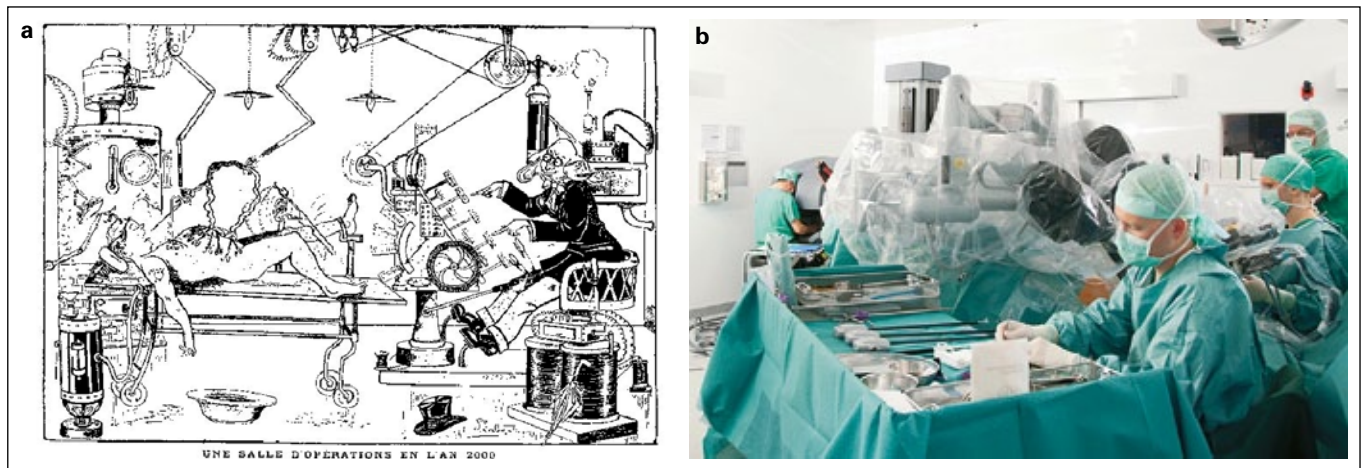


Abbildung 2: (a) Une salle d'opérations en l'an 2000; französische Karrikatur von 1914 und (b) robotisch ausgestatteter Operationssaal heute. © Klinik für Urologie, KSW

Vorteilen in die minimalinvasive Chirurgie überzuführen.

■ „Low-risk“-Karzinome

Unter „Low-risk“-Karzinomen werden cT1–2a-Tumoren mit PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score < 7 bezeichnet. Die therapeutische Entscheidung, eine radikale Prostatektomie durchzuführen, soll von der Progressionswahrscheinlichkeit, funktionellen Nebenwirkungen und dem Überlebensvorteil abhängig gemacht werden. Eine pelvine Lymphadenektomie ist beim „Low-risk“-Karzinom nicht nötig, da die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung unter 5 % liegt [12]. Eine bilaterale Schonung der neurovaskulären Bündel zum Erhalt der Kontinenz und Potenz sollte angestrebt werden. Dabei sind Kontinenzraten über 95 % ohne Einlagen und Penetrationsraten von 70–75 % erreichbar [13]. Die Schonung der Samenblasenspitzen dient zum möglichst großen Erhalt des viszero-pelvinen Nervensystems durch Verhinderung von Traktion und Stromapplikation [14]. Patienten mit klinisch insignifikanten Tumoren sollen der aktiven Überwachung („Active Surveillance“) zugeführt werden, unter Verzicht auch einer fokalen oder palliativen Therapie. Risikokalkulatoren können die Therapieentscheidung unterstützen.

■ „Intermediate-risk“-Karzinome

Unter „Intermediate“- bzw. „Median-risk“-Karzinomen werden cT2b-Tumoren mit PSA 10–20 ng/ml oder Gleason-Score = 7 bezeichnet. Klinisch organbegrenzte palpable und radiologisch

sichtbare Tumoren zeigen in der Regel eine Progressionstendenz und sollten kurativ angegangen werden. Unbehandelt zeigen diese Tumoren eine 10-Jahres-Mortalität von 13 % [15]. Da die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls zwischen 4 % und 20 % liegt, soll in diesen Fällen eine extendede Lymphadenektomie durchgeführt werden. Die Nervenschonung soll risikoadaptiert durchgeführt werden, wobei das multiparametrische MRI der Prostata mit Tumorlokalisation die Operationsplanung unterstützt.

■ „High-risk“- und lokal fortgeschrittene Karzinome

Unter „High-risk“-Karzinomen werden mindestens cT2c-Tumoren mit PSA 10–20 ng/ml oder Gleason-Score > 7 bezeichnet. Oft werden multimodale Behandlungskonzepte durchgeführt und in den Tumorboards vor- und nachbesprochen. Besteht klinisch eine kurative Behandlungsmöglichkeit, ergibt die radikale Prostatektomie bei Gleason-8–10-Tumoren ein gutes krebsspezifisches 10-Jahres-Überleben zwischen 84 % und 88 %; bei PSA > 20 ng/ml 83–91 % [16, 17]. Die radikale Prostatektomie bei cT3-Tumoren ist in Diskussion, da diese Eingriffe mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von tumorpositiven Resektionsrändern, Lymphknotenmetastasen und PSA-Relaps einhergehen. Andererseits können mit einer rechtzeitigen Prostatektomie eine gute lokale Tumorkontrolle und eine spätere lokale Infiltration in Blasenboden und Rektumvorderwand verhindert werden. Diese Eingriffe verlangen große Operationserfahrung und eine grö-

ßere Morbidität muss vermieden werden. In multimodalen Therapiekonzepten werden eine Salvage-Radiotherapie und/oder eine Hormonablation eingeschlossen. Späte Salvage-Zystektomien bei Blasenbodeninfiltrationen oder Deszendostomien bei Rektumvorderwandinfiltrationen sollten durch eine rechtzeitige Patientenselektion auch für zytoreduktive Lokaltherapien vermieden werden.

■ Technische Entwicklungen der radikalen Prostatektomie

Nervenschonung

Zur funktionellen Optimierung bei der radikalen Prostatektomie ist Schonung der neurovaskulären Bündel wichtig und kann bei klinisch organbegrenztem Prostatakarzinom in der Regel durchgeführt werden (Abb. 3). In den letzten Jahren haben die „Low-risk“-Karzinome dank der Karzinom-Früherkennung zugenommen und insbesondere sind die betroffenen Männer jünger geworden. Dadurch stieg der damit verbundene Wunsch nach Erhalt der sexuellen Aktivität. Weiterhin wird empfohlen, bei cT2c- oder cT3-Tumoren oder bei Gleason-Scores > 7 auf eine Nervenschonung zu verzichten [18]. Heute unterstützt die MRI-Bildgebung die Entscheidung für eine Nervenschonung wesentlich [19]. Intraoperativ kann je nach Verfügbarkeit auch eine Schnellschnittuntersuchung der Prostatakapsel erfolgen und anschließend das Bündel je nach Ergebnis erhalten oder reseziert werden. Der früh postoperative Einsatz von Phosphodiesterasehemmern bleibt kontrovers.

Samenblasenspitzenschonung

Das Konzept, die Samenblasenspitzen zur maximalen Nervenschonung zu belassen [14], haben einige Zentren aufgenommen. Eine prospektive randomisierte Studie diesbezüglich existiert aber nicht. Der Erhalt der Samenblasenspitze unter Belassen von 1 cm Samenblasenlänge ab Prostatabasis ist onkologisch problemlos, auch wenn die Samenblasenspitze immunhistochemisch nachweisbar PSA exprimiert [20]. Symptomatische Mukozelen sind nicht beschrieben.

Nervenersatz

Verschiedene Ansätze zum Ersatz des neurovaskulären Bündels mit autologen Transplantaten von N. suralis wurden mit unterschiedlichen Resultaten durchgeführt. Bisher konnte ein funktioneller Benefit nicht konklusiv gezeigt werden [21]. Prospektive Serien mit einem Allograft Avance® (AxoGen Inc., Alachua, USA) zur Überbrückung der peripheren Diskontinuität und strukturellen Unterstützung der Axonregeneration sind noch nicht abgeschlossen [22].

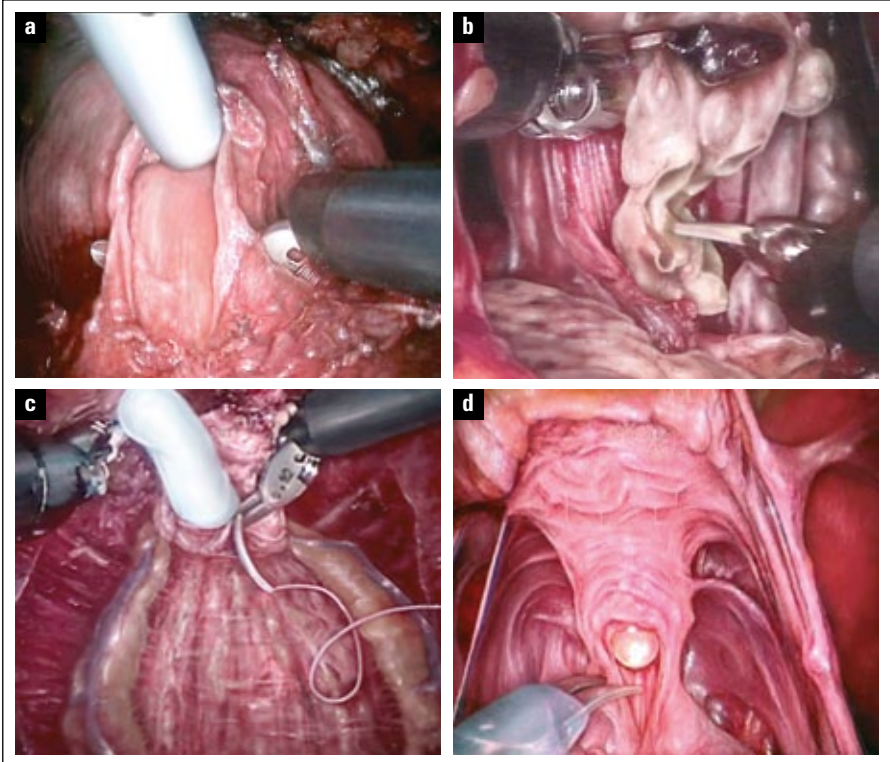


Abbildung 3: Funktionelle operative Optimierung: (a) Schonung von Blasen Hals zur Frühkontinenz, (b) der Samenblase und (c) der neurovaskulären Bündel sowie (d) Belassen eines langen Urethrastumpfes. © Klinik für Urologie, KSW

Die innovativen Produkte der SpeediCath® Familie

Mehr Informationen unter www.coloplast.at



Um die Versorgung Ihrer Patienten noch diskreter und einfacher zu gestalten, erweitert Coloplast das SpeediCath® Sortiment um zwei neue Produkte:

- › **SpeediCath® Flex** – der neue Katheter für den Mann. Mit flexibler Kugelspitze, trockener Schutzfolie und elastischem Griff – leicht gemacht bis ins Detail.
- › **SpeediCath® Compact Set** – der kompakte Katheter mit integriertem Beutel für Frauen und Männer. Intuitive und leichte Anwendung, jederzeit und überall.



Partielle Prostatektomie

Die Möglichkeit der anterioren partiellen Prostatektomie bei isolierten apikalen Prostatakarzinomen, die bildgebend diagnostiziert sind, werden klinisch experimentell untersucht – wie auch alternative fokale Therapieoptionen. Selbstverständlich müssen auch hier onkologische Signifikanz und Progressionsrisiko stratifiziert abgewogen werden, nebst einer funktionellen und onkologischen Verlaufsbeobachtung.

Sekundäre Lymphadenektomie, Salvage-Lymphadenektomie

Dank der neu verfügbaren Bildgebung des PSMA-PET-CT zur Detektion von isolierten solitären Lymphknotenmetastasen bereits ab einem PSA von 0,5 ng/ml und der laparoskopisch roboterassistierten Technologie hat die sekundäre Lymphadenektomie seit kurzer Zeit in individuellen Behandlungskonzepten eine gewisse Bedeutung erhalten. Daten, ob das krebsspezifische Überleben verbessert werden kann, fehlen [23].

Zusammenfassung

Patienten mit „Low“- und „Intermediate-risk“-Prostatakarzinom und Lebenserwartung über 10 Jahren soll eine radikale Prostatektomie angeboten werden. Falls onkologisch möglich, müssen eine aktive Überwachung und Radiotherapie als Alternativen diskutiert werden. Das multiparametrische MRI kann eine nervenschonende Operationstechnik auch beim „Intermediate“- und „High-risk“-Prostatakarzinom ermöglichen. In selektierten Fällen können auch lokal fortgeschrittene Fälle (cT3a oder T3–4/N1) in einem multimodalen Setting von ei-

ner radikalen Prostatektomie profitieren. Eine neoadjuvante Hormontherapie ist nicht indiziert vor radikaler Prostatektomie, eine adjuvante Hormontherapie ist der Standard bei einer pN⁺-Situation.

Interdisziplinäre Tumorboards sind vor allem bei multimodalen Therapiestrategien hilfreich. Technisch hat sich in den letzten Jahren die laparoskopische roboterassistierte radikale Prostatektomie durchgesetzt mit den Vorteilen einer geringen Morbidität und guten funktionellen Ergebnissen.

Literatur:

1. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1335–41.
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932–42.
3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–24.
4. Mottet N, Bellmunt E, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2016. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
5. Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, et al. Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2006; 67: 360–3.
6. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016; 388: 1057–66.
7. Menon M, Tewari A, Baize B, et al. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002; 60: 864–8.
8. Tewari A, Srivasatava A, Menon M; Members of the VIP Team. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003; 92: 205–10.
9. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 418–30.
10. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 405–17.

11. Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ, et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013; 64: 786–98.
12. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012; 61: 480–7.
13. Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007; 110: 1951–8.
14. John H, Hauri D. Seminal vesicle-sparing radical prostatectomy: a novel concept to restore early urinary continence. *Urology* 2000; 55: 820–4.
15. Rider JR, Sandin F, Andren O, et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013; 63: 88–96.
16. Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010; 58: 1–7; discussion 10–1.
17. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53: 950–9.
18. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 133–9.
19. Panebianco V, Salciccia S, Cattarino S, et al. Use of multiparametric MR with neurovascular bundle evaluation to optimize the oncological and functional management of patients considered for nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2012; 9: 2157–66.
20. John H, Hauri D, Maake C. The effect of seminal vesicle-sparing radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen level. *BJU Int* 2003; 92: 920–3.
21. Davis JW, Chang DW, Chevray P, et al. Randomized phase II trial evaluation of erectile function after attempted unilateral cavernous nerve-sparing retropubic radical prostatectomy with versus without unilateral sural nerve grafting for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 1135–43.
22. Vollmer C, Horstmann M, Padevit C, et al. Nerve grafting with an allograft during radical prostatectomy: Prospective, randomized, blinded study. *Eur Urol Suppl* 2012; 11: e344.
23. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1410–7.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hubert John
Chefarzt Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: hubert.john@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. 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. Mikrokrystalline 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/0716/0002

Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

T. Lippuner

■ Zusammenfassung

Die kurative, perkutane Radiotherapie (RT) ist einer der Grundpfeiler zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Sie kann sowohl beim frühen als auch beim lokal fortgeschrittenen Karzinom und in der nodal metastasierten Situation eingesetzt werden. Gemäß einer komparativen Analyse der Prostate Cancer Results Study Group von 2012 [1] ist sie in der „Low“-, „Intermediate“- und „High-risk“-Gruppe der Operation im krebspezifischen Überleben gleichwertig (Risikogruppen gemäß D'Amico et al. [2]). Die RT wird bei mittlerem bis hohem Risiko gemäß diesen Gruppen mit einer antiandrogenen Therapie mit einem „Luteinizing hormone-releasing hormone“- (LHRH) Analogon kombiniert. Je nach Risikoprofil dauert diese antiandrogene Therapie 6 Monate bis 3 Jahre. Bei einer Dauer von über 6 Monaten sollte diese zur Osteoporoseprophylaxe mit einem täglichen Kalziumpräparat und einer prophylaktischen Denosumab-Gabe alle 6 Monate kombiniert werden. Die RT kann auch adjuvant bei einem operierten, lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom oder als Salvage-RT beim Lokalrezidiv eines operierten Prostatakarzinoms mit potenziell kurativer Zielsetzung eingesetzt werden.

Moderne Linearbeschleuniger (Abb. 1) geben uns die Möglichkeit, mittels modulierter Techniken, wie z. B. der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) oder einer Rapidarc-Bestrahlung, die Dosis homogen im Zielvolumen zu applizieren und gleichzeitig die Risikoorgane wie Rektum oder Blase optimal zu schonen. Durch die Möglichkeit des Onboard-Imagings kann mittels einer „Image-Guided RT“ (IGRT) die Genauigkeit weiter verbessert und damit die Nebenwirkungsrate, insbesondere auch der Spätnebenwirkungen, vermindert werden.

