

NÖNGU



Ausgabe

53

26. Jahrgang 2016

Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie



Prostatakarzinom

IMPRESSUM:

Herausgeber und für den Inhalt verantwortlich:

Prim. Univ. Prof. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU
Abteilung für Urologie und Andrologie
Kaiser-Franz-Josef-Spital
Kundratstraße 3, 1100 Wien
stephan.madersbacher@wienkav.at

Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU, FECSM

Abteilung für Urologie
Hanusch-Krankenhaus
Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien
eugen.plas@wgkk.at

Past-Herausgeber:

1990-2001:

Univ. Prof. Dr. Herbert Lipsky, Graz

2001-2012:

Univ. Prof. Dr. Othmar Zechner, Wien

Produktion / Marketing:

vermed, Fortbildung in der Medizin G.m.b.H.
St. Peter-Pfarrweg 34/11/47, 8042 Graz
Tel.: 0316 / 42 60 82
Fax: 0316 / 42 60 71
E-mail: office@vermed.at
Verantwortlich: Mag. Walter J. Stöckl

ISSN 2307-5597

Folgenden Firmen sei für die Unterstützung herzlich gedankt:

AMGEN GmbH

ANGELINI Pharma Österreich GmbH

ASTELLAS Pharma Ges.m.b.H.

GEBRO Pharma GmbH

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH

MEDA Pharma GmbH

A. MENARINI Pharma Ges.m.b.H.

Pharmazeutische Fabrik MONTAVIT Ges.m.b.H.

SANOPI-AVENTIS GmbH Österreich

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM GmbH

Um den Lesefluss zu erleichtern, verzichten wir auf eine geschlechterspezifisch getrennte Schreibweise (z. B. ÄrztIn, Arzt/Ärztin bzw. Patient/Patientin).

Die NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie:
Das offizielle Organ der ÖGU

4 Editorial

HAUPTTHEMA: Prostatakarzinom

- 7 **Editorial zum Hauptthema „Prostatakarzinom“.**
K. Pummer, Graz; W. Horninger, Innsbruck
- 8 **Neue Marker für das Prostatakarzinom – Wie hilfreich sind sie wirklich?** J. Bektic, Innsbruck
- 13 **Biopsie der Prostata – Technik und Komplikationen.** S. Lenart, A. Ponholzer, Wien
- 16 **Wie wichtig ist die Bildgebung beim Prostatakarzinom?**
Ch. Seitz, Wien
- 23 **Nutzen und Risiko der Active Surveillance.** H. Augustin, Graz
- 28 **Technik und Wertigkeit der Strahlentherapie beim Prostatakarzinom.** K.S. Kapp, Graz
- 31 **Stellenwert der radikalen Prostatektomie beim primär metastasierten Prostatakarzinom.** M. Horetzky, K.-D. Sievert, S. Hruby, Salzburg
- 34 **Grundlagen der Kastrationsresistenz des Prostatakarzinoms.**
H. Klocker, Innsbruck
- 39 **Neue Therapieoptionen beim mCRPC.** F.S. Krause, Linz
- 42 **Prostatakarzinom & Lebensqualität – Die Quadratur des Kreises?**
B. Hager, Graz
- 46 **Onkologische Rehabilitation als Teil eines uroonkologischen Gesamtkonzeptes – Zur Bedeutung der posttherapeutischen Rehabilitation beim Prostatakarzinom.** A. Gaiger, M. Troch, Wien
- 50 **Erfahrung ist alles? – Welchen Einfluss haben Leitlinien auf das Management eines Prostatakarzinoms?** M. Seles, Graz

- 53 **Die Seite des Präsidenten**
- 54 **Gedanken des Generalsekretärs**
- 56 **Ihre Seite – Die Seite der Leser**
- 57 **Aus der Fortbildungskommission**
- 58 **Aus der Ausbildungskommission**
- 62 **Aus dem AK Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen**
- 64 **Aus dem AK Primärärzte**
- 65 **Uro-onkologische Studien in Österreich**

69 FEUILLETON

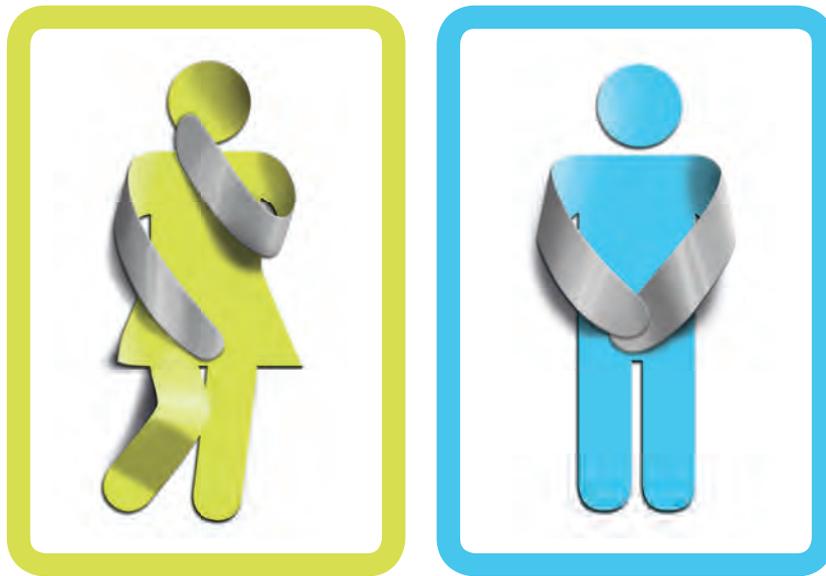
Der Eid des Hippokrates – Ein hohles Versprechen in einer werteentleerten Welt. O. Zechner, Wien

73 urologia historica

75 TERMINE

76 PRODUKTE / NEUHEITEN

uriVesc®



... entspannt den Drang!

uriVesc® 60 mg retard

- 1 x täglich bei überaktiver Blase
- Keine Liquorgängigkeit¹
- Empfohlen speziell für geriatrische Patienten²

1) Staskin et al., Int J Clin Pract, August 2010, 64, 9, 1294-1300

2) Holt S. et al.: Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS Liste, Deutsches Ärzteblatt 2010, 107 (31-32) 543-551



Grüne Box

Editorial

Früher war alles besser

Wie sehr sehnen wir uns nach alten Strukturen, keine bzw. lockere Arbeitszeitgesetze, quasi freie Überstundenwahl – und -ausübung; die letzten beiden Jahre haben mit Einführung der neuen Arbeitszeiten sowie der „zufällig“ gleichzeitigen Neuregelung der Ärzteausbildung zu dramatischen Änderungen in der Arbeitslandschaft der Mediziner geführt. Gleichwohl viele Entscheidungen über Jahre vorbereitet hätten werden können, haben die dafür zuständigen Politiker solange zugewartet, bis, in typisch österreichischer Manier, eine „hatscherte Hauruck“-Lösung erfunden wurde, die von allen bejammert wird.

Die alten Klagen, dass bei den vorhandenen Absenzen keine wirkliche Ausbildung mehr gewährleistet werden kann, der Mittelbau stöhnt über die Arbeitszeiten sowie die fehlende Flexibilität, die es früher ermöglichte, auf einen Großteil der Urlaubs-, Kongress- etc. Wünsche einzugehen und die Jungen (Auszubildende) über den hohen administrativen Aufwand sowie die fehlenden Attraktivität innerhalb einer Institution nach Ende der Ausbildung weiterarbeiten zu können. Nur die Jüngsten (KPJ Studenten) kommen hoch motiviert und gut ausgebildet in den täglichen Alltag. Nun, wenn der Grundstock jedoch mit viel Freude und Motivation kommt, warum verlieren die Mehrzahl das Interesse an Wissenschaft und Forschung? Ist es nur systemisch bedingt, dass es kaum noch relevante Forschungsprojekte weder an den Universitätskliniken, schon gar nicht in Schwerpunktkrankenhäusern, geschweige denn in Fachschwerpunkten und privaten Krankenanstalten mehr gibt? Wo ist der Drang nach Neuem, Unbekanntem geblieben?

Ja, richtig, die „alten Arrivierten“ motzen über die „jungen Faulen“, die nur eine ausgewogene work life balance im Kopf haben, Spaß bei der Arbeit bei einer maximalen 40 Stunden Arbeitswoche und schon gar nicht auf die Idee kommen, sich „in der Freizeit“ (das geht gar nicht, Freizeit = Spaßzeit) auch nur annähernd mit Fragestellungen intensi-

ver auseinander setzen wollen. Also es liegt doch nur an den Jungen, denn die Jüngsten müssen ja im Studium zumindest ein Thema im Rahmen der Diplomarbeit und deren Präsentation bearbeiten. Nun, mittlerweile erfordert ja auch die Zulassung zur Matura bereits die Präsentation einer „vor-wissenschaftlichen“ Arbeit, was auch immer unter „Vor-Wissenschaft“ zu verstehen ist. Also ist der Topf mit diesen beiden Publikationen bereits erschöpft und die Neugier in weiterer Folge verloren?

Wenn man sich die erschreckenden Zahlen des Niederganges der Ansuchen wissenschaftlicher Beiträge aus Österreich innerhalb der letzten 25 Jahre ansieht, so muss man sich leider fragen, wo die Jungen geblieben sind, die die Fahne der österreichischen Urologie tragen und national sowie international repräsentieren. Die zunehmend sinkende Attraktivität der wissenschaftlichen Tätigkeit hat eine Vielzahl von strukturellen Gründen: die insgesamt sinkende Attraktivität des Arztberufes hat wohl dazu geführt, dass die motiviertesten Maturanten nicht mehr Medizin studieren, sondern in Bereiche (Wirtschaft, IT) mit deutlich besseren Verdienstmöglichkeiten ausweichen.

Die immer noch unbefriedigten Arbeitsbedingungen in Österreich führen zu einer Abwanderung von jungen, engagierten und motivierten Ärzten in Länder mit deutlich besseren Bedingungen. Des Weiteren sind die strukturellen Limitationen vor allem an den Universitäten zu nennen, wie leistungsbezogene Verträge ohne entsprechende supportive Infrastruktur; auch die früher noch gegoltene Arbeitsplatzsicherheit im Falle einer Habilitation existiert nicht mehr. Eine Habilitation gilt oder galt als eine „conditio sine qua non“ für einen Primariatsposten. Die sinkende Attraktivität dieser Posten ist ein weiterer Faktor, der kontraproduktiv für das Interesse an der wissenschaftlichen Tätigkeit wirkt.

Nun kommt noch die österreichische Mentalität ins Spiel, die oben behauptetes nun gar nicht glauben kann und will, da wir ja doch gerade in den inter-



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



Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU, FECSM

Gleichwohl viele Entscheidungen über Jahre vorbereitet hätten werden können, haben die dafür zuständigen Politiker solange zugewartet, bis, in typisch österreichischer Manier, eine „hatscherte Hauruck“-Lösung erfunden wurde, die von allen bejammert wird.

Enuresis nocturna

individuell dosieren



jetzt neu:
0,1 mg
Tabletten



trockene Nacht – toller Tag



0,2 mg Tabletten
Kassentfrei in der hellgelben Box!

Nocutil 0,1 mg Tabletten: no box.

Fachkurzinformation siehe Seite 79

nationalen Kongressen weiterhin sehr rege vertreten sind und es eben dieser gerade genannten Seele entspricht, alles schön zu reden und selber nichts zu machen, aber auf die anderen zu zeigen – Stichwort Neid – eine leider zu typische österreichische Eigenschaft.

