

Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Proceedings des **Takeda UROcyclicum 2016**



Harnwegsinfektionen im Spannungsfeld der Resistenzlage

F. Thalhammer

Radikale Prostatektomie als Option beim Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom

A. Haese

Oligometastatisches Prostatakarzinom: Implikationen für die Radiotherapie

F. Sedlmayer

Das High-Risk-Prostatakarzinom aus onkologischer Sicht

M. De Santis

Radium-223-Dichlorid (Alpharadin) beim hormon-refraktären, ossär metastasierten Prostatakarzinom

C. Pirich

Pre-Frailty erkennen und bei der Planung von Interventionen berücksichtigen

K. Pils

Der geriatrische Patient aus Sicht der Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

W. Ilias

Harninkontinenz und Nykturie beim geriatrischen Patienten

H. Madersbacher

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie



Editorial

Das Hauptthema des Urocyclicums 2016 war neben dem Hochrisiko-Prostatakarzinom der geriatrische Patient in der Urologie.

Herr Haese berichtete über die Möglichkeit der Operation beim Hochrisiko-PCa (Gleason 8–10). In der SPCG-7-Studie konnte nachgewiesen werden, dass die radikale Prostatektomie (RPE) in Kombination mit additiver Androgendeprivation gegenüber der alleinigen Hormontherapie einen Überlebensvorteil bringt (Studien im Laufen). Durch die RPE gewinnt zudem der PSA-Wert in der Nachsorge an Gewicht, besonders wenn es sich um eine R0-N0-Resektion handelt. Deutliche Hinweise gibt es auch dafür, bei Nachweis positiver LK – im Gegensatz zu früher – die Prostata zu entfernen. Die Überlebensraten sind signifikant besser.

Ein Umdenken findet zurzeit beim oligometastasierten PCa statt, wie **Herr Sedlmayer** meint. Es scheint von Nutzen zu sein, den Primärtumor aggressiv zu behandeln – sei es mittels Radiotherapie oder RPE –, vorausgesetzt es handelt sich um Patienten mit einer geringen Metastasenlast.

Herr Pirich berichtete über den Wert der Anwendung von Radium-223 (Alpharadin) beim ossär metastasierten hormonrefraktären PCa. Eine Zunahme der Überlebenszeit sowie eine deutliche Reduktion der Schmerzmedikation konnten belegt werden. Die Therapie ist einfach, gut verträglich und unabhängig von anderen Medikationen einsetzbar.

Frau De Santis nahm zur Chemotherapie des Hochrisiko-PCa Stellung. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Kombination von androgenablativen Medikationen in Kombination mit Docetaxel deutliche Überlebensvorteile erbringt.

Die Probleme der Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen (HWI) wurden von **Herrn Thalhammer** dargestellt. Die Grundlage jeder Infektktherapie ist die Harnkultur. Zunehmend entwickeln sich Resistenzen gegen E. coli. Besonders problematisch sind der ESBL und der MRSA. Eine asymptomatische Bakteriurie bedarf keiner Therapie; ebenso benötigt der DK-Träger mit asymptomatischer Bakteriurie kein Antibiotikum.

Die Gebrechlichkeit („Frailty“) und deren Vorstufen wurden von **Frau Pils** sehr klar erklärt. Die Zusammenhänge mit geplanten Eingriffen sind präinterventionell zu bedenken und stellen definierte Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität dar.

Herr Madersbacher berichtete über die Probleme Harninkontinenz und Nykturie beim alten Menschen. Klar definierte diagnostische Maßnahmen sind erforderlich, bevor eine Therapie begonnen werden kann. Verhaltenstherapeutische Ratschläge sind von essenzieller Bedeutung. Vor medikamentöser Therapie sind Interaktionen und Nebenwirkungen von Cholinesterasehemmern und Antimuskarinika zu bedenken.

Die Behandlung von Schmerzen beim alten Menschen wurde von **Herrn Ilias** übersichtlich dargestellt. Für die Auswahl der Medikation sind Art des Schmerzes und Ursache zu evaluieren. Primär sollten nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zur Anwendung kommen. Bei Anwendung von Opioiden ist die verzögerte Inaktivierung und Elimination zu bedenken.

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hörtl, F.E.B.U.

Harnwegsinfektionen im Spannungsfeld der Resistenzlage

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Der Harnwegsinfekt (HWI) ist die häufigste ambulant erworbene Infektion der Frau, die Indikation mit dem größten Antibiotikaverbrauch und ein relevanter Resistenztrigger [1]. Hier ein kurzer Abriss der wichtigsten Problembereiche der Diagnostik und Therapie des HWI.

■ Erregerspektrum und Diagnostik

Sowohl bei ambulanten als auch bei stationären Patientinnen ist *Escherichia coli* (E. coli) der Haupterreger der unkomplizierten Zystitis. Intramural sank in den letzten Jahren allerdings die Prävalenz der E.-coli-assoziierten HWI. An Bedeutung gewinnen *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.*

Staphylococcus saprophyticus ist ein häufiger Erreger von HWI bei jungen, sexuell aktiven Personen, vor allem bei Gebrauch spermizider Substanzen. Andere Erreger sind meist Kontaminationskeime.

Eine Harnkultur als Grundlage für eine gezielte Antibiotikatherapie sollte angelegt werden bei komplizierten bzw. rezidivierenden Harnwegsinfekten, bei stationären sowie bei immunsupprimierten Patienten, nach Therapieversagen und eventuell auch bei schwangeren Frauen mit HWI. Ideal ist die Analyse des Nativharns, aber auch eine Urin-Eintauchkultur liefert bei korrekter Handhabung ein gutes Ergebnis. Der Nachweis von Ureaplasma und Mykoplasma ist nur im Nativharn möglich. Wenig Nutzen hat aufgrund der großen Fehlerquote der Streifentest.

■ Resistenzlage

In Europa sind beinahe 60 % der HWI-Erreger resistent gegen Amoxicillin, Ciprofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Levofloxacin [2]. Gemäß dem österreichischen Antibiotikaresistenz-Bericht AURES 2015 ist in Österreich von folgenden Resistenzraten bei E. coli auszugehen: Aminopenicilline: 50 %, Fluorochinolone: 20 %, Drittgenerations-Cephalosporine: 10 %, Aminoglykoside: 7 %, Carbapeneme: 2015 nur 1 Isolat mit verminderter Empfindlichkeit [3].

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) bereitet in Österreich kein Problem, wohl aber Extended-Spectrum-Betalaktamase-Bildner (ESBL), dies vor allem in Schwerpunktkrankenhäusern und Transplantationszentren. Die Resistenzrate für ESBL-bildende E. coli im Harn ist mit 7,2 % im niedergelassenen und 7,8 % im stationären Bereich ver-

gleichbar. Die höchsten Resistenzraten – sowohl bei E. coli gesamt als auch bei ESBL-bildenden E. coli – weisen Fluorochinolone (16,5 % bzw. 74,1 %) und Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Cotrimoxazol; 23,9 % bzw. 67,5 %) auf [3]. Auch in Deutschland liegen die Resistenzraten von Cotrimoxazol bei 70 % [4]. Cotrimoxazol sollte transplantierten Patienten vorbehalten bleiben.

Daten aus dem LKH Graz zeigen übereinstimmend mit deutschen Daten für Fosfomycin eine Resistenzrate von 5 %, Tendenz steigend [5, 6].

Im niedergelassenen Bereich sind die Resistenzraten deutlich niedriger als im stationären Bereich. Bei ambulant erworbenen HWI sind auch Chinolone weiterhin wirksam.

Es gilt mehr denn je, Antibiotika gezielt einzusetzen. Im stationären Bereich sind Mikrobiologen gefordert, bei Therapieversagen den Resistenzmechanismus zu identifizieren, damit eine gezielte Antibiotika-Auswahl erfolgen kann.