■ Einleitung

In diesem Vortrag soll ein Überblick über die Möglichkeiten der kurativen

RT beim Prostatakarzinom in sowohl frühem als auch lokal fortgeschrittenem Stadium oder bei der adjuvanten bzw. Salvage-RT nach Operation gegeben werden. Ich werde gemäß Risikoprofil auf die verschiedenen Techniken, Kombinationen und Resultate eingehen.

■ Risikoadaptierte Behandlungsstrategien

„Low-risk“-Gruppe

Diese Patienten haben ein Stadium T1a–T2a N0 M0 mit einem Gleason-Score von 6 und einem PSA-Wert von < 10 ng/ml. Diese Patienten qualifizieren auch für eine Active Surveillance, d. h. für ein aktives Abwarten mit regelmäßigen Kontrollen, PSA-Wertbestimmungen und Biopsien. Bei Anzeichen eines Progresses wird dann die kurative Therapie (RT oder Operation) in die Wege geleitet. Unabhängig von der Therapie (Active Surveillance vs. Prostatektomie vs. RT) liegt das krankheitspezifische 10-Jahres-Überleben in dieser Gruppe bei > 95 % [3]. Die RT erfolgt auf eine Dosis von $\geq 75,6$ Gy. Eine Kombination mit einem LHRH-Analogon ist nicht nötig. Das Bestrahlungsvolumen umfasst die Prostata mit einem Sicherheitssaum, um die Bewegung der

Prostata und die Lagerungsungenauigkeit auszugleichen.

„Intermediate-risk“-Gruppe

Diese Patienten haben einen größeren Tumorload mit einem Stadium T2b–2c N0 M0 oder einem Gleason-Score von 7 oder einem PSA-Wert von 10–20 ng/ml. Diese Patienten benötigen eine Therapie. In Ausnahmefällen wie z. B. bei einer Lebenserwartung von < 5 Jahren können diese Patienten mit einer Watchful-Waiting-Strategie behandelt werden. Dies bedeutet, dass bei Symptomen oder einem deutlichen PSA-Progress oder bei Metastasierung eine palliative Therapie in die Wege geleitet wird. Die RT wird mit einer antihormonellen Therapie für 6 Monate kombiniert, welche 3 Monate vor RT-Beginn begonnen wird. Die Gesamtdosis beträgt ebenfalls $\geq 75,6$ Gy und die RT kann in 1 Serie appliziert werden.

„High-risk“-Gruppe

Hier handelt es sich um Patienten im Stadium T3a–T4 N0–1 M0 oder einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml. Diese Patienten benötigen eine Therapie, wenn die Lebenserwartung ≥ 2 Jahre beträgt. Ansonsten soll eine palliative antihor-



Abbildung 1: Moderner Linearbeschleuniger mit Onboard-Imaging. © Klinik für Radio-Onkologie, KSW

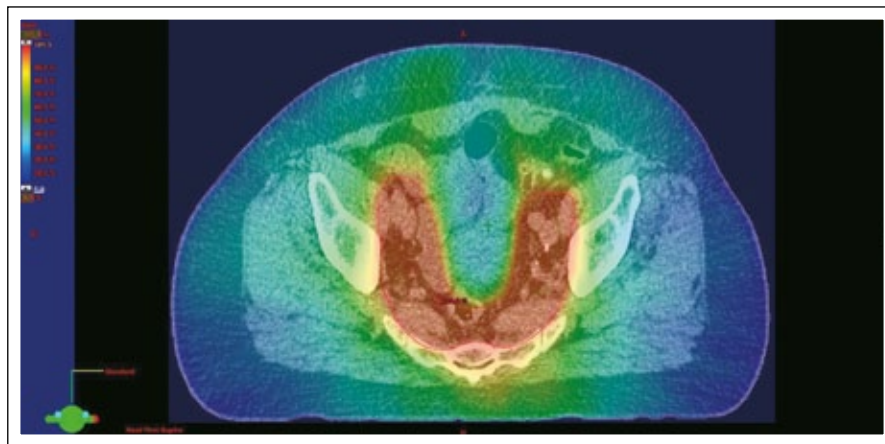


Abbildung 2: Rapidarc-Plan – Lymphabflussgebiet. (rot 95–105 % der Dosis, türkis 30–50 %). Darmbereich kann optimal geschont werden. © Klinik für Radio-Onkologie, KSW



Abbildung 3: Multileaf-Collimator (MLC): optimale Anpassung der RT-Intensität. © Klinik für Radio-Onkologie, KSW

monelle Therapie in die Wege geleitet werden. Auch bei negativem Staging besteht bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für einen metastatischen Befall der pelvinen Lymphknoten. Des Weiteren liegt das Risiko für positive Schnittränder in dieser Gruppe bei bis zu 40 % [4]. Die RT, kombiniert mit einer anti-androgenen Therapie für mindestens 2, bei guter Verträglichkeit 3 Jahre, ist in dieser Situation eine gute Therapieoption. Wir bestrahlen bei einem errechneten Risiko für einen Lymphknotenbefall von > 25 % den Lymphabfluss prophylaktisch mit einer Dosis von bis zu 50,4 Gy. Bei klinisch-makroskopischem Lymphknotenbefall wird dieser Lymphknoten aufgesättigt auf eine Dosis von 75,6 Gy. Ist dies aufgrund der Anatomie nicht möglich (z. B. liegt der LK direkt einer Dünndarmschlinge an), so soll eine Lymphadenektomie gefolgt von ei-

ner RT diskutiert werden. Die Prostata wird ebenfalls mit einer Dosis von mindestens 75,6 Gy bestrahlt.

Postoperative RT

Bei operiertem Prostatakarzinom im Stadium pT3 (d. h. mit Penetration der Prostatakapsel) N0 sollte bei einer Lebenserwartung von > 10 Jahren eine adjuvante RT 3 Monate nach Operation durchgeführt werden – dies aufgrund der Arbeit von Thompson et al. 2009 [5], welche gezeigt hat, dass mit diesem Vorgehen sowohl das „overall survival“ als auch das metastasenfrem Überleben signifikant verbessert werden können. Die „number needed to treat“ (NNT) beträgt für das „overall survival“ 9,1 und für das metastasenfrem Überleben 12,2.

Eine Salvage-RT sollte dem Patienten bei einer PSA-Persistenz mit einem Na-

dir von > 0,2 ng/ml oder einem Anstieg des PSA auf > 0,2 ng/ml angeboten werden. Die RT sollte bei einem Wert von $\leq 0,5$ ng/ml eingeleitet werden.

Radiotherapietechniken

In Ausnahmefällen bei sehr günstiger Anatomie und kleinem Bestrahlungsvolumen kann die RT mit einem 3D-CT-geplanten RT-Plan durchgeführt werden. In der Regel wird heute allerdings eine modulierte Technik wie IMRT oder Rapidarc gewählt. Diese Techniken haben den Vorteil, dass auch konvexe oder konkave Volumen konformal, d. h. mit hoher Homogenität im Zielvolumen und geringerer Dosis in den Risikoorganen oder dem normalen Gewebe, bestrahlt werden können (Abb. 2). Bei diesen Techniken werden dem Rechenalgorithmus Vorgaben bezüglich der Dosis im Zielvolumen und in den Risikoorganen gegeben. Der Rechner optimiert dann die Intensität und die Form des zu bestrahlenden Volumens, sodass diese Vorgaben erreicht werden. Während sich der Strahlkopf um den Patienten bewegt, wird das Volumen durch einen so genannten Multileaf-Collimator (MLC; Abb. 3) geformt und die Intensität der RT laufend angepasst. Der MLC besteht aus z. B. 120 Lamellen, welche individuell angesteuert und bewegt werden können. Durch optimierte Computerprogramme kann die Bestrahlungszeit kurz gehalten werden. Mit einem Onboard-Imager kann vor der RT die Position verifiziert und je nach Abweichung angepasst werden. Mittels eines Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) kann ein errechneter Plan bezüglich der applizierten Dosis an Risikostrukturen und -organen evaluiert und, falls nötig, angepasst werden (Abb. 4).

Resultate

Mit diesen Techniken kann in der „Low-risk“-Gruppe ein biochemisch rezidivfreies Überleben (bRFS; definiert als PSA-Nadir plus maximaler Anstieg von 2 ng/ml gemäß Phoenixkriterien) von > 90 %, bei der „Intermediate-risk“-Gruppe von 70 % und in der „High-risk“-Gruppe von 50–60 % erreicht werden. Bei der Salvage-RT bei ansteigendem PSA postoperativ wird ein bRFS (in diesem Fall PSA < 0,2 ng/ml) von ca. 50 % erreicht.

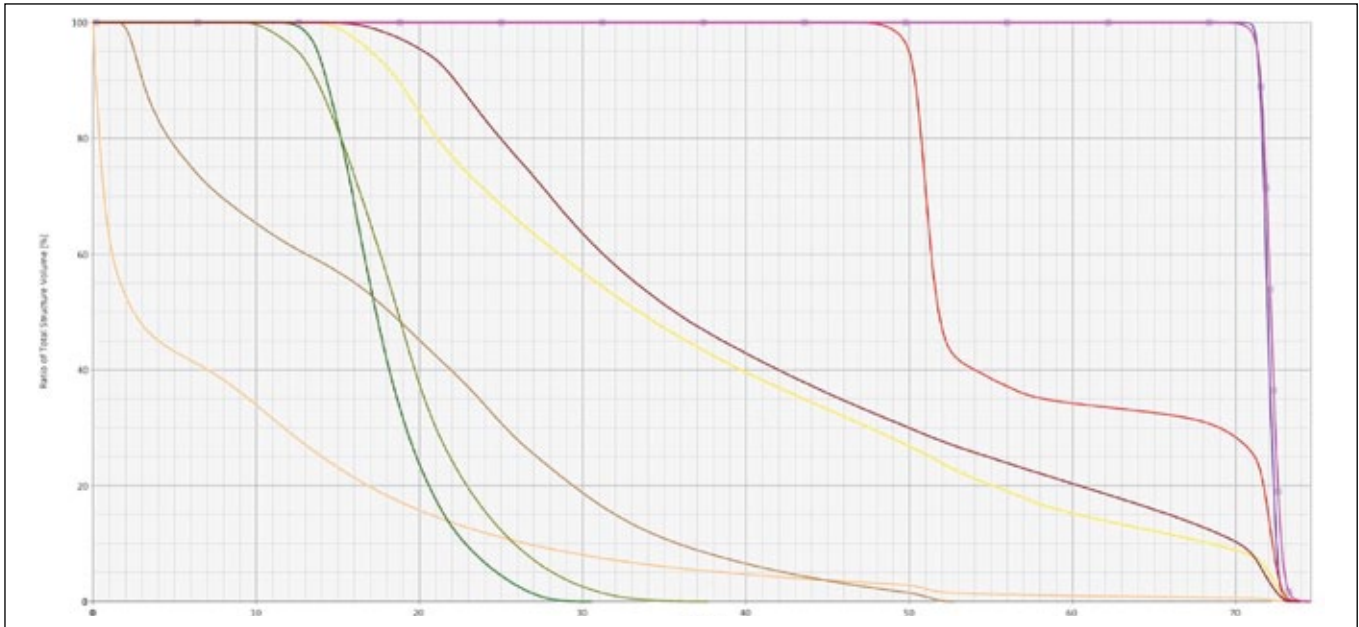


Abbildung 4: Dosis-Volumen-Histogramm (DVH): braun = Rektum; gelb = Blase. Klinik für Radio-Onkologie, KSW

Durch die neuen Techniken ist eine Spätnebenwirkungsrate von $\geq$ Grad 3 von 5–10 % zu erwarten, und zwar sowohl für die urogenitalen als auch die gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Literatur:

1. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment

by radical therapy. Results from the ProstateCancer Results Study Group. BJU Int 2012; 109 (Suppl 1): 22–9.

2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 969–74.

3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al.; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1415–24.

4. Richters A, Derks J, Fossion LM, et al. Presence and number of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer: effect on oncological outcome in a population-based cohort. Urol Int 2015; 95: 472–7.

5. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009; 181: 956–62.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Lippuner
 Facharzt Klinik für Radio-Onkologie
 Kantonsspital Winterthur
 CH-8401 Winterthur
 E-Mail: thomas.lippuner@ksw.ch

Direktan®

Sildenafil

Referenzprodukt: Viagra®



Regt direkt an

Österreichs meistverordnetes Sildenafil¹

mit Minzgeschmack²

*25 mg, 50 mg und 100 mg

auch als 40-Stück
Packung erhältlich³

Zentrale, periphere und Second-line-Hormontherapie

P. Maletzki

■ Zusammenfassung

Beim metastasierten Prostatakarzinom stellt die operative oder medikamentöse Kastration die Therapie der Wahl dar. Die medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) wird mit zentral wirkenden Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) Agonisten und Antagonisten oder mit peripher wirkenden Antiandrogenen durchgeführt. Kommt es nach initialem Therapieansprechen (kastrationsnaive Situation) zu einem klinischen oder radiologischen Progress (kastrationsresistente Situation), so haben neuartige antihormonelle Therapien mit Abirateronacetat oder Enzalutamid einen neuen Therapiestandard definiert.

■ Einleitung

Bei Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms zeigen heutzutage ca. 5 % der Patienten eine Metastasierung, wobei die Häufigkeit vor über 20 Jahren bei 20–25 % lag [1]. In den letzten Jahren sind beim metastasierten Prostatakarzinom neue Therapieverfahren erfolgreich geprüft und zugelassen worden. Beim kastrationsnaiven Prostatakarzinom zeigen Studiendaten bezüglich einer chemo-hormonellen Therapie mit frühzeitigem Einsatz einer begleitenden Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens [2]. Nach 1,5–2 Jahren unter ADT kommt es in der Regel aufgrund Tumorzellresistenz zu einer Krankheitsprogression zu einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. In diesem Stadium zeigen 33 % eine ossäre Metastasierung innerhalb von 2 Jahren [3]. Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom besteht die Schwierigkeit, zwischen neuen hormonellen Therapien, Chemotherapie oder neuartigen knochengerichteten Therapien eine für den individuellen Patienten beste Therapie zu definieren.

Dieser Übersichtsartikel gibt einen Überblick hinsichtlich Indikation, Therapieformen und Anwendung der An-

drogendeprivationstherapie unter Berücksichtigung der stadiengerechten Therapie und additiver osteoprotektiver Möglichkeiten.

■ Indikation

Das Ziel einer ADT beim metastasierten Prostatakarzinom ist die medikamentöse oder chirurgische Senkung des Testosteronwertes in den Kastrationsbereich ($< 50 \text{ ng/dl}$ bzw. $< 1,7 \text{ nmol/l}$), um die Prostatakarzinomzellproliferation zu unterbinden.

Indikationen für eine ADT stellen dar:

- Primäre Lymphknotenmetastasen (cN1) mit begleitender Radiotherapie des Beckens,
- Postoperative Lymphknotenmetastasen (pN1) nach kurativ intendierter Therapie,
- Primäre ossäre oder viszerale Fernmetastasen,
- Hochrisiko-Prostatakarzinompatienten ohne Möglichkeit der lokalen Therapie oder mit erheblichen Komorbiditäten, wenn eine PSA-Verdoppelungszeit < 12 Monaten oder ein PSA $> 50 \text{ ng/ml}$ vorliegen,
- Biochemisches Rezidiv (PSA-Anstieg) nach kurativ intendierter Therapie mit PSA $> 0,2 \text{ ng/ml}$ nach Prostatektomie oder PSA 2 ng/ml über dem PSA-Nadir nach externer Radiotherapie oder einer PSA-Verdoppelungszeit < 12 Monate.

■ Operative Therapie – Orchiektomie

Die bilaterale subkapsuläre Orchiektomie stellt die einfachste und kostengünstigste Form der ADT dar. Innerhalb von 12 Stunden wird mit diesem Verfahren am schnellsten das Kastrationsniveau erreicht. Die Operation kann in Voll- oder Teilnarkose durchgeführt werden und verhindert die Notwendigkeit einer lebenslangen Medikamenteneinnahme. Gegenüber der medikamentösen Androgendeprivation konnten Vorteile bezüglich skelettaler Ereignisse und hypogo-

nadaler Nebenwirkungen gezeigt werden [4].

■ Zentrale Androgendeprivation

Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) Agonisten

Die Therapie mit GnRH-Agonisten wie Goserelin (Goserelin Cimex®, Zoladex®), Leuprorelin (Eligard®, Leurorelin Sandoz®, Lucrin®) oder Triptorelin (Decapetpyl®, Pamorelin®) ist das am häufigsten eingesetzte medikamentöse Verfahren zur Blockade der hypophysären Luteinisierendes-Hormon- (LH) und Follikel-stimulierendes-Hormon- (FSH) Sekretion. Die Verabreichung erfolgt als Depotform subkutan (s.c.) alle 3–6 Monate. Das Kastrationsniveau wird innerhalb von 2–4 Wochen erreicht, nachdem es bei chronischer Überstimulation der GnRH-Rezeptoren zu einer Herunterregulation der Androgenrezeptoren gekommen ist. Zur Prophylaxe der initialen androgenstimulierenden Wirkung („flare up“) ist eine 3-wöchige Therapie mit Antiandrogenen (Bicalutamid 50 mg p.o.) bei Therapiebeginn indiziert.

Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) Antagonisten

GnRH-Antagonisten wie Degarelix (Firmagon®) binden direkt an den Androgenrezeptor und bewirken hierdurch eine schnelle Senkung des Testosteronspiegels in den Kastrationsbereich innerhalb von 3 Tagen. Aufgrund der unmittelbaren antagonisierenden Wirkung ist eine „Flare-up“-Prophylaxe nicht indiziert. Die Verabreichungsform ist 80 mg s.c. alle 4 Wochen – ein langwirksames Depotpräparat ist nicht verfügbar.

■ Periphere Androgendeprivation – Antiandrogene

Nichtsteroidale Antiandrogene wie Bicalutamid (Casodex®) kompetieren mit dem Androgenrezeptor und unterdrücken nicht die Testosteronbildung, so-

dass Nebenwirkungen der ADT gemindert werden können. Bei einer Bicalutamid-Monotherapie ist aufgrund der Nebenwirkungen eine prophylaktische Mamma-Bestrahlung indiziert. Insgesamt zeigen diese Präparate im Vergleich zu den GnRH-Agonisten und -Antagonisten eine geringere Antitumoraktivität und werden nicht mehr als Erstlinientherapie empfohlen [5].

■ Second-line-Hormontherapie

Neue antihormonelle Therapien

Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom haben Abirateronacetat (Zytiga®) und Enzalutamid (Xtandi®) einen neuen Therapiestandard definiert.

Abirateronacetat (4 × 250 mg p.o.) ist ein Cytochrom-P-17-Inhibitor, der ubiquitär die Androgenbiosynthese innerhalb des Hodens, der Nebenniere und des Tumorgewebes hemmt. Hierdurch konnten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4,6 Monate und eine signifikante Verlängerung des radiologisch progressionsfreien Überlebens gezeigt werden [6, 7]. Durch den Eingriff in den Nebennierenhormonhaushalt mit einem Mineralokortikoid-Überschuss ist eine begleitende Therapie mit 10 mg Prednison p.o. obligat.

Enzalutamid (160 mg p.o.) ist ein hochaffines Antiandrogen gegen den Androgenrezeptor, das zusätzlich den Transport des Androgenrezeptors in den Zellkern und dessen DNA-Bindung hemmt. Hierdurch konnten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4,8 Monate und eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden [7, 8]. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Verbesserung des radiologisch progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens mit einer Senkung des Sterberisikos um 23 % [9].

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über typische Nebenwirkungen oben genannter Therapien.

■ Knochenprotektive Therapie

Aufgrund des negativen Einflusses des Testosteronmangels unter ADT auf die Knochendichte ist eine tägliche Vi-

Tabelle 1: Nebenwirkungen der Androgendeprivationstherapie.

GnRH-Agonisten GnRH-Antagonisten Orchiektomie	Antiandrogene	Abirateronacetat	Enzalutamid
Libidoverlust	Gynäkomastie	Hypokaliämie	Fatigue
Erektile Dysfunktion	Gynäkodynie	Flüssigkeitsretention	Rückenschmerzen
Hitzewallungen	Diarrhö	Ödeme	Arthralgien
Osteoporose		Tachykardie	Krampfanfälle
Anämie		Transaminasenanstieg	

tamin-D- (1000 IU) und Kalzium- (1200 mg) Supplementation obligat. Bei Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ist weiterhin eine osteoprotektive Therapie mit Zoledronat (Zometa®, Aclasta®) i.v. oder Denosumab (Xgeva®, Prolia®) s.c. indiziert, wobei mit Denosumab die Zeit bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse im Vergleich zu Zoledronat um 3,6 Monate verlängert ist und keine Anpassung an die Nierenfunktion erfolgen muss. Eine vorherige zahnärztliche Untersuchung aufgrund beschriebener Kiefernekrosen ist obligat.

Bei symptomatischen Knochenmetastasen ist beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine Therapie mit dem Alpharadin Radium-223 (Xofigo®) möglich, für das eine signifikante Abnahme von Knochenschmerzen, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 3,6 Monate und eine Verzögerung des Auftretens skelettaler Ereignisse um 5,8 Monate gezeigt werden konnten [10].

■ Wann welche Therapie?

Der typische Krankheitsverlauf eines Prostatakarzinoms mit einer Übersicht der stadiengerechten Therapie wird in Abbildung 1 dargestellt.

Therapiezeitpunkt

Bei asymptomatischen Patienten ist eine verzögerte ADT möglich, um die Patienten vor potenziellen Nebenwirkungen der Therapie zu bewahren.

Bei symptomatischen Patienten ist eine sofortige ADT obligat. Im Falle einer akuten metastasenbedingten Myelomkompression sollte aufgrund des schnellen Wirkungseintritts eine GnRH-Antagonisten-Therapie oder Orchiektomie erfolgen. Durch einen umgehenden Therapiebeginn konnte eine signifikante Senkung der Krankheitsprogression und assoziierter Komplikationen nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte sich bei einem PSA-Rezidiv nach kurativer Therapie oder primär nicht kurativem Therapieansatz eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei sofortiger ADT [11].

Therapiedauer

Die medikamentöse ADT wird prinzipiell als Dauertherapie fortgeführt. Bei gutem PSA-Ansprechen auf < 4 ng/ml oder bei ausgeprägten Nebenwirkungen besteht nach mindestens 6-monatiger Therapie die Möglichkeit einer intermittierenden ADT mit Therapieunterbruch, bis es zu einem PSA-Wiederan-

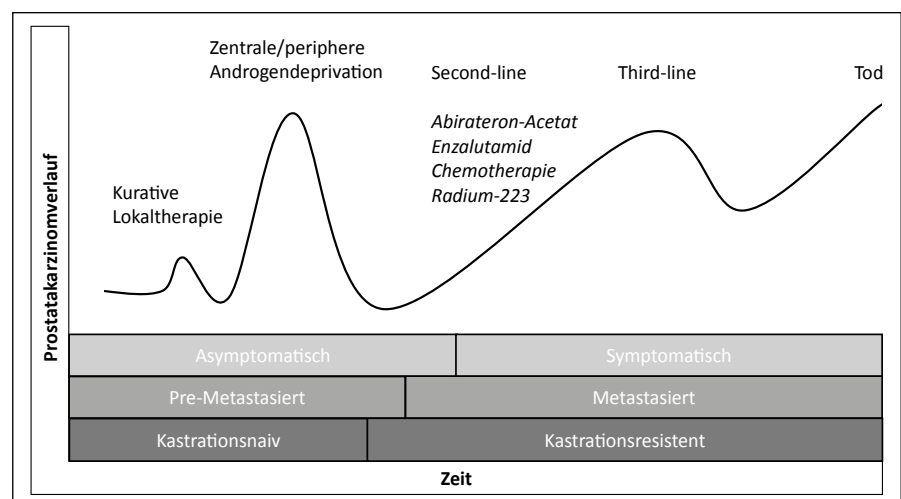


Abbildung 1: Krankheitsverlauf und stadiengerechte Therapie des Prostatakarzinoms.

stieg > 10 ng/ml oder klinischer Befundänderung unter regelmäßigen Kontrollen kommt.

Kastrationsnaives metastasiertes Prostatakarzinom

Die Erstlinientherapie eines metastasierten Prostatakarzinoms stellt die medikamentöse ADT mit GnRH-Agonisten/Antagonisten oder die chirurgische Kastration dar. Fällt das Testosteron hierunter in den Kastrationsbereich, liegt eine kastrationsnaive Situation vor. Bei Nichterreichen des Kastrationsbereichs muss zunächst ein Präparatwechsel evaluiert werden. Neueste Studiendaten konnten einen Vorteil einer begleitenden Chemotherapie im Sinne einer chemohormonellen Therapie zeigen, worauf im Folgeartikel näher eingegangen wird.

Für die osteoprotektive Therapie wird Denosumab (Prolia® 60 mg) 6-monatlich s.c. empfohlen.

Kastrationsresistentes metastasiertes Prostatakarzinom

Eine kastrationsresistente Situation liegt vor, wenn es unter ADT trotz eines Testosteronwerts im Kastrationsbereich zu einem dreimaligen konsekutiven PSA-Anstieg kommt (biochemischer Progress) oder sich neue ossäre oder viszerale Metastasen zeigen (radiologischer Progress).

Neben der bisherigen Möglichkeit einer Chemotherapie mit Docetaxel hat sich als Therapiestandard die Gabe von Abirateronacetat oder Enzalutamid eta-

bliert. Beide täglich oral eingenommenen Präparate zeigen die gleiche Wirksamkeit unter fortgeführter ADT mit GnRH-Agonisten oder -Antagonisten. Die frühere Form der maximalen Androgenblockade mit zusätzlichem Bicalutamid wird nicht mehr empfohlen.

Die osteoprotektive Therapie sollte bevorzugt mit Denosumab (Xgeva® 120 mg) s.c. oder alternativ mit Zoledronat (Zometa® 4 mg) i.v. jeweils alle 4 Wochen erfolgen.

Bei Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen ist weiterhin der Einsatz von Radium-223 (Xofigo®) als sechsmalige Infusion alle 4 Wochen möglich.

Schlussfolgerung

In den letzten Jahren haben sich erfolgreiche neue Therapiestrategien beim metastasierten Prostatakarzinom entwickelt, für die in den unterschiedlichen Phasen der Krankheitsprogression Vorteile nachgewiesen werden konnten. Die Herausforderung besteht in der Auswahl und Sequenz der Therapie, für die bisher keine eindeutige Empfehlung gegeben werden kann. Zu berücksichtigende Faktoren in der Therapiewahl sollten die bisherige Therapie, klinische Symptomatik, Komorbiditäten und Nebenwirkungen sowie auch Performance-Status, Metastasierungstyp und letztlich der Patientenwunsch darstellen. Aufgrund der Komplexität der Therapiealternativen wird die Entscheidungsfindung im Rahmen eines inter-

disziplinären uroonkologischen Tumorboards empfohlen.

Literatur:

1. Ryan CJ, Small EJ. Early versus delayed androgen deprivation for prostate cancer: new fuel for an old debate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8225–31.
2. van Soest RJ, de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials. *BMC Med* 2015; 13: 304.
3. Smith MR, Kabbavar R, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918–25.
4. Sun M, Choueiri TK, Hamnik OP, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2016; 2: 500–7.
5. Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016; 387: 70–82.
6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48.
7. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, et al. Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: a comprehensive review of available therapies. *J Urol* 2015; 194: 1537–47.
8. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–97.
9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017; 71: 151–4.
10. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
11. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 727–37.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Philipp Maletzki
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: philipp.maletzki@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Paradigmenwechsel bei der Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms

M. Pless

■ Zusammenfassung

Beim metastasierten Prostatakarzinom ist es in den letzten Jahren zu einem Umbruch der nichthormonellen Systemtherapie gekommen. Die wichtigsten Neuigkeiten sind:

1. Die Chemotherapie mit Docetaxel sollte bereits im hormonsensitiven Stadium eingesetzt werden, das haben 3 große randomisierte Studien zeigen können.
2. Ein Einsatz schon in der adjuvanten Situation zeigt keinen Benefit.
3. Docetaxel bleibt das Mittel der Wahl in der Erstlinien-Chemotherapie.
4. Cabazitaxel ist ein wirksames Zweitlinienmedikament und gut verträglich, wenn mit einer Dosis von 20 mg/m² eingesetzt.
5. Radium-223 ist für Patienten mit rein ossärer Metastasierung eine attraktive, gut verträgliche Option, welche das Überleben signifikant verlängert.
6. Eine antiresorptive Therapie mit Denosumab wird standardmäßig bei kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen eingesetzt, aber nicht im hormonsensiblen Stadium. Es senkt die Rate von ossären Komplikationen, hat aber keinen Einfluss auf das Überleben.
7. Die Immuntherapien sind in klinischer Entwicklung, haben aber mit Ausnahme von Sipuleucel-T bisher noch nicht überzeugt.

■ Einleitung

Bis vor Kurzem war bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms die Strategie einheitlich: Es wurde zunächst eine „androgen deprivation therapy“ (ADT) eingesetzt, bis sich Resistenzen entwickelten. Das Ansprechen in dieser Phase dauert in der Regel 1–2 Jahre. Danach wurden die neueren antihormonellen Medikamente versucht: Abirateron oder Enzalutamid. Beide haben in randomisierten Studien verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Lebensverlängerung bei Kastrationsre-

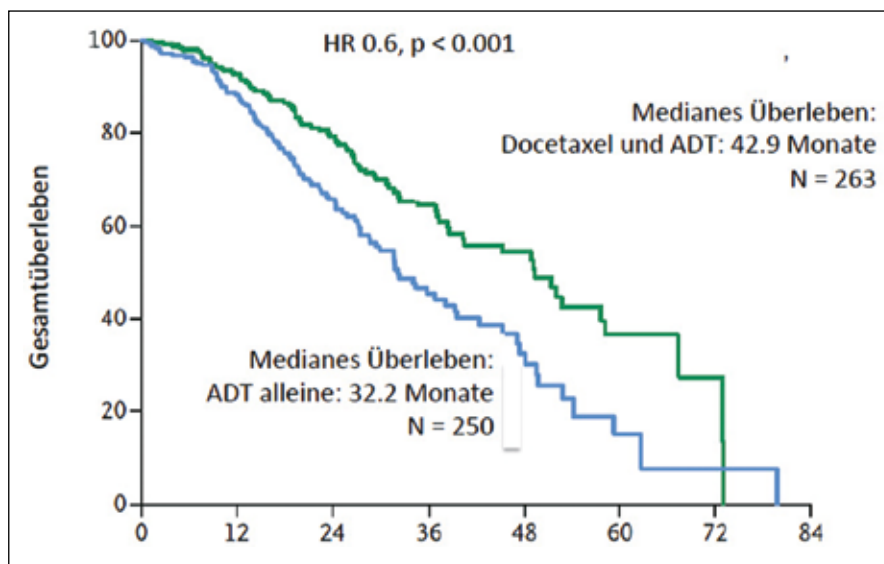


Abbildung 1: Benefit durch Docetaxel bei „High-volume“-Krankheit. Adaptiert aus [4].

sistenz vor oder nach Einsatz einer Chemotherapie geführt [1, 2].

Die palliative Chemotherapie wurde dann als letzte Option bei kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen eingesetzt – dies aufgrund der TAX-324-Studie von Tannock et al. [3]: Sie zeigte in dieser Patientengruppe durch den Einsatz von Docetaxel einen signifikanten medianen Überlebensvorteil von 2,4 Monaten und eine Sterblichkeitsreduktion von 24 % (Hazard Ratio [HR] 0,76). Dieser Überlebensvorteil wurde allerdings mit einer beträchtlichen Toxizität erkauft: Nausea, Fatigue, Haarausfall, Neuropathie, Dysgeusie und vor allem die Myelotoxizität mit der Gefahr des neutropenen Fiebers, um nur einige zu nennen.

Neuere randomisierte Studien zeigen nun, dass ein früherer Einsatz der Chemotherapie, noch bei hormonsensitiven Prostatakarzinomen, das Überleben deutlich besser verlängern kann. In den vergangenen 2 Jahren hat sich darum der Therapiestandard grundlegend geändert. Inzwischen gibt es auch etablierte Zweitlinien-Chemotherapien und neue Radionuklidbehandlungen, die nicht nur palliative Wirkung zeigen,

sondern das Überleben signifikant verlängern können. Der folgende Artikel gibt einen kurzen Überblick.

■ Aktueller Wissensstand

Chemotherapie beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom

Gleich 3 wichtige Studien wurden zu diesem Thema in den letzten Jahren publiziert:

CHAARTED

Die amerikanische CHAARTED-Studie der ECOG, publiziert von Sweeney et al., randomisierte 790 Patienten mit unbehandeltem, hormonsensitivem metastasiertem Prostatakarzinom entweder in eine Gruppe mit antihormoneller Therapie alleine (ADT, Standardarm) oder aber zu einer ADT mit Docetaxel 75 mg/m² über 6 Zyklen [4]. Das mediane Überleben nahm von 47 auf 58 Monate signifikant zu (HR 0,73). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass nur Patienten mit hoher Tumormasse (4 oder mehr Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb der Wirbelsäule oder des Beckens, oder viszerale Metastasen) profitierten, mit einer Verbesserung des medianen Überlebens von 34 auf 51

Monate (HR 0,63; Abb. 1), aber die Patienten mit einer so genannten „Low-volume“-Erkrankung nicht.