Es geht hier nicht um Neid, Missgunst oder Ehre, nein, es geht um Motivation der Jungen, ihre Neugier an klinischen und / oder Grundlagen-Fragestellungen nicht zu verlieren, sowie die mangelnde Förderung derer, die vielleicht noch Interesse haben, sich mit Fragestellungen intensiver auseinanderzusetzen.

Die Rahmenbedingungen verbieten beinahe jede Forschung im klinischen Alltag, da mit knappen Personalressourcen gearbeitet wird und der ideelle Wert wissenschaftlicher Tätigkeit von den Trägern zwar hochgejubelt aber *de facto* nicht geschätzt wird. Natürlich freuen sich alle, wenn Preise gewonnen werden, dann gibt es schöne Fotos der Gewinner mit den Gratulanten und hoffentlich kriegt dies auch der Träger spitz, denn dann kommt dies auf die Homepage gemeinsam mit einem Verwaltungsvertreter – aber spiegelt dies wirklich die Wertschätzung wider, die sich die Jungen erwarten dürfen und müssen?? Worin liegt der Mehrwert von wissenschaftlicher Tätigkeit, egal in welcher auch noch so kleinen Institution? Nein, er wird sich nicht in Erfolgszahlen und LKF Punkten abbilden lassen, auch nicht oder zumindest momentan nicht absehbar, in einem Nobelpreis für Medizin durch einen österreichischen Urologen / Urologin. Aber es geht um das Bett, in dem sich unsere Jungen bewegen sollten, das ihnen die Möglichkeit gibt, jedwae Fragestellungen aufzugreifen und grundsätzlich zu hinterfragen. Dies muss gefördert, aber auch gefordert werden.

Ja wie soll denn das gehen? Bei dem Personalstand und dem Arbeitszeitgesetz und der Ausbildung neu und den knappen finanziellen Ressourcen und ...? „Unds“ lassen sich immer viele finden, doch die Motivation UND Neugier muss von selber kommen – man kann versuchen, Feuer zu machen, doch es liegt daran, es gemeinsamen am Leben zu halten und hier sind alle Beteiligten gefordert, sich Modelle einfallen zu lassen, die die Neugier der Jüngsten weiterhin fördert und nicht durch oben Genanntes im Keim ersticken lässt.

Österreich an vorderster Front in Innovation und Wissenschaft, lesen wir in den Gazetten, na ja – zumindest für die Urologie kann man dies momentan wohl

Es braucht nicht immer viel Geld, um anzufangen, es geht ums Anfangen und sich mit Interesse und Neugier Themen zu widmen, die zumeist anfänglich klein aussehen und sich bei langjähriger konstanter Arbeit zu großen Projekten entwickeln können.

gar nicht behaupten, doch Stillstand bringt uns gar nicht weiter, sondern wird das Feuer weiter verkleinern und schließlich ersticken lassen – ein sehr trauriger Gedanke. Das Wissenschaftsmodul im Rahmen der „Ausbildungsordnung neu“ kann gewählt werden, muss aber nicht, wären ev. verpflichtende Publikationen und / oder Präsentation im Rahmen der Ausbildung besser geeignet, Wissenschaft und Forschung zu fördern?

Irgendetwas muss innerhalb der Entwicklung zum Facharzt für Urologie passieren, dass für einen Großteil der Bewerber Wissenschaft gar kein Thema mehr ist – damit werden wir unser Fach jedoch nicht vorantreiben können und immer nur als 5. Rad am Wagen mitzulaufen, macht wohl auch keinen Spaß. Es wäre aber zu einfach, nur den Jungen ihr Desinteresse vorzuwerfen, es muss tiefer wurzeln und wir, die „werdenden“ und „fertigen“ Urologen Österreichs sind gefragt, diesen elendigen Stachel zu finden und zu entfernen.

Früher war es besser ... – wo sind die Zeiten, wo man mit Neugier, Interesse und ein „bisschen“ Neid die Abstractbände der amerikanischen oder europäischen Kongresse gelesen hat und die Anzahl der Präsentation der Abteilungen studierte, wer wohl mehr angenommen bekommen hatte?? Auch dies war Motivation zu versuchen, auf der internationalen Bühne mitzuspielen und ist einigen über viele Jahre sehr gut gelungen – davon sind wir weit entfernt.

Welche Plattform wünschen sich unsere jungen Kollegen, wo und wie sie ihre

wissenschaftlichen Tätigkeiten präsentieren können? Klinische Forschung ist ja gar nicht mehr gefragt und Veröffentlichungen mit weniger als hunderten Patienten brauchen gar nicht eingereicht werden, da sie keine Chance haben, angenommen zu werden. Diese Einwände sind berechtigt, aber Österreich ist nun mal so groß wie es ist, folglich wird es wohl eher Randthemen und nicht Mainstream-Themen betreffen, derer sich die meisten in der österreichischen Urologie annehmen könnten. Und derer gibt es gerade in unserem Fach sehr, sehr viele – lassen wir die Neugierde zu und ersticken das Flämmchen nicht beim Aufkeimen – dieser Appell richtet sich an die Alten, Arrivierten, die durch ihre „das haben wir immer so gemacht und schon vor Jahren untersucht – ist längst bekannt“-Einstellung, gleich die Neugier im Keim ersticken – man muss den Jungen die Chance geben, auch mal in einem Bereich zu wühlen, den wir eh schon alle kennen – wie viele Projekte wurden später hochgelobt, nachdem vorher vieles mit einem milden Lächeln geächtet wurde ... wie gesagt, es liegt an allen, die Einstellung zur Wissenschaft zu fördern und zu fordern, aber auch den Jungen die Chance zu geben, ihre Ideen zu artikulieren und daran zu arbeiten. Hier sind auch die Arbeitskreise der ÖGU gefordert, in ihren Sitzungen Ideen zu generieren und diese dann in diesen wissenschaftlichen Netzwerken die entsprechenden Daten zu generieren und zu publizieren. Es braucht nicht immer viel Geld, um anzufangen, es geht ums Anfangen und sich mit Interesse und Neugier Themen zu widmen, die zumeist anfänglich klein aussehen und sich bei langjähriger konstanter Arbeit zu großen Projekten entwickeln können. Natürlich wird auch so mancher Rohrkrepierer darunter sein, aber so mancher wird es hoffentlich in den Olymp der Wissenschaft schaffen.

Es sind wohl eher alle gefordert – jung wie alt – ihre Einstellung zur Wissenschaft zu ändern und es als Aufgabe zu sehen, den Jungen die Notwendigkeit ohne Druck und Tadel zu vermitteln, denn früher war es auch nicht immer besser und einfacher – leider haben wir alle die Gabe, die schlechten Erinnerungen zu streichen und die guten präsent zu halten – die Jungen brauchen Unterstützung und Förderung verbunden mit Forderung, sich durch Wissenschaft weiterzuentwickeln und deren Neugier zu bewahren.

**E. Plas
St. Madersbacher**

Hauptthema

Editorial

K. Pummer, W. Horninger

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Es gibt keinen Mangel an Literatur über das Prostatakarzinom – warum also so viele Beiträge zu dieser Thematik in dieser 53. Ausgabe der NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie? Ganz einfach – weil es ein wichtiges Thema ist. Es gibt kaum ein anderes Tumorleiden, und schon gar nicht ein so häufiges, wo sich Strategien laufend ändern und die neuen Errungenschaften oder Erkenntnissen kontinuierlich angepasst werden.

Begonnen hat alles mit der Einführung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) vor fast 30 Jahren. Rasch wurde erkannt, dass PSA zu früherer Diagnose und besserem Therapie-Monitoring beiträgt, sodass der Schritt zum Screening dementsprechend klein war, was nicht nur einen Stadien-Shift nach sich zog sondern auch die Lokaltherapie revolutionierte. Dennoch gibt es – Jahrzehnte später – immer noch eine Diskussion darüber, ob Screening aus gesundheitspolitischer Sicht tatsächlich von Vorteil ist oder doch die Nachteile überwiegen.

Eines scheint festzustehen: Bei allem Nutzen, den PSA bei vernünftigem Einsatz bringen kann, ist es dennoch weit von einem optimalen Marker entfernt, weshalb die Suche nach neuen prädiktiven wie prognostischen Markern intensiver als je zuvor betrieben wird.

Als Folge von PSA ist auch die Notwendigkeit an Biopsien dramatisch angestiegen. Zwar konnte die Technik



Univ. Prof. Dr. Karl Pummer

der Biopsie durch entsprechende Hilfen wie Biopsy Guns, TRUS oder neuerdings sogar MR-Einsatz verfeinert werden, aber gerade in den letzten Jahren treten auch vermehrt Probleme und Komplikationen zutage, die berücksichtigt und so gut wie möglich verhindert werden müssen.

Durch das Erkennen immer früherer und somit tatsächlich heilbarer Stadien kam es zu einem enormen Aufschwung der verschiedensten Methoden zur Lokaltherapie und sowohl die radikale Prostatektomie wie auch die Strahlentherapie haben heute einen hohen Standard erreicht. Leider mussten wir aber auch erkennen, dass nicht jeder eine radikale Lokaltherapie braucht bzw. davon auch profitiert. So verwundert es nicht, dass völlig neue Konzepte wie Active Surveillance – vor Jahren vielleicht noch unvorstellbar – trotz mancher Schwächen heute gängige Praxis sind. Im Gegensatz dazu wird aber vermehrt die Sinnhaftigkeit einer lokalen Therapie bei fortgeschrittenen



Univ. Prof. Dr. Wolfgang Horninger

oder selbst metastasierten Fällen diskutiert.

Auch der seit 75 Jahren praktizierte Goldstandard der Palliativtherapie des metastasierten Prostatakarzinoms, die Androgendepression (ADT), hat im Laufe der Jahre eine Vielzahl von Modifikationen erfahren. So erregte in den 1990er Jahren die Maximale Androgenblockade (MAB) die Gemüter heftig. Dann folgte die Ära der intermittierenden Androgendepression (IAD), deren Stellenwert – wenn überhaupt – 25 Jahre und viele tausende Patienten später noch immer nicht klar definiert ist, was auch daran liegen mag, dass alte Konzepte wie die primäre chemohormonale Therapie mit neuen Mitteln und diesmal scheinbar erfolgreich wieder aufgegriffen wurden.

Großer Fortschritt wurde insbesondere auch bei der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gemacht. Basierend auf der gezielten Erforschung der zugrundeliegenden Resistenzmechanismen ist es in den

letzten Jahren gelungen, eine Reihe von neuen Medikamenten zu entwickeln, die in diesem schwierig zu behandelnden Stadium über die reine Palliation hinausgehend auch lebensverlängernd wirken.

Da jede Behandlung eines Prostatakarzinoms aber auch zwangsläufig mit zum Teil erheblichen Funktionseinbußen einhergeht, dürfen Lebensqualität und rehabilitierende Maßnahmen natürlich nicht unberücksichtigt bleiben. Dabei gilt es nicht nur die Messbarkeit zu verbessern, sondern auch geeignete Strukturen zu schaffen.

Die Vielzahl von technischen Entwicklungen, seien sie diagnostischer oder therapeutischer Natur, lassen aber auch die Schattenseiten vermeintlicher Innovationen deutlich erkennen, was man-

cherorts zu einer Art technischem Wettrennen einzelner Kliniken und Abteilungen geführt hat und in dessen Folge leider auch manchmal Evidenzbasiertes Vorgehen hinter eine ausgeklügelte Marketingstrategie gereiht wird. Die Verbreitung solcher nicht validierter Methoden wird dabei durch moderne Informationsmöglichkeiten wie das Internet besonders stark erleichtert, was für viele verwirrend sein kann. Deshalb darf das Erstellen einer S3-Leitlinie durchaus als eine der wichtigsten Errungenschaften der letzten Jahre gesehen werden, weil sie nicht nur den Patienten sondern auch der Ärzteschaft als objektive Informationsquelle dienen kann.