■ Asymptomatische Bakteriurie

Generell gilt: Nicht auf Bakteriurie screenen! Denn Therapiebedarf besteht bei Zystitis nur bei Beschwerden bzw. Fieber, unklarer Verschlechterung oder Entzündungszeichen. Eine symptomatische Bakteriurie erfordert auch bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Infektionen, wie Patienten unter Biologikatherapie, bei Patienten mit Diabetes, bei Schwangeren und bei Dauerkatheträgern keine Therapie. Bei nierentransplantierten Patienten ist eine asymptomatische Bakteriurie nur bei erhöhtem δ -Kreatinin behandlungsbedürftig (engmaschige Kontrolle).

Patienten mit Leberzirrhose profitieren einer Studie zufolge von einer Therapie der asymptomatischen Bakteriurie im Sinne eines verringerten Peritonitisrisikos [7].

In der Praxis wird die asymptomatische Bakteriurie auch intramural zu häufig mit Antibiotika behandelt [8]. Das sollte vermieden werden.

■ Rezidivierende HWI

Rezidivierende HWI sind definiert als HWI mit einem Rezidiv nach weniger als zwei Wochen. Treten weniger als zwei Rezidive innerhalb eines Jahres auf, dann ist eine Antibiotikatherapie bei Bedarf sinnvoll. Bei ausbleibendem Erfolg wird eine Langzeit-Antibiotikagabe nötig.

Zur Wirksamkeit unterschiedlicher Maßnahmen zur Prophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfekten liegt eine Cochra-

Nach einem Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Leiter der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin am Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien und Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten

ne-Analyse aus dem Jahr 2013 vor. Für einige Interventionen konnte ein Effekt gezeigt werden, andere waren wirkungslos [9].

Versagt eine Prophylaxe mit Nicht-Antibiotika, dann ist eine Langzeit-Antibiotikatherapie indiziert. Chinolone haben den Vorteil, dass sie nur alle zwei Tage eingenommen werden müssen, dies bevorzugt abends aufgrund der so erzielbaren hohen Konzentration im Harn.

■ Katheter-assoziierte HWI, intravesikale Antiinfektiva-Therapie

Asymptomatische Katheter-assoziierte HWI sind keine Indikation für eine Antibiotikatherapie. Bei symptomatischem HWI eines Dauerkatheträgers kann eine intravesikale Antiinfektiva-Therapie eine Option sein. Diese ist auch bei multiresistenten HWI zu erwägen. Einzelerfahrungen gibt es mit der Instillation von Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin, Clindamycin, Fosfomycin, Gentamicin, Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam und Teicoplanin. Tetrazykline sind als ölige Lösung für die intravesikale Applikation ungeeignet. Studien zu dieser Therapieform wären sinnvoll.

■ Therapie & Resistenz

Akute Zystitis

Die akute Zystitis hat eine Selbstheilungsrate von 30–50 % bei niedriger Komplikationsrate. Eine direkte Vergleichsstudie brachte das überraschende Ergebnis, dass Ibuprofen bei unkomplizierter akuter Zystitis Ciprofloxacin nicht unterlegen war [10]. In einer großen Folgestudie brachte Ibuprofen aber einen schlechteren Therapieerfolg als Fosfomycin [11]. Auch der Gelatinekomplex Xyloglucan plus Propolis plus Hibiskus erwies sich bei akuter Zystitis als wirksam [12].

Die Empfehlungen des ersten österreichischen Konsensus zur Therapie des HWI aus dem Jahr 2012 sind immer noch weitgehend gültig [13].

Ein HWI mit ESBL-positiven E. coli kann eventuell mit **Amoxicillin/Clavulansäure** oder **Ampicillin/Sulbactam** (4-fache Tablettenzahl!) erfolgreich therapiert werden. Denn ein in einem mikrobiologischen Harnbefund angeführter Resistenzmechanismus bedeutet bei niedriger minimaler Hemmkonzentration (MHK) nicht zwingend die Unwirksamkeit des Antibiotikums.

Mecillinam ist eine wirksame Therapieoption bei HWI, allerdings in ausreichender Dosierung (mind. 2× täglich) teuer.

Eine Single-Shot-Therapie mit **Fosfomycin-Trometamol** ist bei ESBL-Infektion obsolet. Eine ausreichende Wirkung kann mit einer 2–3-maligen Gabe im Abstand von 72 Stunden erzielt werden.

Chinolone wirken bei HWI trotz vermeintlicher Resistenz, weil sich das Antibiotikum in der Harnblase sehr stark anreichert und ein bis zu Tausendfaches der MHK erreicht. Für Enterokokken im Harn gilt daher ein eigener Schwellenwert.

Chinolone sollten abends nach dem Ausurinieren eingenommen werden.

Nitrofurantoin ist für die Single-Shot-Therapie ungeeignet und bei Schwangeren sowie bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Nitroxolin wirkt gegen alle klassischen HWI-Erreger und ist deutlich weniger nephrotoxisch als Nitrofurantoin.

Pyelonephritis

Für die Therapie der Pyelonephritis ist eine 7-tägige Antibiotikagabe ausreichend. Chinolone sind das Mittel der Wahl.

Auch Erstgenerations-Cephalosporine sind nicht obsolet. Zwischen Cefazolin und Ceftriaxon fand sich kein Unterschied im klinischen Ansprechen [14]. In einer weiteren Studie konnte mit Ceftriaxon 1 × 1,0 g i.v., gefolgt von Cefixim 400 mg (Resorptionsrate nur 38 %!), ein Therapieerfolg erzielt werden [15]. Das entspricht einer One-Shot-Therapie. Zu beachten ist allerdings die hohe Drop-out-Rate in der Studie.

Multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN)

Mittlerweile bereiten bereits Penem-resistente Enterobakterien Probleme. Besonders gefürchtet sind Metallo-Betalaktamasen. Seit Kurzem stehen die vielversprechenden Betalaktam/Betalaktamase-Kombinationen **Ceftolozan-Tazobactam** und **Ceftazidim-Avibactam** zur Verfügung. Damit könnten Peneme vermieden und die Resistenzlage verbessert werden. Allerdings müssten für diese Strategie deutlich höhere Kosten in Kauf genommen werden. Die mikrobiologische Testung bleibt auch hier wichtig. Bei Penem-Resistenz ist Ceftolozan-Tazobactam nur zu 50 % wirksam. Ceftazidim-Avibactam erwies sich als vergleichbar wirksam wie Doripenem [16].

Mit **Aztreonam-Avibactam** befindet sich das erste gegen Metallo-Betalaktamasen wirksame Betalaktam in der Pipeline.

■ Fazit

Folgende Grundregeln gelten für die Therapie des Harnwegsinfekts:

- Die asymptomatische Bakteriurie bedarf keiner Therapie (Resistenzvermeidung!).
- Prophylaxeoptionen bei rezidivierendem HWI brachten unterschiedliche Erfolge. Xyloglucan-Hibiskus-Propolis war klinisch vielversprechend.
- Cephalosporine und Chinolone sollen gemieden werden.
- Aminopenicillin und Trimethoprim sind bei HWI nicht mehr wirksam.
- Fosfomycin könnte aufgrund von Resistenzen unwirksam sein (Einmalgabe problematisch).
- Mecillinam ist nur für die Therapie einer Infektion mit E. coli zugelassen und sollte zumindest zweimal täglich verabreicht werden.
- Nitrofurantoin wurde aufgrund der Nebenwirkungen verlassen.
- Neue Therapieoptionen bei MRGN bieten sich mit Betalaktam/Betalaktamase-Kombinationen. Durch ihren Ein-

satz könnte die Resistenzsituation bei Penemen entspannt werden.

- Ibuprofen ist bei akuter Zystitis eine eher fragliche Alternative zur Antibiotikatherapie.