STAMPEDE

In dieser großen englisch-schweizerischen Studie wurden 2962 Männer mit hormonsensitivem Prostatakarzinom entweder mit Metastasen oder mit Hoch-Risiko-Eigenschaften eingeschlossen (T3/4, Gleason 8–10 oder PSA > 40 ng/ml; mindestens 2 Kriterien mussten erfüllt sein) [5]. Sie wurden in einem 2x2-Konzept randomisiert zu entweder ADT mit Zoledronat und/oder Docetaxel 75 mg/m² für 6 Zyklen. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Während Zoledronat keine Wirkung zeigte, wurde das Überleben durch Docetaxel von 71 auf 81 Monate signifikant erhöht (HR 0,78) und zwar in beiden Patientengruppen (metastasiert oder „high-risk“).

GETUG-AFU15

Diese französische Studie untersuchte 385 Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom [6]. Sie wurden randomisiert in entweder ADT oder ADT mit Docetaxel 75 mg/m² für 9 Zyklen. Die Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens betrug zwar 13 Monate (von 49 auf 62 Monate, HR 0,88), erreichte aber die statistische Signifikanz nicht.

In allen Studien war die Toxizität durch den Einsatz von Chemotherapie erheblich, vor allem die Myelosuppression mit neutropenen Infekten war ein Problem. Darum wurde im Lauf der GETUG-Studie die Gabe von G-CSF routinemäßig angeordnet. Präliminäre Berichte von der CHARTED-Studie zeigen, dass die Lebensqualität in den ersten 3 Monaten nach Beginn der Chemotherapie zwar schlechter ist als mit ADT alleine, in der Folge aber gleich oder sogar besser wird und dies über einen längeren Zeitraum [7].

Diese 3 Studien haben zur Erkenntnis geführt, dass zumindest Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status 0–1) und hoher Krankheitslast die Chemotherapie mit Docetaxel schon im hormonsensitiven Stadium erhalten sollten; mit den anderen Patienten (gemäß der STAMPEDE-Studie) sollte die frühe Chemotherapie offen diskutiert werden. Diese Diskussion kann in aller Ruhe erfolgen, der Beginn

der Chemotherapie durfte in den oben genannten Studien bis 3 Monate nach Start der ADT erfolgen.

Adjuvante Chemotherapie beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom

Bei diesen sehr ermutigenden Daten liegt es nahe, die Chemotherapie noch früher, nämlich in der adjuvanten Situation, zu testen. Eine erste Studie, die SPGC12-Studie, wurde am ASCO 2016 von Dr. Ahlgren vorgestellt [8]. In dieser Studie wurden 459 Männer mit Hochrisiko, aber lokalisiertem Prostatakrebs randomisiert. Hochrisiko wurde definiert als: pT2 mit Gleason 4+3 oder 8–10 und R1; pT3a und Gleason von 4+3 oder höher; jeder pT3b-Tumor mit Gleason von 4+3 oder höher oder jedes Grading von 4 mit pT3b; jeder Nodalbefall bei Gleason Grad 4 oder mehr (pT2–3). Nach radikaler Prostatektomie wurde randomisiert in entweder 6 Zyklen adjuvante Chemotherapie mit Docetaxel (75 mg/m² alle 3 Wochen) oder Beobachtung. Der primäre Endpunkt war das biochemische krankheitsfreie Überleben (BDFS), definiert als PSA-Anstieg > 0,5 ng/ml. In der Chemotherapie-Gruppe erhielten 79,1 % aller Männer die 6 Zyklen Chemotherapie wie geplant. Dennoch gab es keine signifikanten Unterschiede im BDFS, nach 15 Monaten kreuzte gar die Überlebenskurve des Chemotherapie-Armes den Kontrollarm und verlief von da an 10 % schlechter. Es schien also, dass eine Monotherapie mit Docetaxel die biochemische Progression eher begünstigte. Adjuvante Chemotherapien sind darum heute keine akzeptierte Therapie und sollten nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

Cabazitaxel: Besser als Docetaxel?

Im Jahr 2010 publizierten de Bono et al. die erste Studie, die eine Chemotherapie nach erfolgter Behandlung mit Docetaxel untersuchte: Cabazitaxel war signifikant besser als Mitoxantron und verlängerte das mediane Gesamtüberleben um 2,7 Monate (HR 0,7) [9]. Seither ist Cabazitaxel, auch ein Taxan, die Standard-Zweitlinienchemotherapie. Die Haupttoxizität liegt in der Myelosuppression.

In einer neuen Studie wurde nun Cabazitaxel gegen den bisherigen Standard in der ersten Linie verglichen: In der

Firstana-Studie, am ASCO 2016 präsentiert, wurden 1168 Patienten zwischen Docetaxel und Cabazitaxel randomisiert [10]. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben und es sollte eine Überlegenheit von Cabazitaxel gezeigt werden. In einem dritten Arm wurde eine tiefere Dosis von Cabazitaxel untersucht (20 mg/m² statt 25 mg/m²), um das Toxizitätsprofil zu verbessern. Es gab keine signifikanten Überlebensunterschiede in den 3 Armen und die Verträglichkeit war mit Cabazitaxel 20 mg/m² tatsächlich am besten. Diese Studie hat zwei unmittelbare Konsequenzen: (1) Docetaxel bleibt Standard in der ersten Linie, denn es ist gleich wirksam wie Cabazitaxel, aber in der zweiten Linie hat bisher nur Cabazitaxel Wirksamkeit gezeigt. (2) Cabazitaxel sollte in einer Dosis von 20 mg/m² verwendet werden.

Systemische Bestrahlung? Rolle von Radium-223

Eine neuartige, spannende Form der systemischen Tumorkontrolle kann seit Kurzem mit Radium-223 erzielt werden. Radium-223 ist ein Alpha-Strahlen-emittierendes Kalzium-Mimetikum, das sich in Knochen einlagert und dort sehr hohe Strahlenenergie über eine sehr kurze Distanz (< 100 µm) abgeben kann. Das hat den Vorteil einer guten Strahlenwirkung ohne schwere Knochenmarksbelastung.

In einer großen randomisierten Phase-III-Studie wurde Radium-223 bei 921 Patienten gegen Placebo getestet [11]. Einschlusskriterien waren kastrationsresistentes, metastasiertes Prostatakarzinom mit ausschließlicher Knochenbefall, vorgängige Chemotherapie mit Docetaxel oder ein Allgemeinzustand, der eine solche Chemotherapie nicht zuließ. Es wurden 6 Gaben Radium-223 verabreicht und der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Das mediane Überleben wurde von 11,3 auf 14,9 Monate signifikant verbessert (HR 0,7), bemerkenswerterweise ohne Zunahme der Toxizität. Alle Patienten-Subgruppen profitierten von Radium-223, inklusive solche, die unter Bisphosphonaten standen. Auch der wichtigste sekundäre Endpunkt, die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, wurde signifikant verbessert.

Ein Managementproblem besteht darin, dass sich unter Radium-223 trotz Tu-

morkontrolle das PSA erhöhen kann. Das ist bei rein ossärem Befall ein Problem, weil andere verlässliche Verlaufsparemeter fehlen; hier kann die alkalische Phosphatase als Surrogatmarker verwendet werden. Es ist kontrovers, wann der beste Zeitpunkt zum Einsatz von Radium-223 ist. Möglicherweise kann es bei Kastrationsresistenz noch vor der Chemotherapie zum Zug kommen, wenn es dem Patienten relativ gut geht und nur ein Knochenbefall vorliegt. Interessante randomisierte Studien in Kombination mit Abirateron und Enzalutamid sind am Laufen.

Antiresorptive Therapie: Wann und welche?

Obwohl das Prostatakarzinom hauptsächlich osteoblastische Knochenmetastasen verursacht, die weniger ossäre Komplikationen verursachen als osteolytische Metastasen, wurde die Wirksamkeit von Bisphosphonaten schon früh in dieser Indikation untersucht. Zoledronat hatte beim hormonsensitiven Prostatakarzinom keinen Einfluss auf skelettale Ereignisse. Beim kastrationsrefraktären Karzinom war es Placebo aber signifikant überlegen – sowohl bezüglich der Anzahl skelettaler Ereignisse (38 % vs. 49 %) als auch bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (488 vs. 321 Tage) [12].

Ein neueres Medikament, Denosumab, ist ein monoklonaler Antikörper gegen RANK-Ligand. Es hat gegenüber Zoledronat verschiedene Vorteile: Es kann subkutan verabreicht und auch bei Niereninsuffizienz problemlos gegeben werden. Die gefürchtete, seltene Komplikation der Kieferosteonekrose tritt aber gleich häufig auf wie unter Zoledronat. In einem direkten Vergleich zwischen Zoledronat und Denosumab wurden 1904 Männer randomisiert [13]. Die mediane Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war der primäre Endpunkt und lag bei 20,7 Monaten für Denosumab vs. 17,1 Monaten bei Zoledronat (HR 0,82; $p = 0,008$). Die Verträglichkeit war vergleichbar, aber Denosumab führte häufiger zu schweren Hypokalzämien. Aufgrund dieser Studie wird heute in der Regel Denosumab zur Verminderung von skelettalen Ereignissen beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom eingesetzt. Einen Überlebensvorteil konnte diese Behandlung aber, im Gegensatz zu Radium-223, nicht zeigen.

Immunotherapie

Aktuell werden bei vielen Tumoren große Erfolge mit den neueren Immuncheckpoint-Inhibitoren beobachtet, entweder mit Antikörpern gegen CTLA-4 oder gegen PD1 bzw. PD-L1. Leider sind die Ergebnisse beim Prostatakarzinom bisher eher enttäuschend ausgefallen. Es gibt allerdings eine aufsehenerregende Studie mit Sipuleucel-T: Das sind autologe monokleäre Zellen aus dem peripheren Blut, welche *ex vivo* mit einem rekombinanten Fusionsprotein (P2024) aktiviert werden. P2024 ist ein Fusionsmolekül von GM-CSF mit saurer Prostataphosphatase (PAP). In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 512 Patienten konnte das mediane Gesamtüberleben gegenüber Placebo signifikant verbessert werden; von 21,7 auf 25,8 Monate (HR 0,78) [14]. Wichtigste Nebenwirkungen waren Fieber und Schüttelfrost, abgesehen davon war die Verträglichkeit sehr gut. Da die Herstellung dieser Immunotherapie sehr aufwendig ist, hat sich Sipuleucel-T in Europa bisher nicht durchgesetzt.



Enuresis nocturna

individuell dosieren



auch als
0,1 mg
Tabletten



trockene Nacht – toller Tag



0,2 mg Tabletten
Kassenfrei in der hellgelben Box!

Nocutil 0,1 mg Tabletten: no box.

Schlussfolgerung

Die Fortschritte bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms beschränken sich nicht nur auf die Verbesserung der Hormontherapien: Auch die Chemotherapie hat an Stellenwert ganz erheblich gewonnen. Dazu kommen ganz neue innovative Konzepte wie Radium-223 oder Immuntherapien. Hier sind in naher Zukunft noch wesentliche Fortschritte zu erwarten, z. B. durch die Entwicklung von aktiven T-Zellen (CAR-T cells) gegen PSA oder PSMA.

Literatur:

1. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 1755–6.
2. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48.

3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–46.
5. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163–77.
6. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149–58.
7. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci M, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl 2S, abstr 286).
8. Ahlgren G, Flodgren P, Tammela T, et al. A randomized phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical prostatectomy for high risk prostate cancer: Results of SPCG12. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 5001).
9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54.
10. Sartor AO, Oudard S, Sengelov L, et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic

castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 5006).

11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.

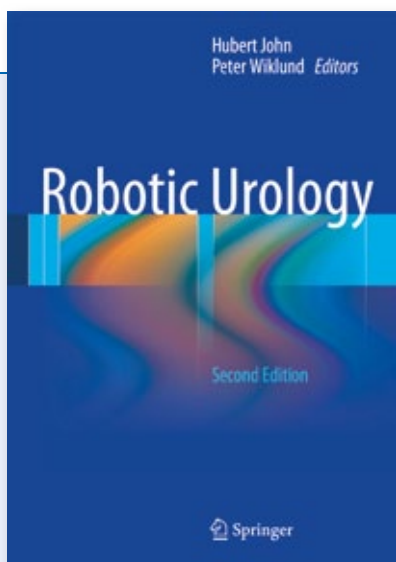
12. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–82.

13. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–22.

14. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Miklos Pless
*Chefarzt Medizinische Onkologie und
 Leiter Tumorzentrum
 Kantonsspital Winterthur
 CH-8401 Winterthur
 E-Mail: miklos.pless@ksw.ch*



H. John, P. Wiklund, Kantonsspital Winterthur, Switzerland, and Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden (Eds.)

Robotic Urology

- Updated second edition covering all oncologic and reconstructive procedures in urologic surgery that are performed with robotic assistance
- Detailed, step-by-step guidance on the performance of each operation
- Numerous high-quality anatomic illustrations and color surgical photos

Hardcover

- 139,95 € | £126.00 | \$189.00
- 149,75 € (D) | 153,94 € (A) | CHF 186.50

2nd ed. 2013, XI,
 423 p. 254 illus.,
 244 illus. in color.

Chirurgische Optionen beim metastasierten Prostatakarzinom

M. Randazzo

■ Zusammenfassung

Während in den 1990ern noch die radikale Prostatektomie bei Nachweis von pelvinen Lymphknotenmetastasen im Schnellschnitt unverzüglich abgebrochen wurde, so hat sich das Mantra der chirurgischen Therapie seit dem Millennium deutlich in Richtung zytoreduktive Chirurgie hin bewegt. Der Hintergrund hierfür sind Studien, die neben einem Überlebensvorteil auch eine bessere Lebensqualität zeigen. Relativ neu ist hingegen das Konzept der Zytoreduktion bei oligometastatischen Prostatakarzinomen. Hier zeigt sich ebenso ein Trend zur operativen Therapie – doch dies muss mit der gegenwärtigen Datenlage sicherlich in Tumorboards individuell diskutiert werden. Beim biochemischen Rezidiv mit Nachweis von singulären Lymphknotenmetastasen kann ebenso im Einzelfall eine sekundäre Salvage-Lymphadenektomie diskutiert werden. Das Dogma lautet „personalisierte Medizin“.

■ Einleitung: Chirurgische Therapie von Karzinomen mit nachgewiesenen Fernmetastasen – Sinn oder Unsinn?

Das klassische Dogma der onkologischen Chirurgie lautet eigentlich, dass eine chirurgische Tumorentfernung nur dann Sinn macht, wenn der Tumor *in toto* entfernt werden kann. Doch auch Dogmen bedürfen Evidenz, um Dogmen bleiben zu dürfen. Tumor ist nicht gleich Tumor und jeder Patient hat seinen eigenen, individuellen Tumor. Und dennoch: Wie sieht die Therapiestrategie bei anderen Tumorentitäten im metastasierten Stadium aus?

Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen etwa haben ein verbessertes Gesamtüberleben, wenn sie einer zytoreduktiven Nephrektomie unterzogen werden (vor allem dann, wenn ihr Allgemeinzustand gut ist [1, 2]). Ein ähnli-

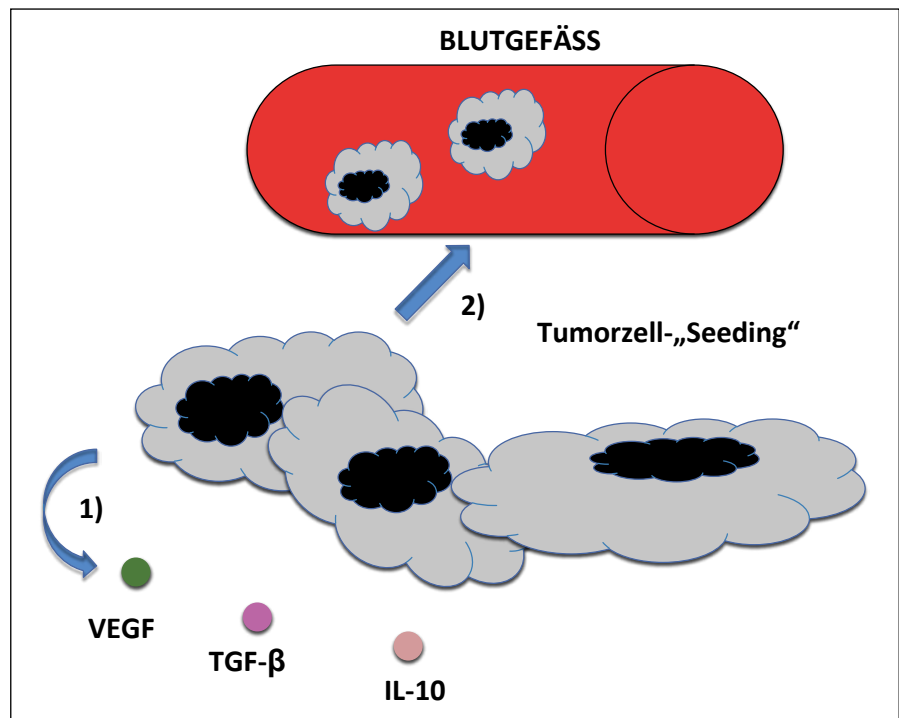


Abbildung 1: Die Entfernung des Primärtumors scheint unterschiedliche biologische Wirkungen bei Fernmetastasen zu haben. Zum einen (1) werden immunsuppressive Zytokine reduziert, wie etwa VEGF [26], TGF- β [27] oder Interleukin 10 [28]. Zum anderen (2) wird durch die Entfernung der Prostata auch ein „Seeding“, also die Einwanderung von zirkulierenden Tumorzellen in den Kreislauf, unterbunden [7].

ches Bild zeichnet sich auch bei Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom [3], Ovarialkarzinomen [4] sowie auch beim Glioblastom ab [5]. Der pathophysiologische Hintergrund hier ist, dass durch eine Zytoreduktion zum einen die von dem Tumor gebildeten Wachstumsfaktoren deutlich reduziert werden; zum anderen scheint auch das immunsuppressive Zytokinprofil naturgemäß durch die Tumorentfernung qualitativ und quantitativ verändert zu werden [6]. Außerdem scheint der Primärtumor als Streuherd für zirkulierende Tumorzellen zu dienen [7, 8] (Abb. 1).