Liebe Leserinnen und Leser, die einzelnen Beiträge in diesem Heft, die einen

weiten Bogen von der Diagnostik über die Therapie bis hin zur post-therapeutischen Phase spannen, versuchen eine kompakte und leicht verständliche Bestandsaufnahme nur einiger wichtiger Aspekte des Prostatakarzinoms – ein Anspruch auf Vollständigkeit war nie beabsichtigt. Vielleicht ist aber auch der eine oder andere Artikel für Sie interessant, weshalb wir Ihnen viel Vergnügen beim Lesen wünschen dürfen.

Univ. Prof. Dr. Karl Pummer
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Graz
Auenbruggerplatz 5/6, 8036 Graz

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Horninger
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck

Neue Marker für das Prostatakarzinom – Wie hilfreich sind sie wirklich?

J. Bektic

Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist, abgesehen von bösartigen Hauterkrankungen, der häufigste maligne Tumor des Mannes. Obwohl im Vergleich zu anderen Malignomen nur etwa 10% der Betroffenen an ihrer Erkrankung sterben, ist das PCa weltweit die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom [1]. Die Inzidenz des PCa ist, vor allem in den westlichen Industrieländern, ansteigend. Für das Jahr 2030 wird eine Inzidenz von 1,7 Millionen und Mortalitätsrate von 0,5 Millionen Männern geschätzt [2]. Da das PCa eine Erkrankung des alternden Mannes darstellt, liegt der Grund für die zunehmende Inzidenz einerseits sicherlich in der demographischen Veränderung der Alters-

pyramide, andererseits aber auch in der verbesserten Frühdiagnostik. Man kann generell sagen: Je früher ein Krebs erkannt wird, umso besser sind die Heilungschancen. Deswegen werden regelmäßige Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung dringend empfohlen. Im Falle des PCa gibt es aber ein Problem: Das Spektrum des PCa reicht nämlich von einem mikroskopisch gut differenzierten Karzinom, welches keine wesentliche klinische Relevanz besitzt, bis hin zu einem sehr aggressiven Karzinom mit großem invasivem und metastasierendem Potential, welches behandelt werden muss. Wie kann man aber ein langsam wachsendes PCa von einem „potenziellen Killer“ unterscheiden?

Das National Cancer Institute (NCI) defi-



Priv. Doz. Dr. Jasmin Bektic, FEBU

niert Biomarker als charakteristische biologische Merkmale, welche im Blut, anderen Körperflüssigkeiten oder im Gewebe objektiv gemessen werden können und auf einen normalen oder krankhaften Prozess im Körper hinweisen können. Der durch Gold und Freedman im Jahre 1965 beschriebene Test zur Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens bei Patienten mit Kolonkarzinom war der erste in der Geschichte der Bestimmung der onkologischen Bio-

UNIDROX® KLÄRT EINFACH ZWEIMALIG!

LUNGE KLAR

Zur Behandlung der akuten Exazerbation
einer chronischen Bronchitis.

BLASE KLAR

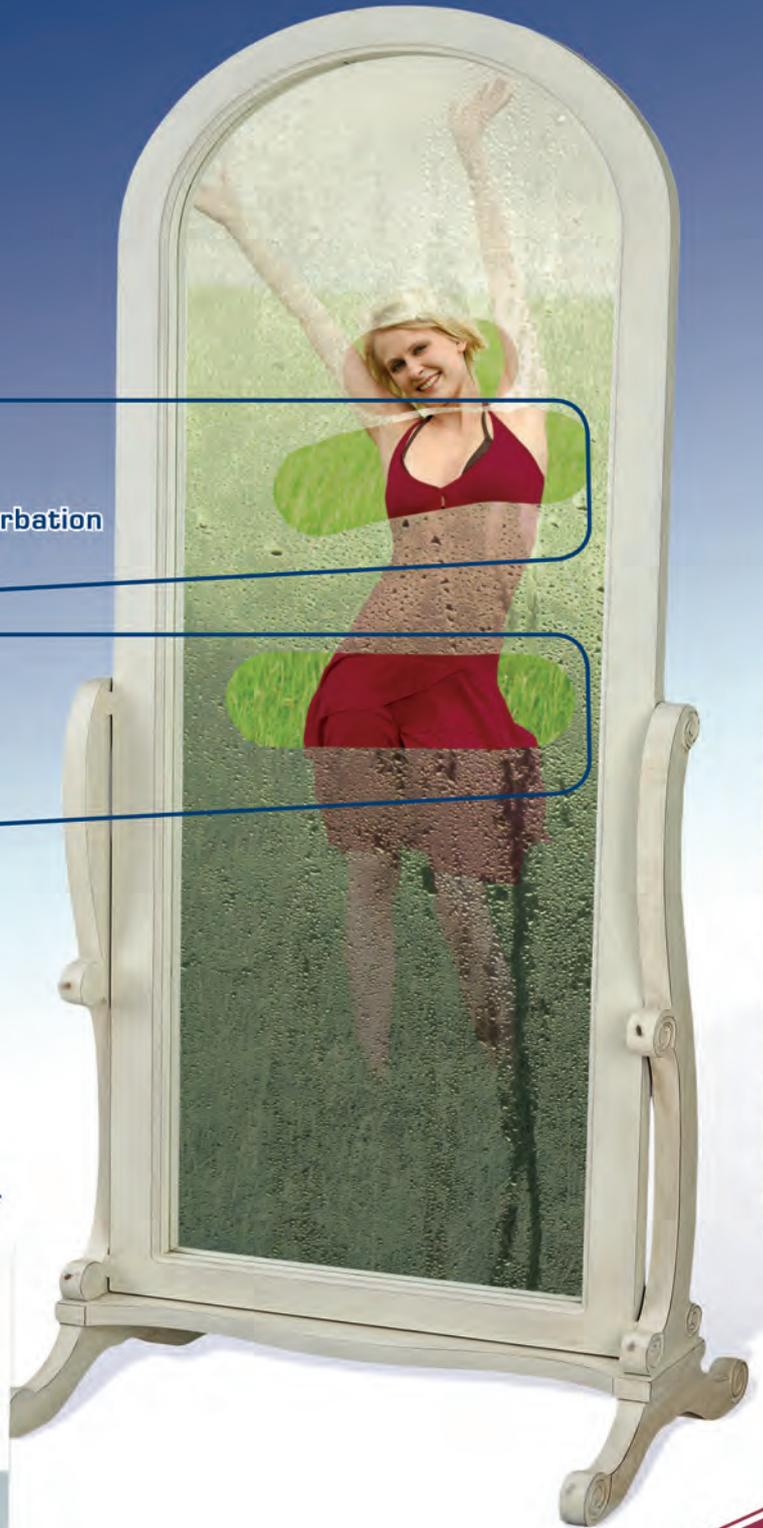
Zur Behandlung von Infektionen
der unteren Harnwege.

Breitbandantibiotikum: **GREENBOX***




ANGELINI

Fachkurzinformation siehe Seite 79



* Nur bei schweren Infektionen bzw. bei Infektionen mit atypischen Erregern.

ADMAN 05.2015

1x
TÄGLICH
REICHT!

Hauptthema: Prostatakarzinom

marker [3]. Die meisten onkologischen Biomarker (Tumormarker) werden zur Therapie- und Verlaufskontrolle sowie zur Prognoseeinschätzung eingesetzt. Sie sind in der Regel nicht für Screening geeignet, da sie keine hundertprozentige Tumorspezifität und oft auch keine hundertprozentige Organspezifität besitzen. Das Prostata-spezifische Antigen weist dagegen eine nahezu hundertprozentige Organspezifität auf und hat sich daher als Biomarker zur Früherkennung des PCa etabliert. Die weltweit gängige Messung des PSA-Wertes im Blut ist aber sehr umstritten, weil er bei weitem nicht tumorspezifisch ist. Auch andere Ursachen als Karzinom, wie z. B. eine gutartige Prostatavergrößerung oder eine Prostatitis, führen zu erhöhten PSA-Werten. Viele Patienten werden daher fälschlicherweise mit der Diagnose PCa konfrontiert und biopsiert. Hebt man dagegen den Grenzwert zugunsten der Spezifität an, sinkt die Sensitivität, was wiederum dazu führt, dass zu viele Patienten mit einem PCa übersehen werden. So gibt es ein ständiges Bestreben, die diagnostische Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik des PCa zu erhöhen. Wenn ein PCa diagnostiziert wird, kann der PSA-Wert nur eine begrenzte Aussage über seine Aggressivität und damit verbundene Prognoseeinschätzung und adäquate Therapieoption liefern. Die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten PCa (mCRPC) hat in den letzten Jahren einen grundlegenden Wandel erlebt. Es stellt sich aber die Frage, wie die neuen Therapien mit dem größten Vorteil für den individuellen Patienten eingesetzt werden können. In der Situation des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist der PSA-Wert alleine ein unzuverlässiger Marker der Krankheitsaktivität und -ausdehnung. Es besteht ein dringender Bedarf an neuen Biomarkern, welche die Therapieresistenz frühzeitig erfassen und einen Wechsel auf die alternative Strategie ermöglichen.

In diesem Sinn beschäftigt sich diese Arbeit mit dem klinischen Nutzen der wichtigsten neuen PCa-Biomarker nicht nur in der Diagnostik sondern auch in der Therapieentscheidung und Beurteilung des Therapieerfolges.

Serum-Marker

Der „Prostate Health Index“ (PHI) und [-2]pro-PSA (p2PSA)

Der „Prostate Health Index“ (PHI) ist eine Formel, welche drei PSA-Isoformen

(totale PSA, freie PSA und [-2]pro-PSA) kombiniert [4]. Bei dem p2PSA handelt es sich um eine der verschiedenen Vorläuferformen des freien PSA, welche im Serum der Prostatakarzinom-Patienten in erhöhter Konzentration vorliegt [5]. Der neue p2PSA-Test mit dem PHI-Index soll bei Männern mit grenzwertig bzw. leicht erhöhtem totalem-PSA (tPSA) (2-10 ng/ml) und unauffälliger digital-rektaler Untersuchung (DRU) jene mit niedriger Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms identifizieren und damit unnötige Biopsien vermeiden [6]. Mehrere große internationale Studien berichten über die Überlegenheit des neuen Tests gegenüber dem fPSA und tPSA in der Diagnostik des PCa [6, 7]. Eine sehr wichtige Beobachtung ist, dass PHI und p2PSA zusätzlich mit der Aggressivität, definiert durch die Gleason-Summe (GS), und mit lokaler Ausdehnung des PCa korrelieren [8]. PHI kann auch die Progressionswahrscheinlichkeit bei den Patienten unter „active surveillance“ (AS) voraussagen und stellt damit eine mögliche nicht-invasive Option zur Re-Biopsie [9].

Panel von 4 Kallikrein-Markern (4Kscore)

Auch ein Panel von vier Kallikrein-Markern (gesamt PSA, freies PSA, intaktes PSA und hK2) kann die Anzahl der unnötigen Biopsien reduzieren. Geht man von einer Biopsie ab einem 20%-igen Prostatakarzinom-Risiko aus, kann man mit dem erweiterten Modell 57% der Männer die Biopsie ersparen. Lediglich 31 von 152 niedrig-gradigen bzw. drei von 40 hoch-gradigen Prostatakarzinomen würde man mit diesem Modell übersehen [10]. In einer rezenten Studie zeigten PHI und 4 Kallikrein Panel vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Diagnostik und der Aggressivität des PCa [11].