Literatur:

1. Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 570–84.
2. Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. *World J Urol* 2016; 34: 1193–200.
3. AURES-Bericht 2015. http://www.bmgf-gvat/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/aures_2015pdf
4. GERMAP 2012.
5. Kamenski G, Wagner G, Zehetmayer S, et al. Antibacterial resistances in uncomplicated urinary tract infections in women: ECO-SENS II data from primary health care in Austria. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 222.
6. Oteo J, Bautista V, Lara N, et al.; Spanish ESBL-EARS-Net Study Group. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2459–63.
7. Ye C, Kumar D, Carbonneau M, et al. Asymptomatic bacteriuria is an independent predictor of urinary tract infections in an ambulatory cirrhotic population: a prospective evaluation. *Liver Int* 2014; 34: e39–44.
8. Hartley SE, Kuhn L, Valley S, et al. Evaluating a hospitalist-based intervention to decrease unnecessary antimicrobial use in patients with asymptomatic bacteriuria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 1044–51.
9. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190: 1981–9.
10. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, et al. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010; 8: 30.
11. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomized controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.
12. García-Larrosa A, Alexe O. Efficacy and safety of a medical device versus placebo in the early treatment of patients with symptoms of urinary tract infection: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol* 2016; 5: 1.
13. Thalhammer F, Madersbacher S (Hrsg). Akuter Harnwegsinfekt. Consensus Statement, Medical Dialogue, Juni 2012.
14. Hobbs AL, Shea KM, Daley MJ, et al. Are first-generation cephalosporins obsolete? A retrospective, non-inferiority, cohort study comparing empirical therapy with cefazolin versus ceftriaxone for acute pyelonephritis in hospitalized patients. *Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1665–71.
15. Moustafa F, Nguyen G, Mathevon T, et al. Evaluation of the efficacy and tolerance of a short 7 day third-generation cephalosporin treatment in the management of acute pyelonephritis in young women in the emergency department. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1660–4.
16. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 754–62.

Korrespondenzadresse:

Dr. Claudia Uhler

Medizinjournalistin

E-Mail: uhler.claudia@icloud.com

Radikale Prostatektomie als Option beim Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Nur etwa der Hälfte der Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom wird eine lokale Therapie angeboten [1], obwohl der Verzicht darauf das Mortalitätsrisiko nachweislich erhöht. 40 % der Patienten im Alter von 65–74 Jahren mit einem Prostatakarzinom Gleason-Score 8–10 versterben am Prostatakarzinom [2]. Hinzu kommt, dass die Strategie des „Watchful Waiting“ bei Patienten mit progressiv verlaufendem Prostatakarzinom mit einem außergewöhnlich hohen Leidensdruck und einem hohen Bedarf an intramuraler Betreuung assoziiert ist.

Basierend auf einer Studie der schwedischen SPCG-7-Gruppe hat sich die kombinierte Hormon-Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Prostatakarzinom als Standardtherapie etabliert. Die Kombination bringt einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Hormontherapie bei vergleichsweise geringen zusätzlichen Nebenwirkungen [3]. Dies ist die Rationale für die zusätzliche lokale Therapie.

Bei Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom sollte dennoch immer eine Operation als lokale Therapie mit in Erwägung gezogen werden.

■ Langfristiger Therapieerfolg der chirurgischen Intervention

Für die chirurgische Intervention spricht, dass eine Operation auch die Lymphadenektomie inkludiert, die lokale Kontrolle verbessert und dass Patienten damit möglicherweise auch eine Hormontherapie erspart werden kann. Eine Operation verbessert zudem die Nachsorgemöglichkeit (PSA < 0,2 ng/ml) und erweitert die Optionen der Salvage-Therapie.

Bis zu 40–50 % aller Patienten mit Hochrisikokarzinom sind 10 Jahre nach dem Eingriff immer noch biochemisch rezidivfrei, also tatsächlich nur durch die Operation geheilt – ohne die deletären Folgen der begleitenden antiandrogenen Therapie – und die 10-Jahres-Überlebensrate liegt deutlich über 90 % [4, 5]. Unter alleiniger hormoneller Therapie ist das Risiko für Prostatakarzinom-spezifischen Tod gegenüber der operativen Therapie um das 2–3-Fache erhöht und auch die Strahlentherapie ist in ihrer Erfolgsrate dem chirurgischen Eingriff unterlegen [6, 7].

Von einer radikalen Prostatektomie profitieren auch Patienten mit Lymphknotenbefall, wie mehrere Studien zeigen und Daten des Münchener Krebsregisters bestätigen [8–10]. Bei Patienten mit geringem Lymphknotenbefall kann ohne weitere

adjuvante Therapie durchaus eine langfristige biochemische Rezidivfreiheit erzielt werden. Bei positiven Absetzungsrandern erhöht eine ergänzende Bestrahlung die Chance auf biochemische Rezidivfreiheit [11].

Dem gegenüber steht als Schattenseite der radikalen Prostatektomie lediglich das Risiko für Inkontinenz und Impotenz.

Eigene Daten aus dem weltweit größten Zentrum zur Therapie des Prostatakarzinoms, der Martini-Klinik in Hamburg-Eppendorf, zeigen, dass das Risiko für eine partielle Inkontinenz (≥ 3 Vorlagen pro 24 Stunden) ein Jahr nach dem Eingriff im Hochrisikokollektiv bei 1,2 % liegt und damit nicht über dem von Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko. Im Hinblick auf das Management eines Rezidivs ist hervorzuheben, dass das Risiko für eine Harninkontinenz bei Salvage-Bestrahlung nach primärer Operation deutlich geringer ist als bei umgekehrter Sequenz (13 % vs. 56 %) [12].

Aus Sicht des Urologen ist die radikale Prostatektomie die effektivste lokale Therapie und bei richtiger Indikationsstellung der leichteste der schweren Wege.

■ Fazit

- Die radikale Prostatektomie bietet Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine Chance von 40–50 % auf biochemische Rezidivfreiheit nach 10 Jahren und von über 90 % auf Prostatakarzinom-spezifisches Überleben [4, 5].
- Die Nachsorge nach radikaler Prostatektomie ist sehr einfach (kein PSA-Bounce wie bei der Strahlentherapie).
- Bei einem erheblichen Anteil der Patienten kann nach radikaler Prostatektomie auf eine adjuvante Bestrahlung verzichtet werden. Patienten, die von einer adjuvanten Bestrahlung profitieren, können anhand der Mikroskopie genau identifiziert werden (positive Schnittränder).
- Lokale palliative Therapieoptionen werden durch die radikale Prostatektomie vermieden.
- Das Harninkontinenzrisiko ist bei entsprechender Erfahrung des Chirurgen vergleichsweise gering. Es bleibt das Risiko der erektilen Dysfunktion, da eine nervenschonende Operation beim Hochrisiko-Prostatakarzinom nicht zielführend ist.

Literatur:

1. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1117–23.
2. Akre O, Garmo H, Adolfsson J, et al. Mortality among men with locally advanced pros-

tate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden. *Eur Urol* 2011; 60: 554–63.

3. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al.; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer

Nach einem Vortrag von Prof. Dr. Alexander Haese, leitender Arzt für roboterassistierte Urologie, Martini-Klinik, Prostatakarzinom-Zentrum, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

(SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–8.

4. Walz J, Joniau S, Chun FK, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011; 107: 765–70.

5. Briganti A, Joniau S, Gontero P, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61: 584–92.

6. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, et al. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010; 116: 5226–34.

7. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with

clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1508–13.

8. 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.

9. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol* 2014; 65: 20–5.

10. 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.

11. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al.; EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4178–86.

12. Van Der Poel HG, Moonen L, Horenblas S. Sequential treatment for recurrent localized prostate cancer. *J Surg Oncol* 2008; 97: 377–82.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Alexander Haese

Klinik und Poliklinik für Urologie

Universitätsklinikum Hamburg-

Eppendorf

D-20246 Hamburg, Martinistraße 52

E-Mail: haese@uke.de



Oligometastatisches Prostatakarzinom: Implikationen für die Radiotherapie

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Durch die verfeinerte Diagnostik steigt die Zahl der Patienten mit oligometastatischen Tumorerkrankungen. In einem solchen „intermediate state“ mit geringer systemischer Tumorbelastrung hat die Radiotherapie (RT) sowohl in der Behandlung des Primärtumors als auch von Oligometastasen ihren Stellenwert. Es wird vermutet, dass ionisierende Strahlung tumorspezifische Immunantworten auslöst und so Tumorzellen möglicherweise auch abseits der gezielt behandelten Region beeinflusst („out-of-field phenomenon“). Möglicherweise hat die RT auch synergistische Effekte mit immunonkologischen Therapien, wie z. B. den Checkpoint-Inhibitoren.