■ Radikale Prostatektomie bei Nachweis von Metastasen

Hier müssen 3 klinische Szenarien unterschieden werden:

- Fall 1: Radikale Prostatektomie bei pelvinen Lymphknotenmetastasen
- Fall 2: Radikale Prostatektomie bei Fernmetastasen

- Fall 3: Salvage-Lymphadenektomie bei biochemischem Rezidiv nach Prostatektomie mit Nachweis sekundärer Lymphknotenmetastasen

Fall 1: Nodal metastasiertes Prostatakarzinom und radikale Prostatektomie

Es war bei Prostatakarzinomen bis weit in die 1990er-Jahre üblich, bei intraoperativem Nachweis von pelvinen Lymphknotenmetastasen die Operation kurzerhand abzubrechen und eine palliative Hormontherapie ggf. mit Bestrahlung einzuleiten. Erste Studien deuteten jedoch bereits damals darauf hin, dass die Zytoreduktion mit einem verbesserten Überleben assoziiert zu sein scheint [9, 10]. Wird die pelvine Lymphadenektomie nicht abgebrochen, sondern die Prostatektomie mit Lymphadenektomie zu Ende geführt, steigt das Überleben nach 5 Jahren von 60 auf 84 % mehr als deutlich an [11], sodass heutzutage der OP-Abbruch nicht mehr empfohlen wird [12].

Tabelle 1: Medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom stratifiziert nach Lokalisation der Metastasen, hier nach Hormontherapie mit Kastrationsresistenz. LK: Lymphknoten. Nach Daten aus [13].

	Nur Lebermetastasen	Pulmonale Metastasen: mit/ohne Knochen-/LK-Metastasen	Knochen- und LK-Metastasen	Nur Knochenmetastasen	Nur LK-Metastasen
Medianes Überleben (Monate)	10	14,4	15,7	19,0	26,7

Fall 2: Radikale Prostatektomie bei metastasiertem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen

Hier muss zunächst betrachtet werden, welche Art von Fernmetastasen vorliegt. Denn die Lokalisation der Metastasen nimmt erheblichen Einfluss auf die Morbidität sowie auch die Mortalität des Mannes. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das mediane Überleben stratifiziert nach Metastasenlokalisation. Isolierte Lebermetastasen tragen ein anderes biologisches Gewicht als isolierte Knochenmetastasen: So unterscheidet sich das mediane Überleben um das Doppelte mit 10 Monaten (nur Leberfiliae) verglichen zu 19 Monaten (nur Knochenfiliae) [13]. Damit ist die Art der Metastasierung genau so wichtig wie der Allgemeinzustand, die Komorbiditäten, der PSA-Wert, der Gleason-Score sowie auch selbstredend der Wunsch des Patienten.

Nehmen wir ein klinisches Beispiel eines Mannes mit Erstdiagnose eines primär metastasierten Prostatakarzinoms: 51-jähriger Patient in einem sehr guten Allgemeinzustand, PSA 107 ng/ml, Gleason-Score 4+4=8, cT3b cN1 (iliakal intern und extern bis 2,1 cm) cM1b (3 ossäre Filiae in BWK 10 und 11, keine viszerale Filiae). Die Diagnose entstand zufällig durch einen Check-up bei seinem Hausarzt, der Patient ist nur mil-

de symptomatisch mit leichter Obstruktionssymptomatik; die ossären Filiae spürt der Mann hingegen nicht.

Was wäre onkologisch in dieser Situation ein gangbarer Weg? Selbstverständlich müsste der Patient klinisch eingeschätzt werden. Auch ist eine Diskussion am interdisziplinären Tumorboard indiziert. Nichtsdestoweniger wäre wohl einer der ersten Schritte (wohl oder übel) die Hormonablation. Problematisch ist nur, dass sich lokale Komplikationen des Prostatakarzinoms wie symptomatische Hydronephrose, eine obstruktive Miktions (und zwar in über 40 %), Rektumkompression sowie auch lokale Schmerzen durch Beckeninfiltration im Verlauf entwickeln können [14].

Die Frage stellt sich dann beim primär metastasierten Prostatakarzinom:

1. ob die Entfernung des Primärtumors einen onkologischen Vorteil für den Patienten bietet;
2. ob die Prostatektomie technisch möglich ist und welchen Einfluss sie auf die Lebensqualität des Patienten hat.

Erst kürzlich wurde der potenzielle Vorteil einer zytoreduktiven Prostatektomie im metastasierten Stadium diskutiert [15, 16]. Es folgte eine Feasibility-Studie [17], die zeigte, dass nach 6 Monaten neoadjuvanter Androgenentzugstherapie eine zytoreduktive Pros-

tatektomie ohne größere Komplikationen möglich ist. In einer kürzlich publizierten Beobachtungsstudie zeigt sich ein verbessertes Überleben nach 3 Jahren bei Männern mit M1a (nicht regionale Lymphknoten), M1b (Knochenmetastasen) bzw. M1c (viszerale Metastasen), wenn eine Lokaltherapie (Bestrahlung oder zytoreduktive Prostatektomie) zusätzlich zum Hormonentzug durchgeführt wurde (48 vs. 63 % [18]). Dabei hatten 77 % eine Bestrahlung der Prostata, 20 % wurden zytoreduktiv prostatektomiert und 3 % wurden einer Brachytherapie unterzogen. Da solche Studien natürlich häufig einen „selection bias“ haben (Männer mit Lokaltherapie waren hier jünger, mit deutlich tieferem PSA und weniger Komorbiditäten), sind wir auf prospektive Studien angewiesen. Eine solche findet gerade in Deutschland statt (die sog. gRAMPP-Studie; Einschlusskriterien: PSA ≤ 200 ng/ml, mindestens 1, aber maximal 5 ossäre Metastasen, lokal resektabler Tumor und guter AZ mit moderaten Symptomen), welche im April 2020 eine erste Analyse zulassen wird. Bis dahin kann eine zytoreduktive Prostatektomie nach interdisziplinärer Diskussion am Tumorboard und nach guter individueller Aufklärung im Einzelfall diskutiert werden.

Fall 3: Metastasierung im Rahmen eines biochemischen Rezidivs

Je nachdem, welche pathologischen Charakteristika (T-Stadium, PSA-Wert, Gleason-Score, Nodalstatus) vorliegen, können bis zu 30 % der Patienten nach radikaler Prostatektomie potenziell ein biochemisches Rezidiv bilden [19]. Ein Rezidiv kann dabei lokal, lymphogen oder aber als Fernmetastase vorliegen (Abb. 2). Die Therapie bestand in den letzten Jahren aus entweder (1) einer Systemtherapie (Hormonentzug) oder aber (2) einer Bestrahlung (mit oder ohne Hormontherapie). Das Problem war hierbei, dass diese Therapien häu-

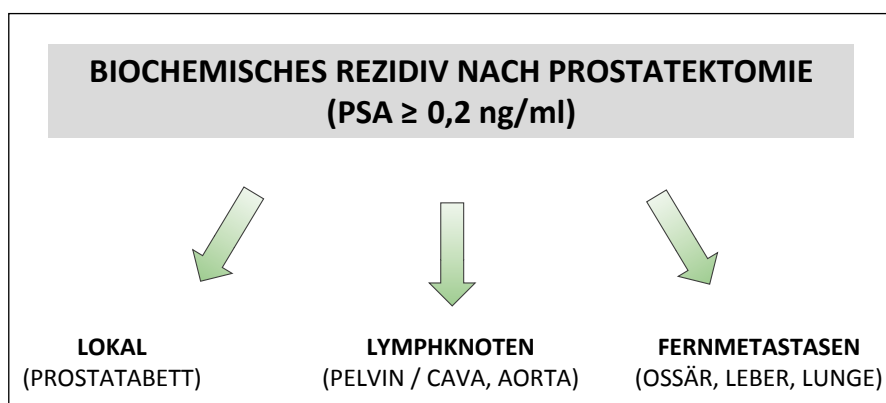


Abbildung 2: Unterschiedliche Lokalisierungen bei biochemischem Rezidiv.

fig „blind“ waren, ohne dass klar wurde, ob und, falls ja, wo ein klinisches Rezidiv zu lokalisieren ist. Mit dem klinischen Einzug sowohl des Cholin-PET [20] als auch des PSMA-PET [21] hat sich diese Situation jedoch verändert (und wird sich wohl auch weiterhin verändern).

Wird ein Hormonentzug eingeleitet, erhöht sich u. U. die kardiovaskuläre Mortalität [22], zudem hat diese Systemtherapie erhebliche Nebenwirkungen auf den Metabolismus sowie auch die Lebensqualität des Patienten. Mit dem Aufkommen der neuen Bildgebungen sind in den letzten Jahren einige Pilotstudien publiziert worden, die Hinweise darauf geben, dass eine Untergruppe von Patienten mit biochemischem Rezidiv klinisch deutlich von einer extendierten, pelvinen bzw. retroperitonealen Lymphadenektomie profitieren [23–25]. Es zeigt sich dabei, dass rund 80 % histologisch positive Lymphknoten haben (das Rezidiv also intraoperativ gefunden werden konnte). Bis zu 60 % der Patienten mit Rezidiv sprachen auf die Therapie an, 20 % mit Langzeiterfolg [25]. Ideale Kandidaten für eine Langzeitremission sind möglicherweise jene Männer mit Gleason-Score 3+4 oder 4+3 (weniger 9 und 10) ohne Nachweis von retroperitonealen Lymphknotenmetastasen (Aorta und Vena cava) [23]. In jedem Fall kann jedoch die antiandrogene Therapie verzögert werden, was die Morbidität, Kosten sowie auch die Lebensqualität des Patienten verbessern dürfte. Solange größere Studien noch nicht klar eine Mortalitätsreduktion der Salvage-Lymphadenektomie bewiesen haben, sollten die Kandidaten einer Salvage-Lymphadenektomie gezielt ausge-

wählt und interdisziplinär an einem Tumorboard besprochen werden.

Literatur:

- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–9.
- Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3267–75.
- Temple LK, Hsieh L, Wong WD, et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3475–84.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–59.
- Nitta T, Sato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995; 75: 2727–31.
- Predina JD, Kapoor V, Judy BF, et al. Cytoreduction surgery reduces systemic myeloid suppressor cell populations and restores intratumoral immunotherapy effectiveness. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 34.
- Comen E, Norton L, Massague J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 369–77.
- Resel Folkersma L, San José Manso L, Galante Romo I, et al. Prognostic significance of circulating tumor cell count in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urology* 2012; 80: 1328–32.
- Frohmüller HG, Theiss M, Manseck A, et al. Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2 M0) prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation versus androgen deprivation alone. *Eur Urol* 1995; 27: 202–6.
- Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical retroperitoneal prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pT3N+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999; 161: 1223–7; discussion 1227–8.
- Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57: 754–61.
- Steuber T, Budäus L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011; 107: 1755–61.
- Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 3–6.
- Won AC, Gurney H, Marx G, et al. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112: E250–5.
- Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65: 1058–66.
- Gratzke CJ, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66: 602–3.
- Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193: 832–8.
- Löppenberg B, Dalela D, Karabon P, et al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis: a National Cancer Data Base analysis. *Eur Urol* 2016 [Epub ahead of print].
- Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 517–23.
- Jilg CA, et al. Detection of lymph node metastasis in patients with nodal prostate cancer relapse using (18)F/11) C-choline positron emission tomography/computerized tomography. *J Urol* 2014; 192: 103–10.
- Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, et al. Value of ⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. *J Nucl Med* 2016; 57: 1713–9.
- Gandaglia G, Sun M, Popa I, et al. Cardiovascular mortality in patients with metastatic prostate cancer exposed to androgen deprivation therapy: a population-based study. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13: e123–30.
- Jilg CA, Rischke HC, Reske SN, et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol* 2012; 188: 2190–7.
- Karnes RJ, Murphy CR, Bergstralh EJ, et al. Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by ¹¹C-choline positron emission tomography/computerized tomography. *J Urol* 2015; 193: 111–6.
- Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015; 67: 299–309.
- Almand B, Resser JR, Lindman B, et al. Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1755–66.
- Wojtowicz-Praga S. Reversal of tumor-induced immunosuppression by TGF-beta inhibitors. *Invest New Drugs* 2003; 21: 21–32.
- Carbone E, Terrazzano G, Ruggiero G, et al. Recognition of autologous dendritic cells by human NK cells. *Eur J Immunol* 1999; 29: 4022–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Marco Randazzo
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: marco.randazzo@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Die Salons der 26. Jahrestagung der Medizinischen Kontinenzgesellschaft Österreich (MKÖ)

Linz, 21.10.2016

Herausgeber: Max Wunderlich

Editorial

Salons bei unseren Jahrestagungen dienen dazu, das Gespräch interprofessionell entstehen zu lassen. Dadurch kann in der interdisziplinären Diskussion der eigene Blickwinkel erweitert werden. Wir können so auch besser an einem Strang ziehen – zum Wohle der Patientinnen und Patienten.

Wie entsteht eine profunde Meinung? Man hört etwas, liest die Evidenz nach, denkt darüber nach, verbindet es mit eigenen Erfahrungen und diskutiert. Dieser Prozess soll in den Salons angeregt und erweitert werden.

Die Salonverantwortlichen geben einen kurzen Input mit Fakten, dann geht es in die interprofessionelle Runde: Alle Anwesenden sind eingeladen, mitzudiskutieren. Es entsteht ein

Bild, wie an verschiedenen Orten, in verschiedenen Teams gearbeitet wird. Patientenfälle können aus verschiedenen Perspektiven beleuchtet und Therapievorschlüsse eingebracht werden. Manche dieser Diskussionen werden von Jahr zu Jahr weitergeführt und so entstand die Idee, die Quintessenz der Salons schriftlich festzuhalten. Mit dem Wissen, dass in manchen Salons die Diskussion gerade einmal begonnen hat, freuen wir uns, die Inhalte hier zu präsentieren.

Erstmals werden heuer die Salons der MKÖ-Jahrestagung zusammengefasst und veröffentlicht. Somit kann der gemeinsam begonnene Prozess leichter fortgesetzt werden.

Evi Reinstadler, Elisabeth Udier

Salon 1: Rund um die Schwangerschaft

Marina Blecha, Roswitha Wallner, Johannes Angleitner-Flotzinger

Schwangerschaft und Geburt sind naturgegeben und wurden lange Zeit als natürliche Phänomene im Leben einer Frau gesehen, denen kaum pathologische Bedeutung beigemessen worden ist. Mit zunehmender Kenntnis von auch langfristigen Zusammenhängen zwischen Gravidität, Geburt und Veränderungen des Beckenbodens (BB) sehen sich die entsprechenden Berufsgruppen (Hebammen, Geburtshelfer, Physiotherapie) veranlasst, ihre Aufmerksamkeit auch der postpartalen Harninkontinenz (HI) und dem „pelvic organ prolapse“ (POP – Blase/Vagina, Uterus/Rektum) zu widmen, subsumiert unter „pelvic floor dysfunction“ (PFD).

Erfreulich ist auch die Tendenz, dass sich schwangere Frauen selbst für die Prophylaxe der postpartalen Beckenbodenschwäche interessieren. Dies bedeutet erhöhte Ansprüche an die involvierten Berufsgruppen, z. B. durch Fragen nach einer präventiven Modifikation des Geburtsmodus insbesondere durch Sectio – ein Wunsch, dem ausschließlich aus Gründen der Schonung eines primär gesunden BB nicht nachgegeben werden sollte.

■ Statistik

- 2–20 % der Frauen < 45 a sind weltweit von POP betroffen.
- 11 % beträgt das „lifetime risk“ von Frauen in den USA, in ihrem Leben eine PFD zu entwickeln.