Urin-Marker

Der Prostate cancer antigen 3 (PCA3) und PCA3-Score

PCA3 wurde 1995 als ein prostataspezifisches Gen identifiziert, welches beim Prostatakarzinom 60-100-fach in >95% der Fälle über-exprimiert ist [12]. Mit dem Progensa™PCA3-Test steht ein spezifischer molekulargenetischer Test zur Verfügung, bei dem Prostatazellen, nach vorausgegangener Prostatamassage, aus einer Urinprobe analysiert werden [13]. PCA3 korreliert direkt mit dem Tumorumfang, nicht aber mit dem Alter des

Patienten, dem Volumen der Prostata, Prostatitis oder Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, wie der PSA-Wert. Allerdings schwanken seine Werte von Patient zu Patient sehr stark, so dass man den Grenzwert (cut-off), welcher für die klinische Diagnostik notwendig ist, schlecht bestimmen kann. Aus diesem Grund wird die PCA3-mRNA ins Verhältnis zur PSA-mRNA gesetzt und hieraus der PCA3-Score errechnet. Bei einem Score > 35 wird eine Re-Biopsie empfohlen. PCA3-Score korreliert auch mit der Aggressivität des PCa und ist bei Tumoren mit einem Gleason Score ≥ 7 signifikant höher als bei solchen mit einem Gleason Score <7 [14]. Damit könnte der PCA3-Score in der Therapieentscheidung als Entscheidungshilfe hinzugezogen werden, obwohl dafür die Langzeitdaten noch fehlen.

Das Fusionsgen TMPRSS2:ERG

Fusionsgene entstehen infolge struktureller chromosomaler Veränderungen und wurden ausführlich bei Lymphomen, Leukämien sowie Sarkomen beschrieben. Eine wichtige Entdeckung in der Forschung des PCa der letzten zehn Jahre war der Nachweis der Fusion von TMPRSS2 mit ERG (TMPRSS2:ERG), welche bei 40-70% aller diagnostizierten Prostatakarzinome auftritt, während sie in den Biopsien von benignen Läsionen nicht festgestellt werden konnte [15]. Ähnlich wie PCA3 kann TMPRSS2:ERG nach einer Prostatamassage im Urin nachgewiesen werden. Basierend auf der Messung von PCA3 wurde 2007 ein Urintest zum Nachweis dieser genetischen Veränderung präsentiert [16]. Die Befunde des Urintests korrelierten mit der Aggressivität des PCa, die histologisch nach der Tumorausdehnung und dem Gleason-Score bestimmt wurde. Eine Kombination der Bestimmung von PCA3 und TMPRSS2:ERG erscheint sinnvoll, da die meisten falsch-negativen Resultate von PCA3 durch die Bestimmung von TMPRSS2:ERG korrigiert werden konnten, was die Sensitivität der PCa-Diagnostik erhöht [17].

Genomische/proteomische Tests im Gewebe

Oncotype DX®

Oncotype DX® (Genomic Health Inc, Redwood City, CA, USA) misst die Höhe der Expression von 17 Genen, davon fünf Referenzgene und 12 Karzinomgene [18]. Die Krebsgene stammen aus

vier biologischen Prozessen mit nachgewiesener Beteiligung an der Tumorentstehung: Androgen-Signalweg, zelluläre Organisation, Proliferation und stromale Reaktionen. Mit diesem Test wird ein genomischer Prostata-Score (GPS; 1 bis 100 Punkte) ermittelt und die Tumoraggressivität durch die Analyse des Biopsiematerials geschätzt. Das Gen-Panel wurde an einer Kohorte von 431 Patienten, die sich zwischen 1990 und 2011 an zwei amerikanischen Militärhospitälern einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, validiert [19]. Dabei zeigte sich der genetische Test als unabhängiger Prädiktor für ungünstige histopathologische Merkmale und biochemische Rezidive.

Prolaris®

Ausgehend von der Hypothese, dass Zellzyklus-Progressions (CCP)-Gene auch beim PCa ähnlich effektive Prädiktoren wie beim Brustkrebs sein könnten, wurde eine RNA-Expressionsanalyse von 46 Genen (31 Zellzyklus-Genen und 15 Stoffwechsel-Genen) in mehreren Studien validiert und ist seit März 2013 in Europa unter dem Handelsnamen Prolaris® (Myriad Genetics, Salt Lake City, UT, USA) kommerziell verfügbar [20]. Der Test hat sich als unabhängiger Marker für das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko erwiesen und kann, anhand eines multivariaten Modells, das Risiko für den tödlichen Verlauf eines Prostatakarzinoms abschätzen [21]. Der Prolaris® Test änderte in einer Studie in 65% der Fälle die Behandlungsempfehlungen von Urologen, was bei 40% der Fälle in einer vorerst nicht-invasiven Behandlung resultierte [22].

Decipher®

Das 22-Marker-Panel Decipher® (GenomeDX Biosciences, Vancouver, BC, Kanada) ist ein postoperativer genomischer Klassifizierer, welcher auf Basis der Ergebnisse von RNA-Expressionsanalysen das Risiko der Metastasierung und der PCa-spezifischen Mortalität nach radikaler Prostatektomie untersucht [23]. Der Test liefert einen kontinuierlichen Variablen Score zwischen 0 und 1, wobei ein höherer Score auf die höhere Wahrscheinlichkeit klinischer Metastasierung hinweist. Ähnlich wie beim Prolaris®-Test, wurde auch dieser Test hinsichtlich seines Einflusses auf die postoperative Behandlungsempfehlung untersucht [24]. Das Vorliegen der Testergebnisse führte dabei in 31% der Fälle zur Änderung der

Therapieentscheidung bezüglich „adjuvante“ oder „salvage“ Radiatio.

Marker für das therapeutische Ansprechen

Seit ein paar Jahren steht, zusätzlich zum Dozetaxel, eine Reihe neuer Substanzen (Cabazitaxel, Sipuleucel-T, Abirateron, Enzalutamid, Radium 223) für die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) zur Verfügung. Damit haben wir viele Therapieoptionen und wenig Wissen über ihre optimale Anwendung. Es besteht dringender Bedarf an der Entwicklung neuer Marker, um den Therapieerfolg bei jedem individuellen Patienten frühzeitig und zuverlässig beurteilen zu können.

Zirkulierende Tumorzellen („circulating tumor cells“, CTC)

Tumorzellen, die sich aus dem primären Tumor oder aus Metastasen lösen, gelangen in die Zirkulation und können im peripheren Blut detektiert werden. Bei Patienten mit einem metastasierten PCa wurde die prognostische Wertigkeit der CTC für das Überleben bereits in zahlreichen Studien belegt. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit mCRPC mit initial ≥ 5 CTC pro 7,5 ml Blut signifikant kürzer als Patienten mit weniger als 5 CTC [25]. Zudem hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit einem initialen CTC-Wert von ≥ 5 , bei denen der Wert in den ersten Wochen nach Beginn einer neuen Therapie unter den Schwellenwert von 5 fällt, eine signifikante Verlängerung des Überlebens zu beobachten ist. Damit könnte der CTC-Wert beim metastasierten PCa auch zur frühzeitigen Kontrolle des Therapieansprechens eingesetzt werden.

AR-V7

Ein Marker, welcher für viel Aufregung sorgte, ist die Splice-Variante 7 des Androgenrezeptors (AR-V7), welche in CTC nachgewiesen werden kann. Der Nachweis von AR-V7 ist nämlich mit sehr viel schlechterem Ansprechen auf eine Behandlung mit Enzalutamid oder Abirateron verbunden [26]. Bei dieser Splice-Variante fehlt die C-terminale Liganden-bindende Domäne, während die aktivierende N-terminale Domäne vorhanden bleibt. Solche Splice-Varianten können also Liganden wie Enzalutamid oder Abirateron nicht mehr binden, sie sind jedoch konstitutiv aktiv als

Transkriptionsfaktoren und können Zielgene aktivieren und damit das Tumorstromawachstum fördern. Das Ansprechen auf eine Taxan-Therapie wird durch den AR-V7-Status jedoch nicht beeinflusst [27], so dass die Bestimmung von AR-V7 eine wesentliche Entscheidungshilfe für die Therapiesequenzierung sein könnte.

Zusammenfassung

Auch 25 Jahre nach seiner Einführung in die klinische Praxis ist der PSA, trotz aller Limitationen, immer noch der wichtigste Marker in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. Neue Entwicklungen wie PHI, 4Kscore oder PCA3-Score sind zwar versprechende Entscheidungshilfen, benötigen aber ebenfalls den PSA und können diesen derzeit nicht ersetzen. Zudem stehen ein 4Kscore-Test oder ein TMPRSS2:ERG-Urintest noch nicht zur klinischen Anwendung zur Verfügung. Die derzeit kommerziell verfügbaren Gentests weisen fast keine Überlappung auf und es gibt keine Ergebnisse dieser Tests in derselben Patientenkohorte. Da die klinischen Auswirkungen der Entscheidungsänderung auf der Basis der Gentest-Ergebnisse nicht bekannt sind und die Tests sehr teuer sind, kann ihr Kosten-Nutzen-Verhältnis derzeit nicht beurteilt werden. Beim mCRPC bleibt abzuwarten, wie die Information über CTC und Splice-Varianten des Androgenrezeptors im klinischen Alltag genutzt werden kann, da ihre Isolierung und Analytik mit technischem Aufwand und hohen Kosten verbunden ist und die Ergebnisse zuerst in einem einfacheren diagnostischen Setting reproduziert und validiert werden müssen, bevor ein klinischer Nutzen entsteht.

Die häufig gestellte Frage, ob es sich beim PSA um ein Segen oder Fluch handelt, ist derzeit nicht schwer zu beantworten: Er ist ein Segen, weil er das Beste ist, das uns zur Verfügung steht. Es ist auch nicht in Aussicht, dass der PSA in den nächsten Jahren durch einen einzelnen Marker ersetzt wird. Viel sinnvoller erscheint die Kombination aus verschiedenen Markern um eine personalisierte Medizin beim PCa zu integrieren.