■ Rationale für eine Radiotherapie bei Patienten mit Oligometastasen

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für regionäre und/oder distante Metastasierung und auch bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen verbessert eine RT nachweislich den Outcome [1, 2].

Eine Analyse der SEER-Datenbank spricht – unter Berücksichtigung der verschiedenen Limitationen von Datenbankanalysen – auch für einen Nutzen der Lokaltherapie für Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom. In besonderem Maß profitierten Männer mit PSA < 20 ng/ml. Patienten mit viszerale Metastasen (M1c) hatten überraschenderweise den höchsten Überlebensvorteil [3].

In dieselbe Richtung weist eine monozentrische Kohortenstudie aus Korea, in der bei Patienten mit M1-Tumoren eine RT

des Primärtumors zusätzlich zur Androgenblockade die Chance auf ein biochemisch rezidivfreies Überleben statistisch signifikant erhöhte [4].

Derzeit laufen mehrere Studien, die den Stellenwert der Lokaltherapie klären und Anhaltspunkte für die Patientenselektion liefern sollen (STAMPEDE, HORRAD, NCT01751438).

■ Genese von Oligometastasen: „seed and soil“ oder „met to met“

Die Entstehung von Oligometastasen ist von großer Bedeutung hinsichtlich der Frage, ob eine lokale Therapie von Metastasen die weitere Ausbreitung beeinflussen kann oder nur eine antizipierte Palliation darstellt. Lange Zeit ging man von der Theorie des „seed and soil“ aus. Zunehmend Bestätigung findet nun die Hypothese der „Met-to-met“-Ausbreitung. In einer in *Nature* publizierten Analyse der subklonalen Zusammensetzungen multipler Metastasen bei 10 Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom war die „Met-to-met“-Ausbreitung der häufigere Weg. Nachgewiesen wurde sowohl die monoklonale *De-novo*-Streuung von Tochtermetastasen als auch der Transfer multipler Klone zwischen den Metastasenlokalisationen [5].

■ Hochdosis-RT versus Niedrigdosis-RT

Eine weitere intensiv diskutierte Frage ist jene nach der optimalen Strahlendosis zur Therapie von Oligometastasen. In kleinen Kohortenstudien mit sehr diversen Patientenkollektiven konnten mit einer stereotaktischen ablativen Therapie mit sehr hohen Einzeldosen zwar sehr hohe lokale Tumorkontrollraten, aber nur ein deutlich geringeres progressionsfreies Überleben (PFS) erzielt werden. Daten zum Gesamtüberleben (OS) fehlen in diesen Studien weitgehend [6]. Einige prospek-

Nach einem Vortrag von Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer, Universitätsklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie, Universitätsklinikum Salzburg

tive Phase-II-Studien mit Patienten mit Oligometastasen unterschiedlicher Lokalisation sind gerade in der Rekrutierungsphase (z. B. SABR-COMET, STOMP, CORE).

Möglicherweise gelingt es durch Induktion des sofortigen Zelltods mit einer ablativen Therapie, dem Immunsystem neue Antigene zu präsentieren. Dies ist gegebenenfalls bei einer fraktionierten RT nicht in diesem Ausmaß möglich, da diese primär einen reproduktiven Zelltod induziert. Hinzu kommt, dass die fraktionierte RT Lymphozyten zerstören kann, die als Mediatoren der Immunantwort benötigt werden. Fragen zu dieser radiotherapeutischen „Black Box“ müssen noch in Studien geklärt werden.

Einzelne Single-Arm-Studien suggerieren, dass die Langzeitüberlebensraten nach lokal ablativer Therapie besser seien als erwartet. Möglicherweise sind diese guten Ergebnisse aber auch nur eine Folge eines Selektionsbias. Denn mit moderner Bildgebung werden immer mehr Patienten identifiziert, die

früher im Stadium der lokalen oder lokoregionären Erkrankung mit vergleichsweise guten Ergebnissen behandelt worden wären. *Ex post* ist das auch eine Beweisführung für die Sinnhaftigkeit der Lokaltherapie.

■ Zusammenfassung

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für regionäre und/oder distante Metastasierung und auch bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen verbessert eine RT nachweislich den Outcome und es gibt Hinweise dafür, dass Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom von einer RT profitieren können [1–4].

Der Nutzen einer multimodalen Strategie, der Operation, der Radiotherapie und/oder der systemischen Therapie ist belegt. Benötigt werden Daten aus prospektiven Studien, die uns helfen, die optimale Strategie für den individuellen Patienten auszuwählen.

Literatur:

1. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2143–50.
2. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al.; STAMPEDE Investigators. Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: data from patients in the Control arm of the STAMPEDE trial. *JAMA Oncol* 2016; 2: 348–57.
3. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic pros-

tate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65: 1058–66.

4. Cho Y, Chang JS, Rha KH, et al. Does radiotherapy for the primary tumor benefit prostate cancer patients with distant metastasis at initial diagnosis? *PLoS One* 2016; 11: e0147191.
5. Shen MM. Cancer: The complex seeds of metastasis. *Nature* 2015; 520: 298–9.

6. Saluja R, Cheung P, Zukotynski K, et al. Disease volume and distribution as drivers of treatment decisions in metastatic prostate cancer: From chemohormonal therapy to stereotactic ablative radiotherapy of oligometastases. *Urol Oncol* 2016; 34: 225–32.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer
Universitätsklinik für Radiotherapie und
Radio-Onkologie
Universitätsklinikum Salzburg
Landeskrankenhaus Salzburg
A-5020 Salzburg,
Müllner Hauptstraße 48
E-Mail: f.sedlmayer@salk.at



Das High-Risk-Prostatakarzinom aus onkologischer Sicht

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Die Hochrisikosituation eines Patienten mit Prostatakarzinom vor Start einer Hormontherapie ist nicht einheitlich definiert.

In der STAMPEDE-Studie wurde Hochrisiko definiert als:

- Metastasen bei Erstdiagnose,
- positive Lymphknoten bei Diagnose (N⁺) oder eine
- lokale Hochrisikosituation (T3/T4-Tumor, PSA > 40 ng/ml, Gleason-Score 8–10);
- hohes Relapse- bzw. Progressionsrisiko nach Prostatektomie oder Radiotherapie (RT), wenn ≥ 1 der folgenden Kriterien erfüllt ist: PSA > 4 ng/ml plus „doubling time“ < 6 Monate, PSA > 20 ng/ml, Lymphknotenbefall, Metastasen [1].

In die validierten Glass-Risikogruppen sind als prognostische Faktoren inkludiert:

- Lokalisation der Metastasen,
- Performance-Status 0 oder ≥ 1 und
- PSA $\leq$ 65 ng/ml [2].

Auch das Metastasenvolumen ist ein wichtiges Kriterium [3–7].

Entscheidenden Einfluss auf die Diagnose von Metastasen beziehungsweise des Ausmaßes von Metastasen und somit ein höheres Risiko hat die Auswahl der bildgebenden Verfahren. Bei Verwendung eines PSMA- (Prostata-spezifisches Membran-Antigen-) PET erhöht sich die Risikoklasse automatisch, da mit diesem Verfahren oft weit mehr Metastasen darstellbar sind als zum Beispiel mit einem Knochenscan und/oder Computertomographie [8].