■ Risikofaktoren für PFD

1. Geburt

In der Entwicklungsgeschichte des Homo sapiens zeigt sich zwischen dem größer werdenden menschlichen Schädel (durch Zunahme des Gehirns) und dem relativ klein bleibenden Becken eine morphogenetische Diskrepanz, welche die menschliche Geburt schwieriger macht als die animalische, wobei der BB beim Durchtritt stärker belastet wird:

Levatorabrisse vom Os pubis können in bis zu 20 % der vaginalen Geburten vorkommen, kaum jemals bei Sectiones. Okkulte Verletzungen des BB sind mit verlängerter Austreibungsperiode assoziiert und können ebenfalls eine Rolle in der Entstehung eines POP spielen. Hinzu kommen Schädigungen der Innervation durch Dehnung des N. pudendus während der Geburt.

2. Schwangerschaft

Die HI ist mit 7–60 % während der Gravidität häufig und erreicht ihren Höhepunkt im 2. und 3. Trimenon, wie auch das Risiko für POP mit zunehmender Parität steigt.

3. Geburtsmodus

Im Vergleich **Spontangeburt vs. Sectio caesarea** ist die Literatur kontrovers, denn einerseits sind Stress-HI (mit 1,2

vs. 0,4 %) und POP (mit 2,2 vs. 0,2 %) nach Spontangeburt signifikant häufiger; andererseits wird die HI ein Jahr postpartum bei Primiparae als nicht signifikant häufiger beschrieben. Eine Untersuchung von > 5000 Frauen 20 Jahre nach Einlingsgeburt stellt sogar fest, dass das Risiko einer HI nach Sectio höher ist als nach Spontangeburt (40,3 vs. 28,8 %).

Geburtspositionen für Spontangeburt: Aufrechte Positionen erleichtern das Gebären, da sich die Bauchpresse effektiver verwenden lässt, insbesondere wenn der Schultergürtel dazu angespannt wird – z. B. durch Anhalten an einem Tuch oder einer an Stange über oder vor dem Kopf, vor allem in einer hockenden Position. Auch der Vierfüßlerstand bringt eine verbesserte Pressleistung. Angenommen wird, dass eine Pressmethode, welche die Gebärende selbst bestimmt, den Beckenboden besser schont als die Valsalva-Methode mit dem angeleiteten „Powerpressen“.

Natürlich können solche Gebärpositionen nicht erst während der Austreibungsphase abgerufen werden, sondern sind während der Schwangerschaft zu erlernen, ebenso wie eine adäquate Atmung („Schieben versus Pressen“). Deswegen ist jede Form von interdisziplinärer Geburtsvorbereitung mit Schwerpunkt Körperarbeit wünschenswert!

Nach **vaginal-operativer Entbindung (Forceps, Vakuum)** besteht ein 8-fach höheres Risiko eines POP. Insbesondere die Forcepsentbindung hat ein hohes Risiko für HI, fäkale Inkontinenz (FI) und POP. Die verlängerte Austreibungsphase selbst fördert schon die Verletzung von Weichteilen und neuromuskulären Strukturen.

Wert der Episiotomie? Vor hundert Jahren noch zur Prävention von Traumen des BB postuliert, konnten zahlreiche Studien der vergangenen Jahre aber nur feststellen, dass die Episiotomie keinesfalls zur Verhinderung einer PFD beiträgt.

4. Alter der Mutter

Ab dem 30. LJ steigt die Inzidenz einer PFD (3,4 vs. 9,7 %).

5. Gewicht der Mutter

Relevant für PFD sind in gleicher Weise Ausgangsgewicht, Zuwachs während der Gravidität und postpartales Gewicht durch den erhöhten Druck auf BB und Blase.

6. Geburtsgewicht

Wenn erhöht, ist dieses zumindest mit einem späteren POP verbunden. Eine HI ist um 50 % häufiger bei einem Geburtsgewicht von > 4000 g.

■ Interventionen zur Verringerung des Langzeitriskos für PFD

Die Datenlage ist problematisch, sodass mögliche Lösungen und Maßnahmen hier nur kurz aufgelistet seien:

- Die Sectio kann eine spätere HI nicht verhindern – daher Empfehlung für die natürliche Geburt.
- Die Vakuumextraktion ist dem Forceps vorzuziehen.
- Ein Beckenbodentraining (BBT) hat mehr Erfolg, wenn es schon vor der Geburt begonnen wird, wobei allerdings der Langzeiteffekt unklar ist.
- Seit März 2014 ist im Rahmen des Mutter-Kind-Pass-Programms eine (kostenlose) Beratung durch die Hebamme von der 18.–22. Schwangerschaftswoche empfohlen. Rahmen und Inhalt des Gesprächs sind durch den Hauptverband festgelegt, nicht aber Untersuchungen. Eingegangen wird auf Geburtsort, Geburtsmodus, Ernährung des Säuglings, Ernährung der Schwangeren, Sport und Bewegung in der Schwangerschaft und auf spezielle Fragen.
- Angesichts der Veränderungen durch eine Schwangerschaft im gesamten Körper der Frau konzentriert sich die moderne Physiotherapie (PT) auf die Wirbelsäule und das Becken als Kraftüberträger, die an die neuen Spannungs- und Stellungsverhältnisse der schwangeren Frau angepasst werden müssen. Das erforderliche Fachwissen umfasst die Veränderungen in der Schwangerschaft wie auch manuelle und funktionelle Behandlungstechniken und -konzepte. Wiewohl ein Zusammenhang zwischen nicht behandelten Fehlstellungen und erschwerten Geburtsverläufen nahe liegt, ist die Evidenz dazu allerdings noch spärlich.
- Eine Honorierung entsprechender Leistungen der PT durch die Krankenkassen analog wie bei den Hebammen ist wünschenswert.

Salon 2: Fertilität & Sexualität

Ingrid Geiss, Eugen Plas, Martina Signer

Als **Fruchtbarkeit** (auch: **Fertilität**) wird die Fähigkeit von Tieren und Pflanzen bezeichnet, Nachkommen („Früchte“) hervorzubringen [Wikipedia, „Fruchtbarkeit“].

Wozu haben wir Sex?

1. Fortpflanzung
2. Befriedigung
3. Kommunikation/Interaktion

[Himmel auf Erden und Hölle im Kopf. Was Sexualität für uns bedeutet von Christoph Joseph Ahlers]

Die Fruchtbarkeit hat in der Lebensphase von Frau und Mann eine unterschiedliche Dimension – beim Mann ist sie nach der Geschlechtsreife zeitlich nicht begrenzt, Frauen erleben zwischen ihrem 18. und 25. Lebensjahr die höchste Fruchtbarkeit, dann reduziert sie sich langsam, um mit der Menopause zu enden – die biologische Uhr tickt also.

Die Fertilität spielt sich in vielen Beziehungen in dem Spannungsfeld „Wir wollen jetzt noch nicht, aber später schon“ und „Wir wollen jetzt sofort ein Kind“ ab.

■ **Veränderte Sexualität durch hormonelle Antikonzeptiva**

In der Zeit der höchsten Fruchtbarkeit durchlaufen heutzutage viele Frauen ihre Ausbildung/ihr Studium und wollen sich dann auch in ihrem Beruf etablieren – der Kinderwunsch wird häufig verschoben und die Frauen übernehmen meist mittels hormoneller Verhütung die Familienplanung.

Die diversen Pillen unterdrücken die Ovulation, das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) ist erhöht und das Testosteron erniedrigt, was sowohl eine Veränderung des Geruchsinns als auch einen Libidomangel zur Folge haben kann.

■ **Infertilität als Risiko für Sexualstörungen**

Wenn sich der Kinderwunsch nicht planmäßig erfüllt, beginnt für viele Paare eine anstrengende Phase mit unterschiedlich invasiven Maßnahmen für das Zustandekommen einer Schwangerschaft.

Studien zeigen, dass unfruchtbare Paare mit Kinderwunsch ein signifikant höheres Risiko einer sexuellen Funktionsstörung erleben als fruchtbare Paare. Die Sexualität verliert an Spontaneität durch vorgeschriebene Zeiten für den Koitus und nicht selten entwickelt sich eine Negativspirale aus Versagensangst, Stressoren, Kommunikationsängsten, Rückzug und organischen Störungen, die zu massiven Beziehungsproblemen, Depression und Libidoverlust führen kann.

■ **Familienphase mit kleinen Kindern und sexuelle Lust**

Mütter erleben meist eine sehr innige Beziehung zu ihrem Säugling und der Mann fühlt sich in dieser Phase als Sexualpartner manchmal vernachlässigt. Wenn die Nächte häufig durch weinende Kinder gestört werden und sich Schlafentzug einstellt, dann leidet die Libido ebenso.

Auch Überforderung durch mehrere Kleinkinder oder durch sehr hohe Eigenansprüche, z. B. eine perfekte Mutter sein zu wollen, kann sich negativ auf die sexuelle Lust auswirken. Die Mehrfachbelastung durch Kindererziehung, Beruf und Haushalt verstärkt sich durch die Struktur der modernen Kleinfami-

lie, in welcher Großmütter, Tanten und andere Verwandte als unterstützende Faktoren fehlen. Da brauchen Paare eine gute Organisation, um sich gemeinsame „Auszeiten ohne Kinder“ zu organisieren und so ihre sexuelle Anziehung und Lust wieder zu beleben.

■ **Ende der Fertilität – Altersgrenze überschritten**

Die moderne Reproduktionsmedizin verschiebt die Grenzen der weiblichen Fertilität immer weiter nach hinten, was durchaus organische und ethische Probleme aufwirft.

Die Möglichkeit der Kryokonservierung für Samen- und Eizellen ist ein Segen für Menschen, die z. B. von einer Tumorerkrankung schon in jungen Jahren betroffen sind und sich so die Chance auf eine spätere Zeugung/Schwangerschaft erhalten möchten.

Wenn Frauen ihre fruchtbare Lebensphase verstreichen lassen und dann trotzdem schwanger werden wollen, müssen sie erhebliche Eingriffe in ihren Organismus auf sich nehmen, um trotzdem ein Kind austragen zu können. Die psychologischen und sozialen Auswirkungen auf die Frau bzw. das Paar stehen nicht selten einer lustvollen, spontanen und erfüllten Sexualität entgegen.

■ **Sexuelle Selbstbestimmung**

Vorige Generationen konnten die Fertilität nur unwesentlich beeinflussen. Seit der Erfindung der Antibabypille (um 1960) haben Frauen eine größere Autonomie, was die Planung einer Schwangerschaft betrifft, aber auch ein Risiko, die fruchtbare Phase ihres Lebens zu versäumen.

Die sexuelle Freiheit ohne ständige Angst vor einer ungewollten Schwangerschaft lässt viele Frauen und Männer ihre Sexualität entspannter und lustvoller erleben und die Lebens- und Familienplanung kann oft individuell an die Bedürfnisse des Paares angepasst werden.

Die hoch technisierte Reproduktionsmedizin tut als florierender Behandlungsbereich das Ihre dazu, einen Kinderwunsch zu einem selbst gewählten (späteren) Zeitpunkt zu erfüllen.

Salon 3: Wann ist wer zuständig? Adäquate Beckenboden-Aktivierung im Wochenbett

Lothar C. Fuith, Zala Pusznik, Elisabeth Udier

■ **Fakten rund um die Geburt in Österreich (L. Fuith)**

- Durchschnittsalter der Gebärenden: 31 Jahre
- Geburten: 70 % vaginal (7 % Vakuum, 2 % Dammrisse); 30 % Sectiones
- Durchschnittliche Liegedauer im Krankenhaus: 3 Tage
- Ambulante Geburten: 7–8 % (Tendenz steigend)

■ **Relevante postpartale Befunde – die Perspektive der Hebamme**

Der Beurteilung der Wöchnerin durch die Hebamme liegt das Schema in Abbildung 1 zugrunde.

Wichtig ist es, anhand der erhobenen Befunde das individuelle Verständnis für die Wöchnerin zu entwickeln, deren zu erhal-

tende oder wiederherzustellende Gesundheit im Mittelpunkt steht. Hieraus ergibt sich als wesentliche Frage: Was braucht die einzelne Frau, damit die Rückbildungsvorgänge ungehindert stattfinden können?

Oft gibt es für die Wöchnerin in der kurzen Zeit nach der Geburt im Krankenhaus zu viele Informationen. Dort wäre eine entsprechend strukturierte Broschüre wünschenswert.

■ Die Perspektive der Physiotherapie

Physiotherapeutisch werden beim Befund die Gewebsstrukturen genau untersucht. Verläuft die Wundheilung in geregelten Bahnen oder muss sie unterstützt werden? Welche anatomischen Bereiche brauchen zusätzliche Förderung für ihre Heilung, Aktivierung und Kräftigung? Oft muss eine Dammnäht behandelt werden. Sensibilität, Muskularbeit und das funktionelle Gleichgewicht sind zu fördern. Ideal wäre eine individuelle Beurteilung des Beckenbodens bei allen Frauen. Dies erlaubt in der Folge spezielle Behandlungen bei jenen Wöchnerinnen, welche dieser bedürfen. Allen anderen können die allgemeinen Übungen für die Rückbildung in der Gruppe empfohlen werden.

■ Gemeinsames Statement der Berufsgruppen

Hebammen sowie Physiotherapeuten sollten nach der Geburt Hausbesuche machen. Das Netzwerk dafür ist im extramuralen Bereich sicherlich ausbaufähig, denn gegenwärtig werden nicht alle Frauen erreicht. Der Vorteil des Krankenhauses ist die lückenlose Betreuung.

■ Diskussion mit dem Publikum

Die Aufgabe der Hebammen ist es, die Schwangere mit dem Geburtsgeschehen vertraut zu machen, jene der Physiotherapie, sie auf das Frühwochenbett vorzubereiten. Dies ist noch nicht so etabliert wie die selbstverständliche physiotherapeutische Vorbereitung auf geplante Operationen und die postoperative Phase in der Orthopädie.

Das wesentliche Netzwerk besteht zwischen Ärzteschaft, Hebammen und Physiotherapie. Letztere muss oft vom Arzt als Autoritätsperson durch verpflichtende Zuweisung angefordert werden.

Oxford ist in vieler Hinsicht vorbildlich: Zum Beispiel werden Patientinnen mit DR III und IV nach 6–8 Wochen wiederbestellt (wer nicht erscheint, wird vom Spital kontaktiert).

Auch in Österreich gibt es gute organisatorische Beispiele, wie von den anwesenden Vertreterinnen dieser Bezirke ausgeführt: KH Rohrbach, KH Hietzing (inkl. Bebo-Gruppe), KH Ried im Innkreis. Kollegen aus diesen Krankenhäusern berichten, dass jede Wöchnerin individuelle (in Einzelsitzung) oder allgemeine (in der Gruppe) Informationen von einer Hebamme oder Physiotherapeutin noch im Krankenhaus bekommt. Die Wöchnerinnen haben so auch die Möglichkeit, Fragen zu stellen.

In einem KH in Südtirol gibt es einmal pro Woche einen Vortrag mit Übungsblatt und Hinweis für Rückbildungsgymnas-

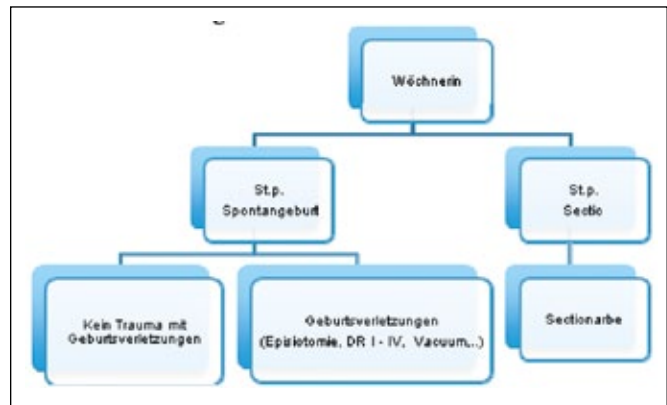


Abbildung 1: Schema für die Beurteilung der Wöchnerin durch die Hebamme.

tik in der Gruppe und Einzeltherapie. Dieses Angebot wird vorwiegend von Multiparae angenommen.

Hebammen sollten noch mehr für das Thema Beckenboden sensibilisiert werden, wie es sich z. B. in den letzten Jahren in Klagenfurt entwickelt hat: Zala Puznik ist natürlich bei den Geburten anwesend und betreut die Frauen auch danach. Ergibt die Inspektion des Beckenbodens den Verdacht auf ein funktionelles Problem, dann überweist sie zur Physiotherapie in einer Einzelstunde. In dieser wird ein genauer Befund von Beckenboden und umliegenden Strukturen gemacht. Der Mutter werden spezielle, auf sie abgestimmte Übungen mitgegeben, um das funktionelle Gleichgewicht postpartal wiederherzustellen.

Ist eine eher individuelle Betreuung erforderlich, so wird diese in ganz Österreich von der Physiotherapie angeboten. Die Rückbildungsgruppen sollten optimalerweise von Hebammen und/oder Physiotherapeuten geführt werden. Beide Berufsgruppen sind mit pathologischen Befunden vertraut und können bei Bedarf eine weiterführende Abklärung und Therapie in die Wege leiten.