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. Jasmin Bektic, FEBU
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstr. 35
6020 Innsbruck
jasmin.bektic@tirol-kliniken.at

Literatur:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.
- [2] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2012 Jun;61(6):1079-92.
- [3] Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*. 1965 Sep 1;122(3):467-81.
- [4] Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, Wildhagen MF, Roobol MJ, Bangma CH, Bartsch G. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol*. 2010 Jun;57(6):921-7.
- [5] Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, Wheeler TM, Slawin KM. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res*. 2000 Feb 1;60(3):756-9.
- [6] Bruzzese D, Mazzarella C, Ferro M, Perdonà S, Chiodini P, Perruolo G, Terracciano D. Prostate health index vs percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with "gray" prostate-specific antigen levels at first biopsy: systematic review and meta-analysis. *Transl Res*. 2014 Dec;164(6):444-51.
- [7] Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Apr;51(4):729-39.
- [8] Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, Partin AW, Srivastava S, Thompson IM, Wei JT, Zhang Z, Chan DW. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 May;19(5):1193-200.
- [9] Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, Isharwal S, Landis P, Elliot DJ, Veltri R, Epstein JI, Partin AW, Carter HB, Trock B, Sokoll LJ. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol*. 2012 Oct;188(4):1131-6.
- [10] A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, Scardino PT, Hugosson J, Lilja H. *BMC Med*. 2008 Jul 8;6:19.
- [11] Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):139-46.
- [12] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999 Dec 1;59(23):5975-9.
- [13] Durand X, Moutereau S, Xylinas E, de la Taille A. ProgenSA™ PCA3 test for prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011 Mar;11(2):137-44.
- [14] Auprich M, Chun FK, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, Luger F, Gutsch S, Budäus L, Fisch M, Huland H, Graefen M, Haese A. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):96-105.
- [15] Perner S, Demichelis F, Beroukhir R, Schmidt FH, Mosquera JM, Setlur S, Tchinda J, Tomlins SA, Hofer MD, Pienta KG, Kuefer R, Vessella R, Sun XW, Meyerson M, Lee C, Sellers WR, Chinnaiyan AM, Rubin MA. TMPRSS2:ERG fusion-associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. *Cancer Res*. 2006 Sep 1;66(17):8337-41.
- [16] Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 1;13(17):5103-8.
- [17] Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, de Reijke TM, Vergunst H, Kil P, Knipscheer BC, van Oort IM, Mulders PF, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schalken JA. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):534-42.
- [18] Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone KM, Snable J, Watson D, Falzarano SM, Magi-Galluzzi C, Klein EA, Quale C. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics*. 2013 Oct 8;14:690.
- [19] Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, Ali A, Chen Y, Knezevic D, Maddala T, Lawrence HJ, Febbo PG, Srivastava S, Sesterhenn IA, McLeod DG. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Jul;68(1):123-31.
- [20] Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, Mesher D, Speights VO, Stankiewicz E, Foster CS, Møller H, Scardino P, Warren JD, Park J, Younus A, Flake DD 2nd, Wagner S, Gutin A, Lanchbury JS, Stone S; Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):245-55.
- [21] Cuzick J, Berney DM, Fisher G, Mesher D, Møller H, Reid JE, Perry M, Park J, Younus A, Gutin A, Foster CS, Scardino P, Lanchbury JS, Stone S; Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer*. 2012 Mar 13;106(6):1095-9.
- [22] Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, Fegan JE, Haregewoin A, Kaldate RR, Brawer MK. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jun;30(6):1025-31.
- [23] Erho N, Crisan A, Vergara IA, Mitra AP, Ghadessi M, Buerki C, Bergstralh EJ, Kollmeyer T, Fink S, Haddad Z, Zimmermann B, Sierocinski T, Ballman KV, Triche TJ, Black PC, Karnes RJ, Klee G, Davicioni E, Jenkins RB. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6):e66855.
- [24] Badani K, Thompson DJ, Buerki C, Davicioni E, Garrison J, et al. Impact of a genomic classifier of metastatic risk on postoperative treatment recommendations for prostate cancer patients: a report from the DECIDE study group. *Oncotarget*. 2013;4:600-9.
- [25] de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, Doyle GV, Terstappen LW, Pienta KJ, Raghavan D. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Oct 1;14(19):6302-9.
- [26] Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1028-38.
- [27] Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015 Aug;1(5):582-91.

Biopsie der Prostata – Technik und Komplikationen

S. Lenart, A. Ponholzer

Urologinnen und Urologen sind mit der Vorbereitung, dem Ablauf, der Durchführung, der Interpretation oder dem Komplikationsmanagement von Prostatabiopsien täglich konfrontiert. Die Prostatapunktion ist eines der wesentlichen Maßnahmen in der Diagnostik von Krebserkrankungen, daher sind stetige Weiterentwicklungen notwendig, um ein optimales Instrument zur Tumordetektion zu schaffen.

Geschichte der Prostatabiopsie

In der Geschichte der Urologie wurden Prostatabiopsien schon früh zur Tumorentdeckung durchgeführt. Die erste Methode geht auf Hough Hampton Young zurück, der 1905 eine Prostatagewebeentnahme über einen offenen perinealen Zugang durchführte. Dabei wurde die Prostata freipräpariert und suspektes Areale reseziert. Diese Materialgewinnung erfolgte in Vollnarkose und bedurfte eines knapp einwöchigen Spitalsaufenthalts [1]. Barringer beschrieb 1922 eine perineale Prostatapunktionmethode, die in Lokalanästhesie und ambulant durchgeführt werden konnte. Ihm gelang es jedoch nur in 50% der Fälle, Prostatagewebe zu gewinnen. 1930 modifizierte Ferguson diese Methode und publizierte eine Serie von 280 transperinealen Saugbiopsien mit einer Gewebepunktionsrate von über 80% [2]. Eine genaue Diagnostik wurde allerdings durch die Aspirationstechnik oft unmöglich gemacht. Parallel dazu entwickelten Culp et al. ein invasives Verfahren, bei dem die Prostatapunktion über einen offenen retropubischen Zugangsweg erfolgte. Wenn die Biopsie den Nachweis für ein Prostatakarzinom brachte, erfolgte unmittelbar darauf eine radikale retropubische Prostataekto-

mie [3]. Erst in den 1960er Jahren wurde durch Parry und Finelli die perineale Punktionstechnik weiterentwickelt und durch formalinfizierte und in Paraffin gebettete Schnitte wurde die histologische Aufarbeitung genauer [3,4]. Transurethrale Biopsiemethoden haben nie den Durchbruch geschafft. Schon früh war bekannt, dass Prostatakarzinome bevorzugt kapselnah entstehen und die Detektionsrate einer Punktion über den transurethralen Zugang verhältnismäßig gering ist. In weiterer Folge wurden transrektale Biopsiemethoden entwickelt, wobei die Ersten bereits 1937 von Astraldi durchgeführt wurden. Zwischenzeitlich versuchte man offene transrektale Punktionen, wofür zunächst eine Proktotomie durchgeführt wurde, um dann größere, suspektes Prostataareale resezieren zu können. Mit der *Silverman Nadel* wurden Ende der 1930er Jahre die ersten transrektalen Nadelpunktionen durchgeführt. Ab Mitte der 1950er Jahre gewann die digital geleitete, transrektale Nadelpunktion immer mehr an Bedeutung [5]. Die Einführung des transrektalen Ultraschalls durch Takahashi und Ouchi 1963, brachte zunächst, aufgrund der schlechten Bildqualität, keine weitere Hilfe. Mit der Weiterentwicklung der Sonographie, konnten 1981 von Saitoh et al. ultraschallsuspektes Läsionen ultraschallgezielt punktiert werden. Hodge et al. führten 1989 die Sextantenbiopsie ein und erreichten eine Detektionsrate von ca. 33% [6] – um 9% höher als bei der bloßen Punktion suspekter Ultraschallherde [7]. In weiterer Folge konnte mit der erweiterten Biopsie (zwölf Stenzen) die Detektionsrate um 5-35% gesteigert werden, weshalb die 12-Stenzen-Biopsie heute als Standard gilt [8].



Dr. Sebastian Lenart

Indikation zur Prostatabiopsie

Die Indikation zur TRUS-PP (Transrektale ultraschallgezielte Prostatapunktion) wird aus drei Gründen gestellt:

1. anhaltend erhöhter PSA-Wert ≥ 4 ,
2. suspekter rektaler Tastbefund (digital rectal examination, DRE) [9] oder
3. auffälliger PSA-Anstieg [10].

Dabei gilt: Ein einmalig erhöhter PSA-Wert stellt, im Sinne einer Risikostratifizierung, keine Indikation zur Biopsie dar. Zunächst sollte der PSA-Wert nach einigen Wochen, unter denselben Umständen (selbes Laborinstitut, keine Ejakulation zuvor, Ausschluss einer Infektion), kontrolliert werden [11,12]. Keinesfalls sollte versucht werden, einen erhöhten PSA-Wert, ohne Nachweis einer Infektion, mithilfe einer empirischen Antibiotikagabe zu senken [13, 14]. Bei einem PSA-Anstieg (unterhalb des Grenzwerts) um ca. 0,35ng/ml bis 0,75ng/ml pro Jahr, sollte ebenfalls eine Prostatabiopsie in Betracht gezogen werden [15]. Gleichzeitig sollten andere Erkrankungen bzw. die *aetas* des Patienten in der Entscheidung für oder gegen eine Punktion miteinfließen.

Protokolle

Lange galten Sextantenbiopsien als Standard. Aus heutiger Sicht erscheinen lediglich sechs Biopsien, außer beim bereits verifizierten Prostatakarzinom, als nicht mehr adäquat. Zehn bis zwölf

Hauptthema: Prostatakarzinom

Biopsien gelten als Normativ [16]. Eine höhere Anzahl an Stanzen (bis zu zwölf) bei der ersten Biopsie, reduzieren die Anzahl der Stanzen einer womöglich notwendigen zweiten Biopsie [17-19]. Bei sonographisch bzw. palpatorisch suspekten Arealen können durchaus weitere gezielte Biopsien erfolgen [20]. Die Prostatazylinder sollten nach einem einheitlichen Schema entnommen werden: bilateral auf drei Ebenen von Apex, Mitte und Basis, jeweils äußerst peripher und weiter medial. Diese sollten anschließend in separaten Trägermedien zur histologischen Aufarbeitung versandt werden.

Saturationsbiopsien, d.h. >20 Stanzen, führen zu einer signifikant höheren Detektionsrate von Prostatakarzinomen. Die Indikation für eine Saturationsbiopsie sollte jedoch streng gestellt und diese Methode nicht als erstes Mittel zur Histologiegewinnung angewandt werden, da Komplikationen häufiger auftreten.

Vorbereitung und Komplikationen der Prostatabiopsie

Eine prophylaktische Anwendung von Antibiotika führt zu einer geringeren Inzidenz von schwerwiegenden **Infektionen** nach Biopsien. Diese kommen in ca. 1-4% der Fälle vor, sind in den letzten Jahren jedoch deutlich gestiegen [21]. *Fluorchinolone* gelten, aufgrund des vorwiegend gramnegativen Keimspektrums und der guten Gewebspenetration, als Mittel der Wahl zur Infektionsprophylaxe. Durch Resistenzbildungen sind schwere Infektionen, trotz Fluorchinolongabe, jedoch keine Seltenheit mehr. Der stetige Anstieg an Antibiotikaresistenzen engt die Möglichkeiten eines sicheren Einsatzes von Antibiotika ein [22]: Bei fast 50% der Patienten, die aufgrund einer Infektion erneut vorstellig werden, sind fluorchinolonresistente Pathogene nachweisbar [23]. In diesen Fällen sollte eine Harnkultur angelegt und eine empirische Therapie mit *Ceftriaxon*, *Ceftazidim* oder *Amikacin* eingeleitet werden [23], bis eine zielgerichtete Behandlung möglich ist. Nichtsdestotrotz gelten Fluorchinolone nach wie vor als Standard in der Prophylaxe, auch wenn bloße *single-shot* Gaben von 3. Generation-Cephalosporinen ähnliche Schutzwirkungen zeigen [21]. Prinzipiell sollten Antibiotikagaben solange erfolgen, solange auch eine potentielle Keiminvasion möglich ist.

Eine Möglichkeit zur Optimierung einer Antibiotikaphylaxe ist die Evaluierung der Keimflora mittels Rektalabstrich [24], um in weiterer Folge eine gezielte Antibiotikagabe [25] anwenden zu können. Der transperineale Zugangsweg reduziert die Infektionsraten ebenfalls deutlich, da die Infektionsquelle „Darm“ umgangen wird. Dennoch wird von ca. 97% der Urologen die transrektale Methode angewandt, da eine Vollnarkose vermieden werden kann.