■ Hormontherapie plus Docetaxel

Die Zusammenschau der STAMPEDE-, der CHAARTED- und der GETUG-Studie belegen den eindrucksvollen Vorteil einer Kombination von Hormontherapie und Docetaxel beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom. Damit verbesserte sich die 4-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur Standardtherapie von 40 % auf 50 % [9]. Darüber hinaus verlängert eine Hormontherapie plus Docetaxel auch das klinische progressionsfreie Überleben (PFS) um viele Monate [10, 11].

In der CHAARTED-Studie hatten Hochrisikopatienten mit ≥ 4 Knochenmetastasen, mindestens eine davon muss außerhalb des Bereichs von Wirbelsäule oder Becken sein, bzw. viszerale Metastasen, den größten Überlebensvorteil von 17 Monaten. Der Überlebensvorteil wurde auch im Gesamtkollektiv gezeigt, nicht aber bei Low-Risk-Patienten [12]. In der

STAMPEDE-Studie lag der Unterschied im Gesamtüberleben von Patienten im M1-Stadium bei eindrucklichen 15 Monaten [13].

Faktor Lebensqualität: Die CHAARTED-Daten zeigen, dass unter Chemotherapie die Lebensqualität bis zum 3. Monat sinkt, dann aber wieder ansteigt und ab dem 6. Monat besser ist als unter alleiniger Hormontherapie [14].

Guideline-Empfehlungen: NCCN, EAU und ESMO empfehlen die Kombinationstherapie daher für Patienten mit Metastasen bei Erstdiagnose [15–17]. EAU und NCCN weisen in ihren Guidelines darauf hin, dass die Chemotherapie nur für Patienten geeignet ist, die fit genug dafür sind [15, 16].

Biochemisches Rezidiv: Bei Patienten, die nach einem biochemischen Rezidiv eine oder zwei Metastasen entwickeln, sollte die Entscheidung für eine Chemotherapie in Kombination zur Hormontherapie aufgrund der nicht unwesentlichen Nebenwirkungen individuell getroffen werden. Zu bedenken ist die Toxizität von Docetaxel, die in Einzelfällen sogar zum Tod führen kann. Aufgrund der auch in der Nicht-Studien-Praxis meist höheren Neutropenie und Fieber-Rate wird der Einsatz von Wachstumsfaktoren empfohlen.

Das mediane Überleben unter einer Docetaxel-Therapie in einem Kollektiv nicht-selektionierter Patienten ist meist deutlich kürzer als in einer selektionierten Studienpopulation und dies bei deutlich höherer Toxizität. Aus diesem Grund empfehlen die amerikanischen Leitlinien Docetaxel zu Beginn der Hormontherapie bei Patienten mit langsam progredienten Tumorstadium und/oder geringer Tumormasse nicht. Es wird angeführt, dass solche Patienten meist länger auf alleinige Hormontherapie ansprechen [18, 19].

■ Ausblick

Möglicherweise werden in Zukunft auch über Docetaxel hinaus gehende Therapien für das Hormon sensitive Prostatakarzinom zur Verfügung stehen. Mit Spannung erwartet werden die Ergebnisse aus der STAMPEDE-Studie zu Abirateron und Abirateron plus Enzalutamid. Die LATITUDE-Studie vergleicht die Hormontherapie alleine und in Kombination mit Abirateron/Prednison. Die PEACE-Studie verfolgt ein sehr interessantes, multimodales Konzept mit Abirateron plus lokaler Radiotherapie, kombiniert mit Androgendeprivation und Docetaxel (nach einem Amendment)

■ Zusammenfassung

Zu den Hochrisikopatienten mit Prostatakarzinom zählen zumindest Patienten mit Metastasen bei Diagnose bzw. hoher

Tumorlast nach einer Lokalthherapie. Diskutiert werden Hochrisikokonstellationen in der M0-Situation.

Die Kombination einer Hormontherapie mit Docetaxel bringt beim hormonsensitiven Prostatakarzinom einen klaren Überlebensvorteil und ein längeres progressionsfreies Überleben als die alleinige Hormontherapie. In allen Leitlinien werden 6 Zyklen Docetaxel innerhalb von 3–4 Monaten nach Start der Hormontherapie empfohlen. Die Gabe von Prednison ist nicht obligat. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren ist zu erwägen.

Literatur:

1. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. STAMPEDE: Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer – a multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2008; 20: 577–81.
2. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, et al. Prognostic factors for survival in noncastrate metastatic prostate cancer: validation of the Glass model and development of a novel simplified prognostic model. Eur Urol 2015; 68: 196–204.
3. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998; 339: 1036–42.
4. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989; 321: 419–24.
5. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med 2013; 368: 1314–25.
6. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 5936–42.
7. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. J Clin Oncol 2014; 32: 5s (suppl; abstr LBA2).
8. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Durack JC, et al. A phase I/II study for analytic validation of 89Zr-J591 ImmunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res 2015; 21: 5277–85.
9. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic

review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016; 17: 243–56.

10. 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.

11. Supplementary Appendix to: Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015; 373: 737–46.

12. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015; 373: 737–46.

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

14. Patrick-Miller LJ, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Quality of life (QOL) analysis from E3805, chemohormonal androgen ablation

randomized trial (CHAARTED) in prostate cancer (PrCa). J Clin Oncol 2016; 34 (suppl 2S; abstr 286).

15. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2014; 65: 467–79.

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

17. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

18. Tannok IF, Sternberg CN. Many men with castrate-sensitive metastatic prostate cancer should not receive chemotherapy. Ann Oncol 2016; 27: 545–6.

19. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. Ann Oncol 2013; 24: 2972–7.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Maria De Santis
Queen Elizabeth Hospital
Cancer Center
Mindelsohn Way
Edgbaston, Birmingham
B15 2GW, UK
University of Warwick, Coventry
E-Mail: M.De-Santis@warwick.ac.uk



Radium-223-Dichlorid (Alpharadin) beim hormonrefraktären, ossär metastasierten Prostatakarzinom

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Aus dem Gebiet der Nuklearmedizin brachte die 2013 publizierte ALSYMPCA- (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer-) Studie [1] ein bemerkenswertes Ergebnis. Sie zeigt, dass die Therapie mit Radium-223 (Alpharadin) zusätzlich zur besten Supportivtherapie das Leben von Patienten mit progredientem, hormonrefraktärem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom verlängert.

Der Alphastrahler Radium-223 setzt hohe Energie frei. Dies und die sehr geringe Reichweite von nur 2–10 Zelldurchmessern unterscheiden den Alphastrahler maßgeblich von den weniger Energie emittierenden Betastrahlern mit einer Reichweite von 10–10.000 Zelldurchmessern [2, 3].

Nach einem Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Christian Pirich, Universitätsklinik für Nuklearmedizin & Endokrinologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

■ ALSYMPCA-Studie: 3,6 Monate mehr Lebenszeit, weniger Schmerzen

In die ALSYMPCA-Studie waren Patienten mit niedriger sowie mit sehr hoher alkalischer Phosphatase (ALP) γ , Patienten mit und ohne Bisphosphonattherapie und auch mit Docetaxel vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Viszerale Metastasierung war ein Ausschlusskriterium. Dass die Diagnostik der skelettalen Metastasierung anhand einer Knochenszintigraphie erfolgte, lässt allerdings die Frage offen, wie viele Patienten tatsächlich keine relevante viszerale Metastasierung aufwiesen. Die Zahl an Metastasen war im Durchschnitt hoch. Bei ca. 40 % der Patienten wurde ein Superscan mit mehr als 20 Metastasen nachgewiesen.

Die einmal monatliche Bestrahlung mit Radium-223 brachte den Patienten einen Lebenszeitgewinn von durchschnittlich

3,6 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe (16,9 Monate vs. 11,3 Monate; $p < 0,001$; primärer Endpunkt). Die Überlegenheit der Radium-223-Therapie war in allen Untergruppen mit ausreichender Größe statistisch signifikant und unabhängig vom ALP-Spiegel, von einer Bisphosphonattherapie und von einer Vorbehandlung mit Docetaxel.