Da Rückbildungsarbeit kaum vom Gesundheitssystem bezahlt wird, ist die Gefahr einer Kluft zwischen sozialen Schichten gegeben. Spätere Krankheitsbilder wie Inkontinenz und Senkung, die eventuell aufgrund einer Geburtsverletzung dann entstehen, wenn Kraft und Elastizität des Gewebes im Alter nachlassen, machen eine bessere Betreuung nach der Geburt unbedingt notwendig.

So wie in manchen Bundesländern Hebammenbesuche nach der Geburt vom Gesundheitssystem übernommen werden, sollte es auch möglich sein, der Physiotherapie hier einen definierten Platz zu geben.

■ Ein wesentliches und konkretes Ziel, welches sich aus diesem Salon ergeben hat

Die physiotherapeutische, funktionelle Untersuchung sollte in den Mutter-Kind-Pass aufgenommen werden: Zumindest 1 Mal, besser noch vor und nach der Geburt je 1 Mal. Damit kennt jede Frau ihren funktionellen Status und ihre Risikofaktoren. Sie ist einschlägig aufgeklärt und kann aufgrund ihrer Information selbst entscheiden, ob und wie sie sich nach der Geburt behandeln lässt.

Salon 4: Gemeinsam statt einsam – die Verantwortung des „Kontinenz-Teams“ in der Rehabilitation nach Operationen im kleinen Becken

Kornelia Buchner-Jirka, Judith Harpf-Hadeyer, Michael Rutkowski, Wilhelm A. Hübner

Der primäre Wunsch von Patienten nach Heilung oder Linderung ihrer Krankheit, insbesondere eines Karzinoms, impliziert auch ein unverändertes Körperbild: Es möge „alles wieder so sein wie vorher“.

Die Ambition des Chirurgen versucht, diesen verständlichen Wünschen so gut wie möglich zu entsprechen – mit den Zielen Tumorfreiheit und physische Integrität.

Noch immer aber werden zu viele Patienten ohne weitere Beratung aus dem Krankenhaus entlassen. Es mangelt an spezialisierter Kontinenz- und Stomaberatung sowie adäquaten physiotherapeutischen (PT) Konzepten, ohne welche die Patienten von technisch noch so gut gelungenen Eingriffen zu wenig profitieren. Die postoperative Realität entspricht häufig nicht den Vorstellungen der Patienten, wozu die unterschiedliche Sprache von Medizin und betroffenen Laien beiträgt.

Als Kontinenz- und Stomaberaterin an der urologischen Ambulanz im KH Vöcklabruck, sowie in der freiberuflichen Praxis betreue ich Patienten mit verschiedensten Arten von Inkontinenz, so lange dies nötig ist. Dies sei mit einigen Beispielen illustriert.

■ Fall 1: M, 68 a, nach radikaler Prostatektomie (an einem anderen KH)

Nur **ein** postoperatives Arztgespräch vor der Entlassung. Von Anfang an Harnbelastungs- und Dranginkontinenz. Die saugende Einlagenversorgung (für Damen!) besorgte sich der Patient selbst im Drogeriemarkt. Er gewöhnte sich permanentes Miktionieren als Vermeidungsstrategie an und begann eine PT bei einem niedergelassenen Physiotherapeuten, der den Fokus Sporttherapie hatte.

Von Freunden kommt der Hinweis auf eine professionelle Kontinenzberatung, welcher der Patient durch den niedergelassenen Facharzt zugewiesen wird:

Zunächst genaue Beurteilung des Harnverlustes mittels Blasentagebuch und neuerliche Aufklärung über Anatomie, Physiologie und die postoperativ geänderte Situation. Einlagenoptimierung. Anleitung zum bedarfsorientierten Muskeleinsatz mit Palpation und Sichtkontrolle. Verhaltenstherapie und Vermeidungsstrategien. Mittelfrequente amplitudenmodulierte Elektrostimulation (sowohl Muskelaufbau als auch pudendusnahe Stimulation zur Steigerung der Blasenkapazität und Dämpfung des Urge-Reizes).

Der Patient wusste nicht, ob die Operation nervschonend durchgeführt worden war. Darüber hatte sein Operateur mit ihm nie gesprochen, ebenso wenig wie über die postoperativ manifeste Impotenz.

Outcome: Die genannten Maßnahmen führten letztendlich zu einer zufriedenstellenden Kontinenz; PDE-5-Hemmer nach Arztgespräch ermöglichten Patient und Partnerin ein befriedigendes Sexualleben.

■ Fall 2: M, 60 a, nach extrem tiefer vorderer Rektumresektion wegen Ca

Die Schutzileostomie wurde nach 4 Monaten rückoperiert. Angesichts des vorderen Resektionssyndroms wurde der Patient vom Chirurgen zu Geduld ermutigt. Ernährungsberatung und Probiotika waren ohne Effekt, bis der Patient nach 2 Jahren im Sanitätshaus von der Möglichkeit einer Beratung erfuhr.

Seine Lebensqualität (LQ): 12–28 Defäkationen pro Tag, Durchschlafen nachts nicht möglich, ständig ans Haus gebunden, Impotenz.

Die Beratung beginnt mit der Anleitung für ein Ernährungs- und Ausscheidungsprotokoll. Es folgt die Erklärung der veränderten anatomischen Situation: Kleineres Reservoir bedingt häufige kleine Stuhlmengen; das Fehlen der „Bremse“ der rektalen Retropulsion erklärt den quälenden Stuhldrang („urgency“). Die Einnahme von Loperamid zur Stuhleindickung ist unabdinglich, zumindest bevor er außer Haus gehen möchte.

Wiewohl die Situation dadurch erst verständlich gemacht wurde, tendiert der Patient zur Anlage einer Kolostomie. Ernährungs- und Stuhlprotokoll können wohl auch den Chirurgen von der Notwendigkeit dieser Option in solchen Fällen überzeugen.

■ Fall 3: W, 45 a

Geplant war, die Patientin aus dem Spital mit einem transurethralen Dauerkatheter (DK) zu entlassen – für 3 Monate mit Wechselintervallen zwischendurch.

Bis zur Aufnahme im Krankenhaus hatte die Patientin aktiv ihre Sexualität gelebt.

Vor der Entlassung wurde die Patientin wegen der Hilfsmittelversorgung in der Beratung vorgestellt, wo die Fachschwester für Kontinenzberatung sie – nach Rücksprache mit dem Arzt – im „intermittierenden Selbstkatheterismus“ einschulte. Sie wurde ohne DK hochzufrieden entlassen!

■ Konklusionen

– Oberste Priorität von Interventionen hat das onkologische Outcome.

- Für die LQ kaum weniger wichtig ist das funktionelle Ergebnis, welches Kontinenz, Blase, Darm und die Sexualität betrifft.
- Die Patienten haben Hemmungen, diese Themen von sich aus anzusprechen. Insbesondere die Sexualität ist tabuisiert – wiewohl laut WHO jeder Mensch ein „Recht auf sexuelle Gesundheit“ hat.
- Alle genannten Bereiche werden im Zuge der Kontinenz- und Stomaberatung thematisiert. Dieser sollten daher alle Patienten nach einschlägigen Interventionen im Sinne der interdisziplinären Betreuung von ihren Ärzten zugewiesen werden.

■ Eine taugliche professionelle Beratung umfasst

- **Information:** sachlich, ausführlich, für Laien verständlich.
- **Beratung:** individuell und schrittweise.
- **Schulung:** in der Bewältigung der veränderten Situation und im Umgang mit Hilfsmitteln und Therapien.
- **Begleitung:** ein „Sicherheitsnetz“ so lange wie nötig.

Dank dieser Eckpfeiler des spezialisierten Patientenmanagements werden Menschen fit gemacht für ihr weiteres Leben mit bestmöglicher LQ, im Sinne der Lehre von Konfuzius: „Gib einem Mann einen Fisch – und er wird einen Tag lang satt. Lehre ihn das Fischen – und er wird ein Leben lang satt.“

Salon 5: Problemzone Anorektum – Diskussion von Fallbeispielen

Christoph Kopf, Max Wunderlich

■ Überlaufinkontinenz (C. Kopf)

Patientencharakteristika:

- Frau 86 a
- Überweisung vom Hausarzt: Abklärung wegen Bauchschmerzen und Stuhlinkontinenz erbeten
- Patientin bettlägerig, mit Hilfe einige Schritte möglich
- St. p. apoplektischem Insult
- Osteoporose
- Partus 2× (1× mit Episiotomie)
- St. p. vaginaler Hysterektomie
- Medikamente (Opioid, Antidepressivum)

Als Stuhlinkontinenz wird der ungewollte Stuhlverlust von Wind oder Stuhl an einem „falschen Ort“ (d. h. nicht auf der Toilette) oder zu einer „falschen Zeit“ verstanden.

Es handelt sich dabei nicht um ein klar definiertes Krankheitsbild, sondern um ein Symptom, welches bei Störungen der anorektalen Innervation oder des Sphinkterapparates auftritt oder als Begleitsymptom anderer kolorektaler Erkrankungen, wie Diarrhö und Obstipation.

Wegen ihrer Häufigkeit, insbesondere bei pflegebedürftigen alten Menschen, verdient die Stuhlimpaktation (Koprostatose) des Rektums besondere Aufmerksamkeit. Vor allem bei immobilen Patienten können sich aus größeren Stuhlmengen feste Klumpen bzw. „Steine“ im unteren Kolon bilden. Die Obstruktion des Darmlumens kann von Bauchschmerzen bis zum mechanischen Ileus führen, der in seltenen Fällen eine chirurgische Intervention in Form einer digitalen Ausräumung des Rektums nötig macht. Wird diese Obstipation nicht behoben, löst die dauernde Überdehnung der Darmwand den rektalen Inhibitionsreflex aus, wodurch der innere Analsphinkter dauerhaft erschlafft. In der Folge fließt der Stuhl unbemerkt an den Kotballen vorbei, was fälschlicherweise als reine Diarrhö interpretiert wird. Die tatsächliche Ursache der Stuhlinkontinenz wird häufig über längere Zeit nicht erkannt, obwohl eine rektale Austastung des Enddarms eine einfache Diagnosestellung ermöglicht.

Therapie

Um der Überlaufinkontinenz vorzubeugen, muss zunächst die Behandlung der Obstipation im Vordergrund stehen. Sofern es die kognitiven Fähigkeiten erlauben, sind ausführliche Gespräche mit dem Betroffenen sowie die eingehende Aufklärung über Pathogenese, Physiologie des Stuhlverhaltens und die Ursachen des Stuhlverlustes besonders wichtig.

In der Akutphase besteht das primäre Ziel in der Stuhlerweichung von oral mit Laxantien und von anal mit Einläufen. Eine digitale Rektumausräumung in Kurznarkose ist nur in Ausnahmefällen erforderlich.

In weiterer Folge ist die Prophylaxe bzw. Therapie der Obstipation vordergründig. Gerade im geriatrischen Bereich ist der Ersatz der Medikation von obstipierenden durch nicht obstipierende Präparate ein wesentlicher Schritt. Zur Darmentleerung ist immer eine Kombination von Laxantien (Macrogol, Bisacodyl, Natriumpicosulfat) und rektalen Entleerungshilfen (Suppositorien, Klysmen, Irrigationstherapie) angezeigt, in eskalierender Form je nach Ansprechen. Ebenso essenziell ist die Schulung des Pflegepersonals in Alten- und Pflegeheimen, um unnötige Transporte zwischen diesen und den regionalen Krankenhäusern zu vermeiden.

■ Stomarückoperation – ein möglicher GAU (M. Wunderlich)

Vorgeschichte

Ein 64-jähriger Patient erhält II/2014 wegen dissoziierendem Aortenaneurysma eine infrarenale Bifurkationsprothese. Wegen Ischämie des linken Kolons erfolgt wenige Stunden später eine ausgedehnte „Hemikolektomie“ nach Hartmann (blind verschlossener Rektumstumpf, endständige Aszendostomie).

Nach weiteren Komplikationen (Stomanekrose, Bauchdeckendehiszenz u. a.), die allesamt operativ beherrscht wurden, wird er III/2014 entlassen.

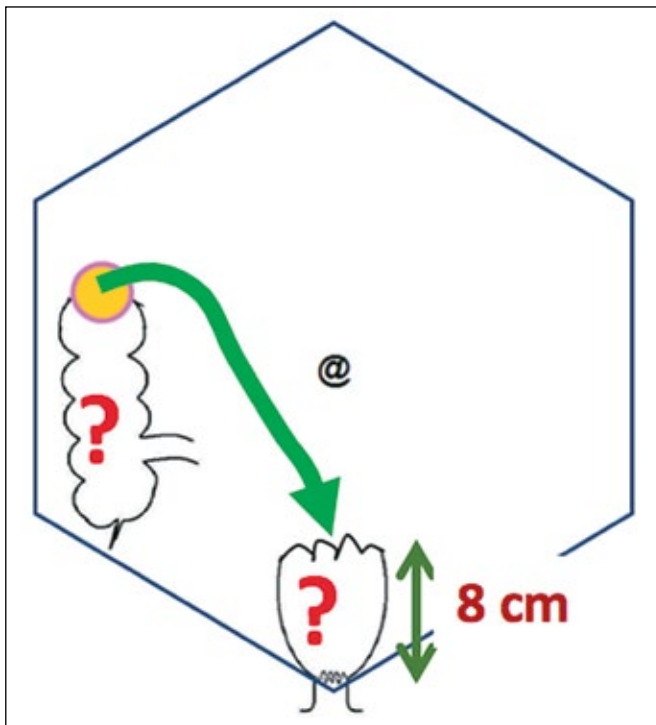


Abbildung 2: Fragen von intestinaler Rekonstruktion.

IX/2014 erwägt der Patient die intestinale Rekonstruktion. Man stellt ihm die Rückoperation für XI/2014 in Aussicht. Neben internistischen Voruntersuchungen wird auch eine Irrigoskopie des Rektumstumpfes durchgeführt: 8 cm lang, frei von Fistel, Leak oder Stenose.

Fragestellung

Mit der Frage, ob die Bildgebung des Rektumstumpfes als Voraussetzung für die Rückoperation genügt, sucht der Patient eine zweite Meinung. Anhand der in Abbildung 2 abgebildeten Situation ergeben sich folgende Fragen und Untersuchungsempfehlungen:

1. Wie sieht das rechte Kolon aus?

Da die Hemikolektomie akut und nicht wegen eines Tumors durchgeführt worden war, besteht keine Information über das rechte Kolon → Koloskopie durch das Stoma.

2. Wie wird die Kontinenz sein?

Angeichts der Kürze des Rektumstumpfes und des verbliebenen Kolons ist ein „low anterior resection syndrome“ (LARS) zu erwarten → Retentionstest mit Brei zur Beurteilung der Sphinkterfunktion (aussagekräftiger als anale Manometrie).

3. Wie kommt der Patient mit seinem Stoma zurecht?

Antwort: Ausgezeichnet (endständig, nicht prolabierend).

4. Wie ist die Potenz?

Antwort: Ungetr bt!

In der Folge wird der Patient über die technischen Schwierigkeiten einer intestinalen Rekonstruktion bei kurzem Rektumstumpf und zu erwartenden Verwachsungen aufgeklärt.

Konklusion

Medizinische Laien assoziieren einen Kolostomieverschluss mit einem simplen Eingriff. Vor einer intestinalen Rekonstruktion, wie in diesem Fall, sind der operative Aufwand, mögliche Imponderabilien und Risiken umso detaillierter zu erklären, vorzugsweise anhand einer Skizze:

- Große Operation mit der Notwendigkeit einer doppelläufigen Schutzileostomie,
- Anastomosendehiszenz mit eventuell persistierender Fistel, chronischer pelviner Sepsis, permanenter Ileostomie,
- LARS nach ev. Ileostomieverschluss,
- Impotenz.

Im gegenständlichen Fall hat der Patient mit Überzeugung auf die Rückoperation verzichtet und ist mit dieser Entscheidung bisher höchst zufrieden.

Salon 6: Darmmanagement – anale Irrigation

Michaela Lechner, Adelheid Anzinger

Das Wort Irrigation stammt vom lateinischen „irrigare“, was „bewässern“, „überfluten“ bedeutet. Bei der transanal Irrigation wird der Darm über den After mit Wasser ausgespült, um eine Entleerung des Darmes unter kontrollierten Bedingungen zu ermöglichen. Diese Methode der Darmentleerung ist für Patienten mit chronischer Obstipation und Stuhlinkontinenz gleichermaßen geeignet.