Um dem Patienten möglichst wenig Schmerzen zu bereiten, sollten Biopsien in **Lokalanästhesie**, in Form einer intrarektalen Applikation von *Lidocaingel* oder eines ultraschallgezielten transrektalen periprostatistischen Leitungsblocks, durchgeführt werden. Dabei zeigten Arbeiten, dass eine transrektale Injektion des Lokalanästhetikums, unabhängig davon ob sie apikal oder basal gesetzt wird, nicht nur zu einem höheren Komfort für den Patienten [26] sondern auch zu einer höheren Tumordetektionsrate führen [27,28].

Schwerwiegende **Komplikationen** nach korrekt durchgeführter Prostatabiopsie sind selten – kurzzeitige Auffälligkeiten wie leichte **Blutungen** oder Schmerzen hingegen häufig [29]. Fast 50% der Patienten klagen über Schmerzen, die jedoch zumeist selbstlimitierend sind. Blutungen, wie Hämaturie oder Hämatospermie, gelten als die häufigsten Komplikationen und werden, je nach Studie, bei bis zu 66% der Patienten beobachtet [29]. Rektale Blutungen hingegen sind seltener, können jedoch schwerwiegender verlaufen [21]. Meistens sistieren Blutungen ohne eine spezielle Therapie bereits nach einigen wenigen Stunden. Länger anhaltende (über zwei Tage) Blutungen, können mit dem Prostatavolumen korrelieren [30], so dass schon vor einer Punktion Risikopatienten strenger betreut werden können. Die Hospitalisierungsrate aufgrund von Blutungen liegt bei <1% [21]. Die Häufigkeit von Blutungen ist seit Jahr-

zenten konstant, obwohl die Anzahl der Stanzen gestiegen ist [31].

Immer mehr Patienten stehen unter oraler **Antikoagulation** und oft sieht sich der Urologe vor einem Dilemma stehen – soll die Antikoagulation pausiert/abgesetzt werden oder ist das Risiko für kardiovaskuläre bzw. thromboembolische Ereignisse zu hoch? Dabei gilt es die Indikation für die Antikoagulation abzuschätzen, denn Patienten mit *Vit.-K-Antagonisten* müssen anders betreut werden als Patienten unter prophylaktischer Niedrigdosis-Aspirin-Gabe. So scheint die Aspirineinnahme lediglich die Dauer leichter postbiopsischer Hämaturie bzw. rektaler Blutungen zu verlängern, nicht aber zu massiverer Blutung zu führen [32]. Daher besteht keine absolute Kontraindikation für Biopsien unter Aspirineinnahme mehr [21]. Bei Patienten unter *Vit.-K-Antagonisten* (*Marcoumar®*) oder Thrombozytenaggregationshemmern (*Plavix®*, *Effient®*, *Brillique®*) muss hingegen, abhängig vom *CHA₂DS₂-VASC-Score* und der Indikation, individuell entschieden und eventuell ein Bridging eingeleitet werden. Für neue Antikoagulantien wie *Rivaroxaban* (*Xarelto®*) oder *Dabigatran* (*Pradaxa®*) gelten andere Empfehlungen: *Rivaroxaban* ist 24 Stunden vor der Biopsie zu pausieren und kann am 1. postinterventionellen Tag wieder eingenommen werden. *Dabigatran* ist bei normaler Nierenfunktion zwei Tage präoperativ zu pausieren [33].

Indikation zur Rebiopsie

Die Prostatabiopsie sollte nach ca. sechs Monaten wiederholt werden, wenn bei der histologischen Aufarbeitung 1. *atypical small acinar proliferation* (ASAP), 2. mehr als drei *high grade prostatic intraepithelial neoplasia* (HGPIN) [34] oder 3. atypische Drüsen unmittelbar angrenzend an HGPIN-Areale (PINATYP) [35], festgestellt werden.

Indikation zur TRUS-PP

Erstbiopsie

Suspekter DRE

kontrollierte PSA-Elevation

PSA-Dynamik zwischen 0,35ng/ml – 0,75ng/ml

Rebiopsie

Weiterhin suspekter DRE

Weiterhin PSA-Elevation

ASAP

>3 hgPIN

PINATYP

Beim Vorliegen einer **ASAP** [36] ist bei ca. 40% der Patienten, auch mit nur einer ASAP-positiven Stanze in der Erstuntersuchung, in der Zweitbiopsie ein Adenokarzinom nachweisbar [37]. Für die zweite Biopsie kann die Anzahl der Stenzen erhöht werden [38]. Auch bei Patienten, bei denen initial multifokale **HGPIN**, d.h. der Nachweis eines HGPIN in mehreren Biopsien, gefunden werden, lässt sich ein erhöhtes Risiko von ca. 30%, anschließend in einer Zweitbiopsie ein Adenokarzinom nachzuweisen, feststellen [35,37,39,40]. Bei Vorliegen lediglich ein bis drei HGPIN-positiven Biopsien, besteht keine Indikation zur Rebiopsie mehr [41]. **PINA-TYP** angrenzend an HGPIN sind als höher maligne anzusehen und sollten daher ebenfalls rebiopsiert werden [42,43]. Das Risiko ist in diesen Fällen ähnlich wie bei ASAP [44].

Ausblick

Eine neue Methode, die derzeit nur in Studien durchgeführt wird, ist die Fusionsbiopsie. Diese Technologie verbindet die Vorteile der multiparametrischen MRT und des real-time Ultraschalls. Die mpMRT ermöglicht, die Prostata in ihrer Gesamtheit auf verdächtige Areale zu untersuchen. Anschließend werden die MRT-Bilder mit den TRUS-Bildern verschmolzen und es können zielgerichtet suspektere Gebiete (PIRADS, Prostate imaging reporting and data system) biopsiert werden, die mit Ultraschall alleine womöglich nicht visualisiert worden wären. Diese Areale korrelieren in >90% der Fällen mit tatsächlichen Prostatakarzinomherden [45,46]. Mit dieser Methode könnten in Zukunft viele unnötige Biopsien vermieden werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Sebastian Lenart
Abteilung für Urologie und Andrologie
KH der Barmherzigen Brüder
Johannes-von-Gott-Platz 1
1020 Wien

Literatur:

[1] Peirson EL, Nickerson DA. Biopsy of the Prostate with the Silverman Needle. *New England Journal of Medicine*. 1943;228(21):675-8.
[2] Ferguson RS. Prostatic neoplasms. *The American Journal of Surgery*. 1930;9(3):507-11.
[3] Grabstald H. Unproved Methods of Cancer Treatment: Coley's Mixed Toxins. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1965;15:139-40. Epub 1965/05/01.
[4] Lehana Yeo DP, Christian Bach, Athanasios Papatsoris, Noor Buchholz, Islam Junaïd and Junaïd Masood The Development of the Modern Prostate Biopsy: Dr. Nabil K. Bissada (Ed.), InTech; 2011.
[5] Barnes RW, Emery DS. Management of early

prostatic carcinoma. *California medicine*. 1959; 91(2):57-61. Epub 1959/08/01.
[6] Cormio L, Scattoni V, Lorusso F, Perrone A, Di Fino G, Selvaggio O, et al. Prostate cancer detection rates in different biopsy schemes. Which cores for which patients? *World journal of urology*. 2014;32(2):341-6. Epub 2012/11/28.
[7] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5. Epub 1989/07/01.
[8] Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Reviews in urology*. 2008;10(4): 262-80. Epub 2009/01/16.
[9] Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *European urology*. 2010;57(1):79-85. Epub 2009/09/08.
[10] Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *The Journal of urology*. 2007;177(3):899-902. Epub 2007/02/14.
[11] Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama*. 2003;289(20):2695-700. Epub 2003/05/29.
[12] Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clinical chemistry*. 2006;52(1):59-64. Epub 2006/01/05.
[13] Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU international*. 2013;112(7):925-9. Epub 2013/07/31.
[14] Greiman A, Shah J, Bhavsar R, Jones R, Armeson K, Caulder S, et al. Six Weeks of Fluoroquinolone Antibiotic Therapy for Patients with Elevated Serum PSA is not Clinically Beneficial: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Urology*. 2016. Epub 2016/01/24.
[15] Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, et al. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology*. 2007;69(1):134-8. Epub 2007/02/03.
[16] Mohammed W, Davis NF, Elamin S, Ahern P, Brady CM, Sweeney P. Six-core versus twelve-core prostate biopsy: a retrospective study comparing accuracy, oncological outcomes and safety. *Irish journal of medical science*. 2016;185(1):219-23. Epub 2015/03/20.
[17] Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *European urology*. 2006;50(3):498-505. Epub 2006/04/25.
[18] Scattoni V, Russo A, Di Trapani E, Capitanio U, La Croce G, Montorsi F. Repeated biopsy in the detection of prostate cancer: when and how many cores. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia*. 2014;86(4):311-3. Epub 2015/02/03.
[19] Brossner C, Madersbacher S, de Mare P, Ponholzer A, Al-Ali B, Rauchenwald M. Follow-up of men obtaining a six-core versus a ten-core benign prostate biopsy 7 years previously. *World journal of*

urology. 2005;23(6):419-21. Epub 2005/12/06.
[20] Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12. Epub 2006/04/08.
[21] Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *European urology*. 2013;64(6):876-92. Epub 2013/06/22.
[22] Cussans A, Somani BK, Basarab A, Dudderidge T. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy prior to transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJU international*. 2015. Epub 2015/12/29.
[23] Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *The Journal of urology*. 2008;179(3):952-5; discussion 5. Epub 2008/01/22.
[24] Roberts MJ, Doi SA. Prostate biopsy, targeted prophylaxis and infectious complications: A critique of methods used. *BJU international*. 2016. Epub 2016/03/05.
[25] Duplessis CA, Bavaro M, Simons MP, Marguet C, Santomauro M, Auge B, et al. Rectal cultures before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy reduce post-prostatic biopsy infection rates. *Urology*. 2012;79(3):556-61. Epub 2012/03/06.
[26] Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World journal of urology*. 2004;22(4):281-4. Epub 2003/12/23.
[27] Temiz MZ, Kandirali E, Colakerol A, Tuken M, Semercioz A. Local anesthesia type affects cancer detection rate in transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2015;41(5):859-63. Epub 2015/12/23.
[28] Sahin A, Ceylan C, Gazel E, Odabas O. Three different anesthesia techniques for a comfortable prostate biopsy. *Urology annals*. 2015;7(3):339-44. Epub 2015/08/01.
[29] Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012;344:d7894. Epub 2012/01/11.
[30] Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology*. 2011;77(4):910-4. Epub 2011/02/15.
[31] Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1830-4. Epub 2011/09/29.
[32] Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*. 2007;70(3):501-5. Epub 2007/08/11.
[33] Schlitt A, Jambor C, Spannagl M, Gogarten W, Schilling T, Zwissler B. The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(31-32):525-32. Epub 2013/09/27.

Hauptthema: Prostatakarzinom

[34] Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):820-34. Epub 2006/02/14.

[35] Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *The Journal of urology*. 2009;182(2):485-90; discussion 90. Epub 2009/06/16.

[36] Bostwick DG, Meiers I. Atypical small acinar proliferation in the prostate: clinical significance in 2006. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(7):952-7. Epub 2006/07/13.

[37] Kim TS, Ko KJ, Shin SJ, Ryou HS, Song W, Sung HH, et al. Multiple cores of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and any core of atypia on first biopsy are significant predictor for cancer detection at a repeat biopsy. *Korean journal of urology*. 2015;56(12):796-802. Epub 2015/12/19.