Radium-223 verlängerte die Zeitspanne bis zum Auftreten des ersten skelettbezogenen symptomatischen Events (sekundärer Endpunkt) um ein halbes Jahr.

Unter Alpharadin-Therapie sank der durchschnittliche ALP-Spiegel. Patienten mit einer Abnahme der Gesamt-ALP zu Woche 12 profitierten von einer Überlebensverlängerung um 7,4 Monate (17,8 vs. 10,4 Monate; $p < 0,0001$). Nach Therapieende stieg der ALP-Spiegel wieder an, was für die sehr konsistente Wirkung des Alphastrahlers spricht.

Eine Strahlentherapie zur Schmerzlinderung kann durch den Einsatz von Radium-223 hinausgezögert werden [4].

Unter Therapie nehmen Knochenschmerzen konsistent ab und der Opiateinsatz geht zurück [1, 5].

■ Langfristig gute Verträglichkeit

Ein 3-jähriges Follow-up zeigt, dass unerwünschte hämatologische Ereignisse nicht zunehmen. Eine Anämie trat bei 2 % der Patienten auf. Andere unerwünschte Wirkungen, wie ein Flare-Phänomen oder eine kurzfristige Zunahme der Schmerzen, waren selten (< 1 % der Patienten) und vorübergehend [6].

Eine Anschlussstudie zeigt, dass eine Therapie mit Denosumab, Abirateron oder Enzalutamid die Wirksamkeit von Alpharadin nicht einschränkt und das Nebenwirkungsprofil nicht verändert [7]. Mit einer Begleittherapie mit Radium-223 wurde ein medianes Gesamtüberleben von 16 Monaten erzielt, was dem Ergebnis der ALSYMPCA-Studie entspricht [7]. Die ESMO beurteilte die Therapie mit Radium-223 aufgrund des substanziellen Lebenszeitzugewinns, der einfachen Anwendung und der niedrigen Komplikationsrate als günstig.

Bei manchen Patienten aus unserer Klinik konnte, wie mit konventionellem Knochenscan gezeigt, eine Stabilisierung der Erkrankung oder sogar eine Abnahme der Läsionen erzielt werden.

Weitere Studien zielen darauf hin, den Stellenwert von Radium-223 im Setting der modernen Therapien weiter zu definieren.

■ Fazit

- Der Alphastrahler Radium-223 ist das erste Nuklid, mit dem in einer prospektiven, randomisierten Studie bei Patienten mit progredientem, hormonrefraktärem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom in allen Subgruppen ein Überlebensvorteil erzielt werden konnte.
- Radium-223 ist einfach anwendbar (1× monatliche Verabreichung) und unabhängig von anderen Therapien eine Bereicherung des Behandlungsspektrums.
- Radium-223 ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit progredientem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

Literatur:

1. 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.
2. Henriksen G1, Breistol K, Bruland OS, et al. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223)Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002; 62: 3120–25.
3. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6250s–7s.
4. O'Sullivan JM, Sartor O, Parker C, et al. External-beam radiation therapy (EBRT) use and safety with radium-223 dichloride (Ra) in

Patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (mets) from the ALSYMPCA trial. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): 768P.

5. Nilsson S, Sartor AO, Bruland OS, et al. Pain analysis from the phase III randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl 6): Abstr 19.
6. Parker C, Vogelzang NJ, Sartor AO, et al. 3-year safety follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (Mets) from ALSYMPCA. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 7): Abstract 195.
7. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al.; Radium-223 International Early Access

Program Investigators. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an

international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1306–16.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Christian Pirich
Universitätsklinik für Nuklearmedizin &
Endokrinologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Landeskrankenhaus Salzburg
A-5020 Salzburg,
Müllner Hauptstraße 48
E-Mail: c.pirich@salk.at



Pre-Frailty erkennen und bei der Planung von Interventionen berücksichtigen

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Das kalendarische Alter per se macht keinen geriatrischen Patienten. Neben einem höheren biologischen Alter ist der geriatrische Patient charakterisiert durch ein erhöhtes Risiko für funktionelle Einschränkungen und verschiedene geriatrische Syndrome, darunter Frailty.

■ Frailty als Risikofaktor

Während fitte ältere Patienten nach einem kleineren gesundheitlichen Problem meist wieder ihren ursprünglichen Fitnessgrad erreichen, verschlechtern sich fragile Patienten nach einem vergleichbaren Eingriff nachhaltig, was zu einer vermehrten Abhängigkeit führen kann [1].

Neben Genetik und Umweltfaktoren beeinflussen zahlreiche Erkrankungen den Alterungsprozess. Tumorerkrankungen, Herzklappenerkrankungen, schwere Lungenerkrankungen und mäßige bis schwere Lebererkrankungen sind mit einem besonders hohen Risiko für einen schlechten Outcome assoziiert, was sich im Charlson-Index widerspiegelt. Ein weiterer sehr relevanter Faktor ist Multimedikation. Bereits ab der regelmäßigen Einnahme von 2–3 Medikamenten steigt das Risiko.

■ Pre-Frailty erkennen

Während fitte alte Menschen gute Chancen haben, durch einen Eingriff nicht an Alltagskompetenz einzubüßen, sind bereits bei vulnerablen Patienten und noch mehr bei Patienten mit sehr schlechtem Performance-Status die Mortalität und auch das Risiko für einen gesteigerten Pflegebedarf erhöht. Dies ist bei der Indikationsstellung für einen operativen Eingriff zu bedenken [2]. Patienten mit ausgeprägter Frailty werden selten übersehen. Es gilt, Patienten im Stadium der Pre-Frailty zu erkennen. Bei ihnen kann durch ein gutes Management viel erreicht werden.

Zur Abschätzung der Frailty wurden verschiedene Scores entwickelt. Rockwood bezog in seine „Geriatric Status Scale“ auch Inkontinenz als wesentlichen Risikofaktor ein. Zwar erhöht Inkontinenz allein das Risiko für Institutionalisierung und Mortalität kaum, wohl aber in Kombination mit eingeschränkter Mobilität, kognitiven Einschränkungen oder Stuhlinkontinenz [3].

Tabelle 1: Frailty nach Linda Fried [4].

- Gewichtsverlust, Sarkopenie (5 kg im letzten Jahr)
 - Geringe Ausdauer, Ermüdbarkeit, Fatigue („self-reported“)
 - Schwäche (verringerte Handgriffstärke: niedrigstes Quintil, geschlechts- und BMI-korrigiert)
 - Langsamer Gang (< 0,8 m/sek, korrigiert nach Geschlecht und Körpergröße)
 - Niedriges physisches Aktivitätsniveau
-
- Keines dieser Merkmale: robust
 - 1–2 Merkmale: klinisches Vorstadium der Frailty, „intermediate“ oder „pre-frail“
 - ≥ 3 dieser Charakteristika: Frailty

Die klinischen Zeichen für Frailty nach Linda Fried sind in Tabelle 1 zusammengefasst [4]. Osteologen beschränken sich auf drei einfach zu erhebende Faktoren: ungewollter Gewichtsverlust, nicht durchführbarer Chair-rising-Test (Aufstehen von einem Stuhl ohne Zuhilfenahme der Arme) und reduziertes Energieniveau in der Selbsteinschätzung (0 = robust, 1 = pre-frail, 2 = frail) [5]. Der Parker-Index (mobil im Haus, mobil außerhalb des Hauses, fähig, einkaufen zu gehen/mit Hilfe, ohne Hilfe) ist ein guter Prädiktor für den Outcome nach Operationen und Spitalsaufenthalt [6].

Fragen nach der Funktion können bereits von der Sprechstundenhilfe gestellt werden. Einfache klinische Tests, wie oben beschrieben, können in die Untersuchung einfließen.

Einen raschen Eindruck von den kognitiven Fähigkeiten ermöglicht der Drei-Wörter-Uhrentest. Kognitive Einschränkungen sind mit einem erhöhten Risiko für ein Delir auch nach einem kleinen Eingriff assoziiert.