Sowohl Obstipation als auch Inkontinenz bringen für die Betroffenen einen hohen Leidensdruck, der eine erhebliche Beeinträchtigung des sozialen Lebens bedeutet und nicht selten in die soziale Isolation führt. Trotz gegensätzlicher Symptomatik kann die transanale Irrigation sowohl für Patienten mit Inkontinenz als auch für solche mit chronischer Obstipation schnell und unkompliziert Abhilfe schaffen. Oft kann dadurch eine Operation vermieden werden. Kontraindikationen sind Stenosen im Darm und chronisch entzündliche Darm-

erkrankungen. Aus diesem Grund ist bei allen Patienten vor Beginn der Irrigation eine vollständige Dickdarmabklärung erforderlich.

Patienten mit chronischer Obstipation haben häufig einen jahrelangen Leidensweg. Das klinische Erscheinungsbild ist oft davon geprägt, dass die Patienten tagelang, manchmal auch bis zu 2 Wochen keinerlei Stuhldrang verspüren. Es wird in diesen Fällen zu verschiedensten Laxantien gegriffen, die unterschiedliche Wirkmechanismen haben, langfristig aber oft nicht den gewünschten Erfolg bringen. Auch ausreichend Bewegung und reichlich Flüssigkeitszufuhr sind nicht immer des Rätsels Lösung. So weiß man aus verschiedenen Studien, dass durch Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr über das normale Maß von ca. 1,5–2 l/Tag hinaus keine Verbesserung der Obstipation zu erwarten ist. Die für viele Tage fehlende Darmentleerung führt oft zu körperlichem Unbehagen und Völlegefühl. Bei

diesen Patienten lässt sich in der Kolontransitzeit eine stark verlängerte Passagezeit nachweisen.

Häufig haben wir es aber auch mit Patienten zu tun, die zwar einen regelmäßigen Stuhldrang angeben, denen es aber trotz teilweise starkem Pressen nicht gelingt, den Darm zu entleeren. Es resultieren das Gefühl der inkompletten Entleerung und häufige frustrane Pressversuche. Immer wieder muss der Enddarm mit manueller Hilfe entleert werden. Bei diesen Patienten zeigt die Defäkographie meist eine Rektozele (Ausbuchtung der vorderen Rektum- bzw. der Vaginalhinterwand), oft vergesellschaftet mit einer Intussuszeption (Einstülpung des Rektums).

Nicht selten kommen die sog. „**slow transit constipation**“ und die „**outlet constipation**“ gleichzeitig vor.

Stuhlinkontinenz, d. h. das Unvermögen, den Stuhl bis zum Erreichen der Toilette zurückhalten zu können, ist das noch viel größere soziale Problem. Die Ursachen sind vielfältig. Eine Gruppe bilden die mechanischen Verletzungen des Schließmuskelapparates im Rahmen von Entbindungen, Operation oder seltener Traumata. Die zweite, wahrscheinlich größere Patientengruppe bilden jene mit Schäden an den den Becken-

boden versorgenden Nerven. Diese können durch zahlreiche neurogene und internistische Erkrankungen verursacht sein, z. B. alle Erkrankungen, die Neuropathien verursachen, aber auch Rektumoperationen, Schwangerschaften und chronische Obstipation spielen eine Rolle.

Sowohl Obstipation als auch Inkontinenz bedürfen einer sehr sorgfältigen Abklärung und konservativen Therapie einschließlich Ernährungsberatung und intensiver physikalischer Therapie. Es stehen auch einige chirurgische Optionen zur Verfügung, allerdings sollte den Patienten die Alternative der transanalen Irrigation nicht vorenthalten werden. Gerade in der Proktologie spielt der Patientenwunsch eine große Rolle, da es sich bei proktologischen Operationen häufig um sog. Lebensqualitätsoperationen handelt. Das bedeutet, dass ein Eingriff nicht zwingend erforderlich ist, sondern der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten dient.

■ Zusammenfassung

Die transanale Irrigation (TAI) stellt sowohl für chronische Obstipation, als auch für Stuhlinkontinenz eine etablierte Behandlungsmethode dar. Sie sollte Patienten immer als Behandlungsalternative zur Operation angeboten werden.

Korrespondenzadressen:

*OA Dr. Evi Reinstadler
Abteilung für Gynäkologie
KH Dornbirn
E-Mail: evi.reinstadler@dornbirn.at*

*Elisabeth Udier MSc
Kindergartenstraße 27
9073 Klagenfurt
E-Mail: Physio@ElisabethUdier.at*

*OA Dr. Johannes Angleitner-Flotzinger
Abteilung für Gynäkologie
KH der Barmherzigen Schwestern, Ried
E-Mail: Johannes.Angleitner-Flotzinger@bhs.at*

*DGKS Martina Signer KSB
KH der Barmherzigen Schwestern, Linz
E-Mail: Martina.Signer@bhs.at*

*DGKS Kornelia Buchner-Jirka KSB
Urologische Ambulanz
Salzkammergutklinikum Vöcklabruck
E-Mail: kornelia.buchner-jirka@kontinenz-stoma.at*

*Prim. Dr. Christoph Kopf
Abteilung für Chirurgie
LKH Schärding
E-Mail: christoph.kopf@gespag.at*

*Prof. Dr. Max Wunderlich
Vizepräsident der MKÖ
E-Mail: galaxy.wumax@gmail.com*

*OA Dr. Michaela Lechner
Abteilung für Chirurgie
KH Göttlicher Heiland, Wien
E-Mail: michaela.lechner@khgh.at*

mCRPC: Die Therapiesequenz ist nicht gleichgültig

Für Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) stehen heute mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Bisher gibt es jedoch keine validierten Entscheidungskriterien für die optimale Abfolge, in der diese Optionen verwendet werden sollen. Große, prospektive randomisierte Studien zu diesem Thema fehlen. Zwei rezente, retrospektive Arbeiten deuten jedoch darauf hin, dass die Behandlungssequenz nicht gleichgültig ist.

Von den USA ...

Eine Studie aus der onkologischen Abteilung der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore, USA, untersuchte retrospektiv und monozentrisch 81 eigene mCRPC-Patienten [1]. Hier ging es um die Frage, ob die Abfolge der beiden hormonellen Therapien Abirateron (AA) und Enzalutamid (ENZ) eine Rolle für das Outcome spielt. Wenn unter der ersten hormonellen Therapie eine Progression auftrat, wurde auf die andere gewechselt. 65 Patienten hatten zuerst Abirateron, dann Enzalutamid erhalten (AA/ENZ), bei 16 Patienten war es umgekehrt (ENZ/AA).

Evaluiert wurden drei Parameter: erstens das mediane, kombinierte klinisch/radiologische progressionsfreie Überleben (PFS). Dieses wurde als PFS vom Start der ersten Therapie (PFS1) und dann neuerlich vom Start der zweiten Therapie (PFS2) berechnet ($PFS = PFS1 + PFS2$). Ein zweiter Parameter war das mediane kombinierte PSA-PFS. Dies bedeutete die Zeit vom Beginn der ersten Therapie bis zum PSA-Anstieg von 25 % gegenüber Baseline (oder Nadir) der zweiten Therapie. Der dritte Parameter war das mediane Gesamtüberleben (OS) ab Beginn der ersten Therapie.

Ergebnis

Beide PFS-Parameter zeigten signifikante Unterschiede zugunsten von AA/ENZ, das OS jedoch war zwar numerisch, aber nicht signifikant unterschiedlich. Das mediane, kombinierte PFS betrug unter AA/ENZ 19,5 Monate, unter ENZ/AA 13,0 Monate, das mediane kombinierte PSA-PFS unter AA 17,5 Monate, unter ENZ/AA 12,3 Monate. Das mediane OS lag unter AA/ENZ bei 33,3 Monaten, unter ENZ/AA bei 29,9 Monaten.

Limitationen

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Analyse mit kleiner Patientenzahl (insbesondere in der ENZ/AA-Gruppe). Auch wenn versucht wurde, mittels „propensity score matching“ einen Ausgleich zu schaffen, bestanden doch einige erhebliche Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der beiden Gruppen (z. B. Ausgangs-PSA, Gleason-Score, vorherige Prostatektomie). Biomarker, wie z. B. AR-V7, wurden nicht berücksichtigt.

... bis Japan

Eine ähnliche Studie wurde auch in Japan durchgeführt [2]. Hier handelte es sich um 108 Patienten, die entweder AA/ENZ ($n = 49$) oder ENZ/AA ($n = 59$) erhalten hatten. Die hier betrachteten Parameter waren die PSA-Response (Reduktion um $\geq 50\%$), das mediane, kombinierte PSA-PFS (entsprechend der Definition in der Maughan-Studie) und das mediane OS. Die Ausgangsparameter der beiden Patientengruppen waren hier vergleichbar.

Ergebnis

In beiden Gruppen war das PSA-Ansprechen auf die zweite hormonelle Therapie signifikant niedriger als auf die erste (58,3 % vs. 21,3 %); signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fanden sich bei diesem Parameter jedoch nicht. Ein signifikanter Unterschied trat auch hier im medianen, kombinierten PSA-PFS auf. Dieses be-

trug unter AA/ENZ 18,4 Monate, unter ENZ/AA jedoch nur 12,8 Monate. Beim medianen OS fand sich wiederum kein signifikanter Unterschied.

Limitationen

Auch hier besteht eine wesentliche Limitation darin, dass es sich um eine retrospektive und monozentrische Studie handelt. Weiters wurden nur Docetaxel-naive Patienten aufgenommen. Als eine weitere Limitation kann die Tatsache betrachtet werden, dass genaue Definitionen des PSA-PFS und der Krankheitsprogression in der Studie fehlen.

Fazit

Trotz erheblicher Limitationen deuten diese beiden Arbeiten darauf hin, dass die sequenzielle Gabe von zuerst Abirateron und dann Enzalutamid günstiger wirkt als die umgekehrte Sequenz. Die Gründe dafür sind derzeit nicht geklärt. Prospektive Studien zu dieser Frage, idealerweise unter Einbeziehung von Biomarkern, sind zu fordern.

Autor: Dr. med. Norbert Hasenöhl

Literatur:

1. Maughan BL, Luber B, Nadal R, et al. Comparing sequencing of abiraterone and enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective study. *Prostate* 2017; 77: 33–40.
2. Miyake H, Hara T, Tamura K, et al. Comparative assessment of efficacies between 2 alternative therapeutic sequences with novel androgen receptor-axis-targeted agents in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016 [Epub ahead of print].

Weitere Informationen:

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

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

PHAT/ZYT/0217/0002

SpeediCath® Flex & SpeediCath Compact Set – Die neuen Einmalkatheter zur Blasenentleerung von Coloplast

Coloplast bringt 2017 einen neuen flexiblen Einmalkatheter für Männer auf den österreichischen Markt. Ebenso wird ein kompaktes Set-Produkt mit integriertem Urinbeutel in Österreich erhältlich sein. Mit den neuen Produkten, SpeediCath® Flex und SpeediCath Compact Set deckt Coloplast die Bedürfnisse von noch mehr Anwendern ab.

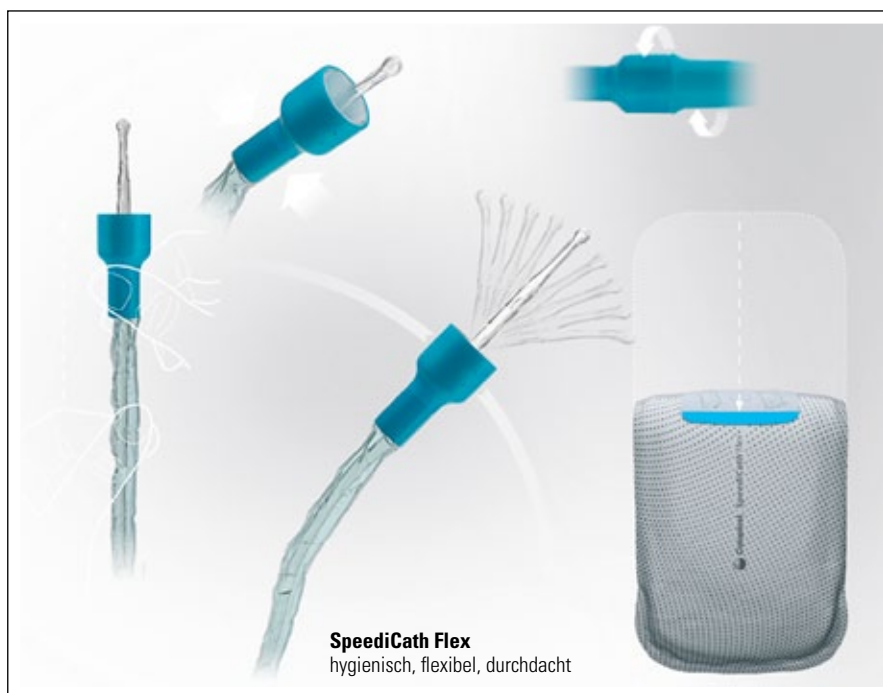
Für 2017 hat sich Coloplast auf die Fahne geschrieben, Innovationen auf den Österreichischen Markt zu bringen. Alle Geschäftsbereiche können mit Innovationen aufwarten.

In der Kontinenzversorgung gibt es drei neue Katheter: SpeediCath Flex für Männer, welcher für das Unternehmen eine komplette Neuentwicklung für mehrere Länder weltweit darstellt, und SpeediCath Compact Set für Männer und Frauen, welches im benachbarten Ausland bereits erhältlich war und jetzt auch Anwendern in Österreich zur Verfügung gestellt wird. Somit sollen noch mehr Bedürfnisse von Anwendern abgedeckt werden, vom ersten Tag des Katheterisierens an bis hin zur vollen Inklusion im Alltag.

Die Sortimentserweiterung mit SpeediCath Flex ist der erste Schritt einer zukunftsweisenden Ausrichtung von Coloplast, die auf einer breit angelegten Studie basiert, bei der knapp 3.000 Anwender mit mehr als 15.000 Jahren Katheterisierungserfahrung und rund 200 Pflegefachkräfte mit 1.700 Jahren Erfahrung in der Kontinenzversorgung befragt wurden.

SpeediCath Flex erleichtert jeden Schritt des Katheterisierens – vom Öffnen, über das Anwenden bis hin zum Entsorgen

„Die erstmalige Einschulung und das Erlernen des Katheterismus soll möglichst problemlos und ohne Angst ablaufen. SpeediCath Flex wurde entwickelt um in dieser Phase hilfreich zu unterstützen. Er ist hygienisch, flexibel und einfach anzuwenden“, sagt Ulrike



Bertsch, Market Manager Continence Care bei Coloplast.

Hygienisch: Eine trockene Schutzfolie über den gesamten Katheter ermöglicht ein schrittweises und hygienisches Einführen, unterstützt vom elastischen Griff, der einfache Navigation und einen guten Halt der Schutzfolie ermöglicht.

Flexibel: Die flexible Kugelspitze und der weiche Katheter gleiten sanft durch alle Biegungen und möglichen Strikturen in der männlichen Harnröhre. Die Katheterspitze zentriert sich automatisch.

Durchdacht: Die Verpackung ist praktisch und durchdacht. Nach Gebrauch können Katheter und Verpackung wieder verschlossen werden, um sie später klein gefaltet zu entsorgen. Flüssigkeiten bleiben innerhalb der Schutzfolie.

SpeediCath Compact Set – der einzige diskrete Kompakt-Katheter mit integriertem Beutel

Die Mehrzahl der Rollstuhlfahrer mit Blasenentleerungsstörungen bevorzugt eine Katheterisierung aus dem Rollstuhl heraus und transferiert nicht auf die Toilette. Wenn dazu noch ein aktiver Lebensstil mit viel Zeit unterwegs und/oder Schwierigkeiten beim Anschlie-

ßen eines Urinbeutels kommen, können kompakte und diskrete Setlösungen mit integriertem Urinbeutel den Alltag für diese Verwender deutlich erleichtern. Auch für Reisen, wo außerhalb des gewohnten Umfelds katheterisiert werden muss, bietet das Produkt Sicherheit und Komfort. Das neue SpeediCath Compact Set ist durch seine Kompaktheit im Vergleich zu bisher auf dem Markt befindlichen Set-Angeboten einzigartig:

- Diskreter und kompakter Katheter mit integriertem Beutel für Frauen und für Männer
- Intuitive Anwendung, jederzeit und überall



SpeediCath Compact Set
kompakt und diskret mit integriertem Beutel

„Unser Ziel ist es, mit dieser Portfolioausweitung der bestehenden SpeediCath Produktpalette das Leben für noch mehr Anwender zu erleichtern“, sagt Michaela Latzelsberger, Geschäftsführerin Coloplast Österreich.

Weitere Informationen:

Coloplast GmbH
Mag. Ulrike Bertsch
Market Manager Continence Care
E-Mail: atulka@coloplast.com

MORE TIME MATTERS¹⁻³

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

SEE THE
DIFFERENCE

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

+11,8

MONATE

medianer
Lebenszeitgewinn³

53,6

MONATE

mediane
Gesamtüberlebenszeit³



Zytiga[®]

Zeit ist Leben[®]

Fachkurzinformation siehe Seite 20

¹ Johann S. De Bono et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1995-2000. ² 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 < 80ng/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[®], Nov. 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 | ⁴ 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(1)