[38] Leone L, Lacetera V, Montironi R, Cantoro U, Conti A, Sbrollini G, et al. Biopsy follow-up in patients with isolated atypical small acinar proliferation

(ASAP) in prostate biopsy. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia*. 2014;86(4):332-5. Epub 2015/02/03.

[39] Patel P, Nayak JG, Biljetina Z, Donnelly B, Trpkov K. Prostate cancer after initial high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and benign prostate biopsy. *The Canadian journal of urology*. 2015;22(6):8056-62. Epub 2015/12/22.

[40] Bastaros J, Placer J, Celma A, Planas J, Morote J. Current significance of the finding of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in the prostate biopsy. *Actas urologicas espanolas*. 2014;38(4):270-5. Epub 2014/02/18.

[41] Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *The Journal of urology*. 2005;173(1):70-2. Epub 2004/12/14.

[42] Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Human*

pathology. 2001;32(4):389-95. Epub 2001/05/02.

[43] Shah RB, Magi-Galluzzi C, Han B, Zhou M. Atypical cribriform lesions of the prostate: relationship to prostatic carcinoma and implication for diagnosis in prostate biopsies. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(4):470-7. Epub 2010/02/26.

[44] Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1201-7. Epub 2005/08/13.

[45] Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, MacAiran M, Lieu P, Huang J, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *The Journal of urology*. 2013;189(1):86-91. Epub 2012/11/20.

[46] Pepe P, Garufi A, Priolo G, Pennisi M. Can MRI/TRUS fusion targeted biopsy replace saturation prostate biopsy in the re-evaluation of men in active surveillance? *World journal of urology*. 2015. Epub 2015/12/25.

Wie wichtig ist die Bildgebung beim Prostatakarzinom?

Ch. Seitz

Den Standard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms stellen nach wie vor die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), die digito-rektale Untersuchung (DRU) und die systematische Biopsie der Prostata dar. Problematisch in der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist allerdings, dass hiermit nur ein Teil der Prostatakarzinome und darunter nur ein Teil der signifikanten Karzinome identifiziert wird [1]. Nach der Detektion eines Prostatakarzinoms kommt der genauen Stadien- und Gradeinteilung eine entscheidende Bedeutung zu, da sie die Therapieauswahl entscheidend mitbestimmen.

Die Bildgebung liefert hier Informationen in der Primärdiagnostik mittels transrektal gezielten Ultraschalls, mittels Magnet-Resonanz-Tomographie gezielter Prostatastanzbiopsie oder der Kombina-

tion beider Verfahren in Fusionstechnik. PET-CT und MRT Techniken liefern Informationen zur genauen Lokalisation, Stadium- und Gradeinteilung. Hinzu kommt der Einsatz im Follow-up nach erfolgter Diagnosestellung beispielsweise im Rahmen einer aktiven Überwachung, in der Nachbeobachtung nach erfolgter Therapie. Durch den fortwährenden Fortschritt in der Magnetresonanz-Technologie wurde die PIRADS™ Version 1 aktualisiert. Dies mündete in der Veröffentlichung der PIRADS™ Version 2, mit dem Anspruch, eine global anerkannte Standardisierung der Befunderstellung mit verbesserter interdisziplinärer Nachvollziehbarkeit der Befunde zu ermöglichen, die auch der Patienteninformation und Aufklärung dient. Insbesondere die Weiterentwicklung der Magnetresonanztomo-



Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Christian Seitz, FEBU

graphie sowie der Einsatz neuer Tracer haben bereits zu vielversprechenden Ergebnissen geführt und werden das Therapiemanagement in Zukunft entscheidend beeinflussen.

Diagnostik

Ultraschall

Die systematische Prostatabiopsie stellt aktuell das Standardverfahren zur Prostatakarzinomdiagnostik dar [2]. Da der transrektale Ultraschall ein Prostatakarzinom nicht zuverlässig detektieren

kann, können ultraschallgezielte Biopsien systematische Biopsien nicht ersetzen [3]. Auch neue ultraschallgestützte Verfahren wie die Sono-Elastography und der kontrastverstärkte US können aufgrund der gegenwärtigen Evidenzlage noch nicht für den Routineeinsatz empfohlen werden [4].

Magnet-Resonanz-Tomographie in der Bildgebung des Prostatakarzinoms

Gegenwärtige Anstrengungen, das Prostatakarzinom frühzeitig zu diagnostizieren werden kontrovers diskutiert, da eine hohe Prostatakarzinom-Inzidenz mit niedriger Morbidität einer limitierten Verfügbarkeit prognostischer Marker und einer signifikanten therapieassoziierten Morbidität gegenübersteht. Die Identifizierung eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms mit realistischer Prognoseeinschätzung ist unerlässlich, um Patienten individuell beraten zu können. Hier liefern moderne Bildgebungsverfahren entscheidende Impulse.

Beginnend in den neunziger Jahren bezog sich die Prostata Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) allein auf die Morphologie mittels T1-gewichteter (T1W) und T2-gewichteter (T2W) Pulssequenzen und wurde für das lokale Staging bei Patienten mit stanzbiopsisch gesichertem Prostatakarzinom eingesetzt. Die Fähigkeit zur Diskriminierung zwischen Prostatahyperplasie, klinisch insignifikantem und signifikantem Prostatakarzinom war jedoch sehr eingeschränkt.

Die Entwicklung und der Einsatz des multiparametrischen MRT (mpMRT) hat zu vielversprechenden Ergebnissen in der Risikostratifikation des Prostatakarzinoms geführt (Tab. 1). Die klinische Anwendungsvielfalt hat dabei über das lokale Staging hinaus zugenommen. Sie beinhaltet neben der Prostatakarzinom-Detektion, Lokalisierung, Risikostratifizierung, Überwachung und Nachbeobachtung auch eine bildgesteuerte Hilfestellung zur Prostatabiopsie, radikalen Prostatektomie, fokalen Therapie und

Strahlentherapie [5].

Die Prostata-Erstbiopsie sollte zunächst systematisch ultraschallgezielt erfolgen und erst nach einer negativen systematischen Stanzbiopsie ist bei anhaltendem Karzinomverdacht eine MRT der Prostata indiziert [6]. Die mpMRT erleichtert die Lokalisierung von Index-Läsionen in der Prostata (Tab. 1). Die MRT-gezielte Prostatabiopsie hilft, die Nachteile der herkömmlichen Biopsie wie falsch-negative Ergebnisse oder ein Understaging/Undergrading von aggressiven Prostatakarzinomen zu vermeiden. MRT-gezielte Biopsien haben höhere Detektionsraten als systematische Biopsien bei der Erkennung signifikanter Prostatakarzinome und sind gegenüber transperinealer Saturationsbiopsien gleichwertig.

Von Fortschritten in der Risikostratifizierung mit verminderter Detektion von insignifikanten Prostatakarzinomen zugunsten einer verbesserten Detektion von high-grade Prostatakarzinomen könnten Patienten direkt profitieren.

Siddiqui et al. untersuchten an 1.003 Patienten prospektiv die Wertigkeit einer systematischen Prostatabiopsie gegenüber einer MRT-gezielten oder einer kombinierten Biopsie [7]. MRT-gezielte Biopsien erhöhten signifikant die Detektionsrate von High-Risk Prostatakarzinomen bei gleichzeitiger Reduktion von low-risk Prostatakarzinomen im Vergleich zur Standardbiopsie. Die MRT-gezielte Biopsie hatte eine höhere Genauigkeit in der Detektion eines intermediären oder high-risk Karzinoms mit einer Sensitivität von 77% vs. 53%. Führte man zusätzlich zu der MRT-gezielten Biopsie eine systematische Biopsie durch, so wurden weitere 103 Karzinome detektiert, von denen allerdings 83% low-risk und nur 5% high-risk Tumore waren. Das heißt, um zusätzlich zur MRT-gezielten Biopsie ein weiteres high-risk Karzinom zu diagnostizieren müssten 200 systematische Biopsien durchgeführt werden.

Um im Weiteren den Einfluss MRT-gezielter Biopsien auf den klinischen Ver-

lauf beispielsweise der karzinomspezifischen Mortalität zu verstehen sind randomisierte Studien dringend nötig.

Hartenbach et al. untersuchten prospektiv Patienten mit positiver Prostatabiopsie vor radikaler Prostatektomie mittels Positron Emissions Tomography (PET) und [¹⁸F] fluoroethylcholin (FEC) kombiniert mit einem endorektalen MRT. Nach radikaler Prostatektomie wurden die histologischen Ergebnisse mit denen der Bildgebung verglichen. FEC-PET/MRI erreichte eine Sensitivität von 87% für Gleason score >6 Karzinome und 84% für Karzinome >5mm. Die nichtinvasive Bestimmung des Gleason scores > vs < 6 war präziser als die der Prostatabiopsie mit einer Spezifität und positivem Vorhersagewert von 90/83% vs. 71/60% [8].

Eine Re-Biopsie unter Einbeziehung mpMRT-suspekter Areale ist beispielsweise bei steigenden PSA-Werten, suspektem digito-rektalem Befund, sowie hohem klinischem Karzinomverdacht bei gleichzeitigem Vorliegen eines großen Prostatavolumens zu empfehlen. Im Rahmen einer Re-Biopsie sollten neben systematischen Biopsien gezielte Biopsien von im mpMRT suspekten Läsionen durchgeführt werden [6]. Gezielte Biopsien von mpMRT suspekten Läsionen bereits in der Erstbiopsie können gegenwärtig noch nicht empfohlen werden. Zwei Metaanalysen beschrieben zwar mehr signifikante Prostatakarzinome bei geringerer Rate an insignifikanten Prostatakarzinomen im Vergleich zur alleinigen TRUS gezielten systematischen Biopsie, aber eine Subgruppenanalyse zeigte lediglich im Re-Biopsie Setting einen signifikanten Vorteil zu Gunsten einer MRT-gezielten Biopsie [4,9].

Da sich ca. 10% der signifikanten Prostatakarzinome im MRT nicht darstellen lassen und die Studienlage für alleinige Biopsien MRT suspekter Areale noch unzureichend ist, besteht der Konsens, auf zusätzliche TRUS-gesteuerte systematische Prostatabiopsien, auch bei negativem mpMRT, nicht zu verzichten [4,6,10].

Zusätzlich zur Tumordetektion kann das mpMRT die Vorhersagekraft von Nomogrammen bei extraprostatischer Ausbreitung verbessern. So ist der Genauigkeitsgrad zur Vorhersage einer extraprostatatischen Ausbreitung unter Berücksichtigung des mpMRT ist mit 92% bis 94% signifikant höher, als der durch klinische Kriterien allein erreichte [11].

Tab. 1: mpMRT Prostatakarzinom Detektionsraten (%) in Abhängigkeit des Gleason Scores und des Karzinomvolumens [73].

Gleason score	Karzinom-Volumen (mL)		
	< 0.5	0.5-2	> 2
6	21-29%	43-54%	67-75%
7	63%	82-88%	97%
8-10	80%	93%	100%

PIRADS

Zur standardisierten Auswertung von Prostata-MRT hat die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) auf der Grundlage eines Expertenkonsens im Jahr 2012 Leitlinien zur Verwendung des Prostata Imaging Reporting and Data System (PIRADS) veröffentlicht, die ein validiertes PIRADS™ Update enthalten, die PIRADS™ Version 1. [12]. Es konnte gezeigt werden, dass der 5-Punkte-Score mit einer hohen Genauigkeit ein Prostatakarzinom detektieren kann [13-16]. Durch den fortwährenden Fortschritt in der MRT-Technologie bedingt, haben das Amerikanische College of Radiology (ACR), die ESUR und die AdMeTech Foundation die PIRADS™ Version 1 aktualisiert. Dies mündete in der Veröffentlichung der PIRADS™ Version 2.