Das geriatrische Assessment im Rahmen der OP-Planung liefert ein umfassendes Bild eines alternden Menschen.

■ Assessment nach der Operation

Beim Assessment nach einer Operation liegt der Schwerpunkt auf Multimorbidität (*cave*: Anämie!) und Multimedikation sowie Schmerz, Sturzrisiko und Delir (v. a. hypoaktives Delir). Diese Faktoren sollten rasch und mit standardisierten Fragebögen evaluiert und mit dem Status vor der Operation verglichen werden. Eingeschränktes Sensorium (Bedarf an Brille, Hörgerät), Schmerzen und Transurethalkatheter sind die wichtigsten delirogenen Faktoren und sollten möglichst vermieden werden.

■ Zusammenfassung

- Frailty ist ein relevanter Risikofaktor für Morbidität und erhöhten Betreuungsbedarf nach einer Intervention.

Nach einem Vortrag von Prim. Prof. Dr. Katharina Pils, Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation inklusive Tagesklinik, Sozialmedizinisches Zentrum Sophienspital, Wien

- Wissen über Frailty unterstützt Therapieentscheidungen und verbessert das postoperative Management, die Delirprävention und das Entlassungsmanagement.

- Einfache Scores ermöglichen die Abschätzung der Frailty und die Identifikation von Patienten im Stadium der Pre-Frailty.

Literatur:

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752–62.
2. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–95.
3. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999; 353: 205–6.
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–56.
5. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 382–9.
6. Parker MJ, Palmer CR. A new mobility score for predicting mortality after hip fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75: 797–8.

Korrespondenzadresse:

Prim. Prof. Dr. Katharina Pils
Institut für Physikalische Medizin und
Rehabilitation
SMZ – Sophienspital
A-1070 Wien,
Apollogasse 19
E-Mail: katharina.pils@wienkav.at



Der geriatrische Patient aus Sicht der Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

Aufgrund physiologischer Leistungseinbußen ist bei alten Menschen mit einer erhöhten Rate an Medikamenten- neben- und -wechselwirkungen zu rechnen. Das gilt auch für die meisten in der Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie eingesetzten Substanzen.

■ Schmerztherapie

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR sind in der Behandlung akuter Schmerzen oft unverzichtbar, aber aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums (Magen, Darm, Niere) nicht unproblematisch. Zu bedenken ist auch der blutdrucksteigernde Effekt in der Langzeittherapie.

Ibuprofen und Diclofenac haben gastrointestinal das geringste Nebenwirkungspotenzial aller NSAR [1–3]. Zu beachten ist das unterschiedliche Risikoprofil verschiedener NSAR. So weist Naproxen beispielsweise ein hohes Risiko für Magenblutungen auf, hat aber keine schweren kardialen bzw. vaskulären Nebenwirkungen.

Für die Substanzwahl ist auch die Schmerzursache entscheidend. So wirkt Acetylsalicylsäure (ASS) gleichermaßen abschwellend und analgetisch, Ibuprofen und Naproxen wirken vorwiegend analgetisch und Meloxicam und Indometacin eher antiphlogistisch.

Zu beachten ist, dass NSAR in Kombination mit Antikoagulantien das Risiko für Gerinnungsstörungen erhöhen. Daher sollten NSAR mit kurzer Halbwertszeit bevorzugt werden

(z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Lornoxicam) [4]. Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen hat sich auch Parecoxib bewährt.

Opioide

Opioide haben ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsspektrum. Mit Ausnahme von Buprenorphin werden alle Opioide bei älteren Patienten verzögert inaktiviert und eliminiert [5]. Oxycodon kann bei älteren Menschen durch rasche Resorption der äußeren Tablettenschicht kurzfristig zu Desorientierung führen.

Tramadol ist aufgrund seines starken antidepressiven Effekts auch sehr gut bei chronischen neuropathischen Schmerzzuständen wirksam, kann aber analog zu Antidepressiva ein serotonerges Syndrom auslösen. Die Tagesdosis von 400 (bis max. 600) mg sollte nicht überschritten werden.

Die FDA verweist darauf, dass die Kombination von Opioiden mit Benzodiazepinen aufgrund der Atemdepression vermieden werden sollte, die insbesondere im Schlaf problematisch sein kann.

Weitere schmerztherapeutische Optionen

Der Einsatz von **Koanalgetika** wie Antikonvulsiva oder Cannabinoiden ist von Vorteil, da sie ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen. Speziell bei Karzinomschmerzen kann der Einsatz von **Schmerzpumpen** oder **Schmerzstimulatoren** sinnvoll sein. Bei osteogener Metastasierung ist die **Vertebroplastie** eine effektive Methode zur Schmerzlinderung.

■ Übelkeit, Erbrechen, Obstipation

Zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen als medikamentöse Nebenwirkung von Chemotherapien oder Opioiden kom-

Nach einem Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias, MSc, Kompetenzzentrum Schmerztherapie, Wiener Privatklinik, Wien

men Scopolamin, Diphenhydramin, Neuroleptika, 5-HT₃-Antagonisten (Ondansetron, Granisetron), Aprepitant, Cannabinoide (Nabilon, Dronabinol) und Kortison zur Anwendung. Zu beachten ist, dass Scopolamin bei alten Menschen zu Verwirrheitszuständen führen kann. Neuroleptika und auch das bei Entleerungsproblemen eingesetzte Metoclopramid können extrapyramidale Symptome hervorrufen. Mit Haloperidol ist bei älteren Patienten Vorsicht geboten. Cannabinoide sollten initial sehr niedrig dosiert werden; sie haben wie Kortison auch einen appetitanregenden Effekt.

Obstipationen können wirkungsvoll mit Laevolac, Guttalax, Agaffin, Agiolax, Dulcolax, Macrogol, GoLytely oder Neda behandelt werden. Ein Nachteil von Laevolac ist das Auftreten von Blähungen bei Patienten mit Dickdarmproblemen. GoLytely eignet sich sehr gut zur Darmentleerung vor Endo-

skopien. Bei Opioid-induzierter Obstipation bietet sich Methylnaltrexon an, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, oder auch Naloxon oral, das nur lokal im Darm wirkt und die systemische Opioidwirkung nicht aufhebt.

■ Spinalanästhesie versus Allgemein-narkose

Hinsichtlich der postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit älterer Patienten ist die Allgemeinanästhesie der Spinalanästhesie nicht unterlegen. In einer eigenen Untersuchung mit mehreren 100 Patienten mit Schenkelhalsfrakturen war die geistige Leistungsfähigkeit am zweiten postoperativen Tag nach Spinalanästhesie und nach Allgemeinanästhesie vergleichbar. Entscheidend ist eine ausgeglichene perioperative Elektrolytbilanz.

Literatur:

1. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–72.
2. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075–8.
3. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-in-

flammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563–6.

4. Adams SS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, plasma half-lives, and adverse reactions. *Lancet* 1987; 2: 1204–5.

5. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8: 287–313.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias, MSc
Kompetenzzentrum Schmerztherapie
Wiener Privatklinik
A-1090 Wien
E-Mail: iliasbhb@chello.at



Harninkontinenz und Nykturie beim geriatrischen Patienten

Zusammengefasst von Dr. Claudia Uhler

■ Harninkontinenz

Harninkontinenz im Alter hat vielfältige Ursachen. Einerseits verringert sich im Alter die Blasenkapazität, der Harnstrahl schwächt sich ab und der Restharn nimmt zu. Eine terminale Detrusorüberaktivität führt zu einem quälenden, imperativen Harndrang. Bei Frauen kommt häufig eine Sphinkterschwäche hinzu [1, 2]. Bei 30 % der über 80-Jährigen findet sich ein überaktiver, aber kontraktionsschwacher Detrusor [3], was die Therapie erschwert.

Bei kognitiv eingeschränkten Patienten bedingt eine gestörte supraspinale Kontrolle häufig eine zerebrale überaktive Blase mit Dranginkontinenz.

Die **Indikation zur Therapie** hängt wesentlich vom Leidensdruck der Betroffenen ab. Kernelemente der **Abklärung** sind das Blasentagebuch, die Harnflussmessung und die Restharn-evaluierung. Nur selten ist bei alten Patienten eine Urodynamik erforderlich, so beispielsweise zur präoperativen Abklärung oder auch zur Differenzierung zwischen Detrusorschwäche und Obstruktion.

Vorrangiges **Therapieziel** ist die Verbesserung der Lebensqualität. Die nachhaltige Beseitigung der Inkontinenz durch eine Behandlung („trocken nach Therapie“) ist in der Regel nur möglich, wenn diese durch einen behandelbaren Auslöser wie einen Harnwegsinfekt bedingt ist. In den meisten Fällen kann die Harninkontinenz nur durch eine Dauertherapie bzw. durch Hilfsmittel beherrscht werden („trocken unter Therapie“). Manchmal ist es auch nur möglich, durch Anwendung von Hilfsmitteln eine „soziale Kontinenz“ zu erreichen.

First-line-Therapie der überaktiven Blase bzw. der Dranginkontinenz sind **verhaltenstherapeutische Maßnahmen** [4]. Durch Änderung von Lebensgewohnheiten (Flüssigkeitsmanagement, Stuhlgangregelung) können das Entleerungsmuster verbessert und die Funktionsreserven der Blase optimal genutzt werden. Blasentraining (Toilettentraining, Miktionstraining) und Beckenbodentraining verringern Inkontinenzepisoden und Einnässmengen und verbessern die Lebensqualität [5, 6]. Bei reduzierter Blasenkapazität kann der Effekt des Toilettentrainings durch die zusätzliche Gabe von Antimuskarinika deutlich verbessert werden.

Wichtig ist, dass Patienten lernen, den Beckenboden anzu-spannen, um den in Wellen auftretenden Harndrang zu kontrollieren. Auch Hilfsmittel wie Toilettenstuhl oder Harnflasche, Klettverschlüsse statt Knöpfen sowie Gehhilfen und

Physiotherapie zur Verbesserung der Mobilität sind wesentliche Bestandteile des Therapiekonzepts.

Die **Pharmakotherapie** mit Antimuskarinika bzw. mit dem Beta-3-Adrenozeptoragonisten Mirabegron wird als Zweitlinientherapie und nach Möglichkeit in Kombination mit einer Verhaltenstherapie empfohlen [4]. Antimuskarinika werden meist in der Leber metabolisiert und haben ein nicht unbe-trächtliches Interaktionspotenzial. Nur Trosipium wird zu 70 % über die Nieren ausgeschieden wird (*cave*: Nierenfunktion).

Vor Verordnung eines Antimuskarinikums ist die Einnahme eines Cholinesterasehemmers abzuklären, dessen Wirkung durch liquorgängige Antimuskarinika antagonisiert wird. Dies kann die Kognition deutlich verschlechtern und bis hin zu Halluzinationen und zum Delir führen. Bei Patienten unter Cholinesterasehemmer-Therapie sind Antimuskarinika zu wählen, die die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren (z. B. Trosipium [7]) oder nur im geringen Ausmaß (Propiverin) bzw. die eine geringere Affinität zu M1-Rezeptoren haben, wie Darifenacin und Solifenacin [8].

Oxybutynin oral sollte bei älteren Menschen vermieden werden, da es die Hirnfunktion verschlechtert [4].

Generell sollte die Indikation für Antimuskarinika bei älteren Patienten aufgrund der potenziell ungünstigen Effekte auf die Kognition nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gestellt werden. Zu Therapiebeginn sind engmaschige Kontrollen erforderlich.

■ Nykturie

Nykturie (Erwachen aufgrund von Harndrang) ist nicht nur unangenehm, sondern ein relevantes medizinisches Problem. Sie ist assoziiert mit Tagesmüdigkeit, verlängerter Krankens-tanddauer, erhöhtem Sturzrisiko bei Älteren und bei hoher Frequenz (3× oder häufiger) auch mit einer erhöhten Mortali-tätsrate [9–11]. Die Diagnose beruht ganz wesentlich auf dem Blasentagebuch. Die Nykturie ist meist nieren- und nicht bla-senbedingt. Hauptursache ist die nächtliche Polyurie [12]. Nur bei der Hälfte der Männer liegt eine Prostataerkrankung zu-grunde.

Die **Therapie** der Nykturie erfolgt entsprechend ihrer Ätio-logie. Mögliche Ursachen für eine nächtliche Polyurie sind Herzinsuffizienz mit Ödemen, eine altersbedingte Verände-rung des ADH-Sekretionsmusters und der ADH-Rezeptor-funktion, venöse Stauung, Nierenerkrankungen, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom oder auch die abendliche Einnahme von Diuretika. Weitere Ursachen für eine Polyurie sind Poly-

dipsie, vor allem abends, ein Diabetes mellitus und ein Diabetes insipidus (hypophysär oder renal).

Bei ADH-assoziierten Störungen ist Desmopressin Mittel der Wahl. Bei der Anwendung bei älteren Menschen ist Vorsicht geboten, da diese vielfach einen erniedrigten Natrium- und Natriumchlorid-Serumspiegel aufweisen, weil sie einer häufigen Empfehlung, sich salzarm zu ernähren, folgen. Durch Gabe von Desmopressin verringert sich die nächtliche Harnproduktion um ein Drittel, es verbleibt mehr Flüssigkeit im Kreislauf und die Elektrolytkonzentration sinkt [13, 14]. Dies kann zu schwerwiegenden zerebralen Störungen führen. Es empfiehlt sich daher vor und drei Tage nach Therapiebeginn mit Desmopressin zusätzlich zur Gewichtskontrolle eine Kontrolle des Serum-Natriumspiegels.

Literatur:

1. Madersbacher H. [Incontinence – a problem in women and men]. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 1998; 92: 325–33.
2. Collas DM, Malone-Lee JG. Age-associated changes in detrusor sensory function in women with lower urinary tract symptoms. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1996; 7: 24–9.
3. Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An un-

recognized but common cause of incontinence in elderly patients. JAMA 1987; 257: 3076–81.

4. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. J Urol 2015; 193: 1572–80.
5. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. JAMA 1991; 265: 609–13.

6. Stenzelius K, Molander U, Odeberg J, et al. The effect of conservative treatment of urinary incontinence among older and frail older people: a systematic review. Age Ageing 2015; 44: 736–44.

7. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, et al. Tropicium chloride is undetectable in the older human central nervous system. J Am Geriatr Soc 2010; 58: 1618–9.

8. Wuest M, Weiss A, Waelbroeck M, et al. Propiverine and metabolites: differences in binding to muscarinic receptors and in functional models of detrusor contraction. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 2006; 374: 87–97.

9. Asplund R, Aberg H. Nocturnal micturition, sleep and well-being in women of ages 40–64 years. Maturitas 1996; 24: 73–81.

10. Stewart RB, Moore MT, May FE, et al. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 1217–20.

11. Asplund R. Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition. BJU Int 1999; 84: 297–301.

12. Weiss JP, van Kerrebroeck PE, Klein BM, et al. Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia. J Urol 2011; 186: 1358–63.

13. Vilhardt HB. Basic pharmacology of desmopressin: a review. Drug Invest 1990; 2 (Suppl 5): 2–8.

14. Hammer M, Vilhardt H. Peroral treatment of diabetes insipidus with a polypeptide hormone analog, desmopressin. J Pharmacol Exp Ther 1985; 234: 754–60.

Korrespondenzadresse:

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



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:** druck.at Druck- und Handelsgesellschaft mbH, A-2544 Leobersdorf, Aredstraße 7, **Verlagsort:** A-3003 Gablitz, **Erscheinungsweise:** bis zu 4x im Jahr, **Abonnement:** EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-