Da die MRT-Protokolle für PIRADS Version 2 standardisiert sind, sind technische Angaben außer der Feldstärke, und dem benutzten Kontrastmittel nicht nötig. Beschrieben werden: Das Prostatavolumen und Raumforderungen einschließlich Größe, Lokalisation, Signalintensität, Homo-/Heterogenität, Kapselüberschreitung, Infiltration der Gefäßnervenbündel oder Samenblaseninvasion [5,17]. Da die PIRADS Version 2 auf mpMRT Befunden basiert, ohne PSA Werte oder digito-rektale Untersuchungen zu berücksichtigen, werden abgesehen von einer Prostatabiopsieempfehlung bei PIRADS ≥4 bei PIRADS 2-3 keine Managementempfehlungen abgegeben, da diese von klinischen Parametern abhängen [5].

Die PIRADS™ Version 2 unterscheidet 39 Regionen in der Prostata, den Samenblasen und dem Sphinkter urethrae externus. Diese standardisierte Kartierung ermöglicht die Lokalisierung von im MRT-Befund beschriebenen Arealen und erleichtert das Auffinden suspekter Areale bei der Prostatabiopsie und Therapie. Pathologiebefunde können mit den MRT Befunden korreliert werden und erleichtern die wissenschaftliche Aufarbeitung. Die Kartierung kann eine Hilfestellung für die radikale Prostatektomie (RPE) darstellen und kann als Information in der Aufklärung von Patienten über die Tumorlokalisation und Therapieoptionen genutzt werden [5].

Die Genauigkeit des mpMRT und des PIRADS-Scoring hat sich bei der histopathologischen Korrelation sowohl mit der Prostatabiopsie als auch mit dem Prostatektomiepräparat bewährt. In der Prä-

PIRADS Ära hatten Isebaert et al. eine Sensitivität von 58,5% für die Prostatakarzinom-Erkennung beschrieben [18]. Neuere Veröffentlichungen zeigen für die MRT im Vergleich zu Großflächenschnitten Sensitivitätsraten signifikanter Prostatakarzinome zwischen 80-96% [19-21].

Nach Prostatakarzinom-Diagnosestellung und geplanter active surveillance kann, um hämatombedingte Bildartefakte zu vermeiden, frühestens zwei Monate nach Diagnosestellung eine MRT-Baseline-Untersuchung erfolgen. In Abhängigkeit des PIRADS erfolgt beispielsweise entweder die aktive Überwachung (PIRADS <3), die aktive Überwachung mit Rebiopsie nach 4 Monaten (PIRADS 3) oder eine ergänzende MRT-gezielte Biopsie (PIRADS >3).

Beim Hoch-Risiko-Prostatakarzinom kann das präoperative MRT das geplante chirurgische Vorgehen in bis zu einem Drittel der Fälle ändern. So kann ein extern validiertes Nomogramm, das die extrakapsuläre Ausbreitung einer Seite mittels eines mpMRT vorhersagt, als präoperative Entscheidungshilfe beispielsweise eines Nervenerhaltes dienen [22,23]. Der Genauigkeitsgrad zur Vorhersage einer extraprostatatischen Ausbreitung unter Berücksichtigung des mpMRT mit 92% bis 94% signifikant höher, als der durch klinische Kriterien allein erreichte [11].

So besteht eine relative Indikation im Vorfeld einer lokalen Therapie zur Beurteilung einer T3 Situation, lokoregionärer Lymphknoten, von Knochenmetastasen insbesondere in einer Salvage-Situation sowie bei intermediären und Hochrisiko-Tumoren.

Staging

T-Staging

Das T-Staging wird auf Grundlage der digito-rektalen Untersuchung, dem PSA und unterstützend mittels Knochenscan, CT oder MRT durchgeführt.

T2-gewichtete Sequenzen werden für das

lokale Staging eingesetzt. 1.5T (Tesla), mpMRI besitzt eine gute Spezifität bei geringer Sensitivität in der Detektion eines kapselüberschreitenden Prostatakarzinoms. Gepoolte Metaanalyse-Daten zeigen für Kapselüberschreitung, Samenblaseninfiltration und gesamt T3 (a+b) folgende Sensitivitäten und Spezifitäten: 57%+91%, 58%+96% und 61%+88% [24]. Das mpMRT hat eine geringe Sensitivität, da eine mikroskopische Kapselüberschreitung nicht erkannt wird. Die Sensitivität steigt mit zunehmendem Radius der Kapselüberschreitung und stieg von 14% auf 100% bei Erweiterung des Radius von <1 mm auf >3 mm [25]. Bei niedriger Sensitivität für eine fokale Kapselüberschreitung kann das mpMRI nicht für das lokale Staging beim Niedrigrisiko-Prostatakarzinom empfohlen werden, kann dort aber in der Therapieplanung z.B. bei der Brachytherapie sinnvoll sein [26].

Unabhängig von der Risikoeinstufung (Tab. 2) sollten weder der transrektale Ultraschall, noch das Becken-CT für das lokale Staging herangezogen werden. Für das Niedrigrisiko-Prostatakarzinom wird kein lokales Staging empfohlen. Der Einsatz der MRT bei Tumoren des mittleren Risikos für das Staging bleibt der klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte vorbehalten und sollte nur bei Änderung der Therapiestrategie aufgrund des Schnittbildergebnisses erfolgen. Für das Hochrisiko-Prostatakarzinom besteht Konsens in der Empfehlung zur Durchführung eines mpMRT für das lokale Staging [6].

N-Staging

Ein N-Staging wird nur empfohlen, wenn es die Therapie beeinflusst. Das Staging mittels CT bzw. MRT ist ungenau und erreicht in einer Meta-Analyse von 24 Studien gepoolte Sensitivitäts- und Spezifitätsraten von 42% und 82% bzw. 39% und 82% [27]. Das Risiko positiver LK-Metastasen beträgt 20-45%, wenn ein Biopsiezylinder einen prädominanten Gleason 4 Pattern zeigte oder mehr als 3 Zylinder Gleason 4 Pattern zeigten. Für alle anderen Patienten kann bei einem Risiko positiver Lymphknoten von 2,5%

Tab. 2: EAU Risikogruppen lokalisieretes Prostatakarzinom [6]

	PSA	Gleason Score	T stadium
Niedriges Risiko	<10ng/ml	<7	cT1-2a
Intermediäres Risiko	10-20 ng/mL	7	cT2b
Hohes Risiko	> 20 ng/mL	>7	cT2c

auf ein LK-Staging verzichtet werden [28].

Da das N-Staging, insbesondere vor radikaler Prostatektomie (RPE), ungenau ist, sind Nomogramme, bestehend aus PSA-Parametern, Gleason-Graden, prozentualem Karzinom-Anteil in der Biopsie und das T-Stadium hilfreich in der Entscheidung, ob eine Lymphadenektomie (LAE) durchgeführt werden soll. Ein genaueres präoperatives Staging ist wünschenswert, da eine LAE neben einer längeren Op-Zeit auch zu intra- und postoperativer Morbidität beiträgt. Vielversprechende Ergebnisse für das LK-Staging liefert die ⁶⁸Ga-PSMA PET-Bildgebung, die allerdings im primären Staging gegenüber dem Karzinom-Rezidiv unterlegen ist [29]. Das präoperative Lymphknotenstaging mittels Cholin-basiertem PET/CT hat allerdings insbesondere bei niedrigen PSA-Werten Schwächen [30]. Detektionsraten mittels Cholin-PET/CT bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von >3 Monaten und unter Androgendeprivation sind eingeschränkt. Falsch positive Befunde finden sich unter anderem bei Entzündungen und Artefakt-bedingt durch Darmperistaltik [31]. In der Detektion von positiven LK ist das PET/CT dem MRT überlegen [32-35]. Ein Staging-CT allein weist in der Vorhersage einer LK-Beteiligung eine Sensitivität und Spezifität von 8,7 und 97,9% auf [36].

Bildgebung unter Einsatz des radiomarkierten PSMA-Liganden ⁶⁸Ga-PSMA hat das Potential auch bei niedrigen PSA-Werten hohe Sensitivitäten und Spezifitäten zu erreichen (Abb. 1) [37].

In einer retrospektiven Analyse untersuchten Maurer et al. bei 130 Patienten

mit intermediärem oder Hochrisiko-Prostatakarzinom die diagnostische Wertigkeit im N-Staging vor RPE mittels ⁶⁸Ga-PSMA-PET MRT (n=95) oder ⁶⁸Ga-PSMA-PET CT (n=35) und verglichen die Ergebnisse gegenüber morphologischer Bildgebung (CT und MRT). Die Sensitivität, Spezifität betragen 66%+99% verglichen zu 44%+85% einer „area under the curve“ von 0,835 vs. 0,691 [38]. Die Studie von Maurer et al. zeigt, dass molekular gezieltes, PSMA basiertes PET ein primär PSMA exprimierendes Prostatakarzinom mit hoher Spezifität darstellen kann. Die Sensitivität ist aber durch ca. 10% PSMA-PET negative Karzinome eingeschränkt [38]. Der Einsatz des PSMA-PET-CT ist vielversprechend, aber gegenwärtig noch als experimentell anzusehen.

11C- or 18F-choline positron emission tomography (PET)/CT zeigen Spezifitäten >90% bei niedrigen Sensitivitäten zwischen 10-73% [33, 39-41]. Falsch positive Ergebnisse ergeben sich durch entzündete LK, falsch negative Ergebnisse durch mikrometastatischen Befall (≤2mm), die durch PET/CT-Scanner nicht detektiert werden.

Der Einsatz von Cholin-PET/CT wird nicht zum N-Staging empfohlen [6].

M-Staging

Die Knochenszintigraphie hat eine geringe Spezifität [42], so dass zusätzliche Untersuchungen bei unklaren Befunden nötig sein können. Sie stellt jedoch aufgrund der allgemeinen Verfügbarkeit und Kosteneffizienz noch den Standard in der Detektion von Knochenmetastasen dar.

Das 18F-PET/CT zeigt eine höhere Sensitivität, das Cholin-PET/CT eine höhere Spezifität als die Knochenszintigraphie [43]. Zu beachten ist, dass die Aufnahme von Cholin in blastischen Läsionen schwächer ist als in lytischen [44-46].

Wie wichtig eine höhere Sensitivität gegenüber der Knochenszintigraphie im initialen Staging ist und ob sich diese für den weiteren klinischen Verlauf positiv auswirkt ist noch unklar.

Nachbeobachtung

Bildgebende Verfahren haben keinen Stellenwert in der Nachbeobachtung lokalisierter Prostatakarzinome. Hier besteht die Indikation bei Vorliegen eines biochemischen Rezidivs (BCR) oder bei symptomatischen Patienten. So sollten bildgebende Verfahren wie die Knochenszintigraphie oder CT bei PSA Werten >10 ng/mL, PSA Verdopplungszeit <6 Monaten oder bei symptomatischen Patienten erfolgen [47].

Die Detektionsrate des Cholin-PET beträgt zwischen 21% und 82% abhängig von der Rezidiv-Lokalisation und dem PSA-Wert [48,49]. Rezidive in der Prostataloge werden zu 11-75%, metastatische LK zu 30% und Skelettmetastasen zu 20-50% dargestellt [49-51]. Bei einem PSA-Wert unter 1ng/ml beträgt die Detektionsrate für 11C-Cholin und 18F <30% und steigt bei >2ng/ml auf über 50% [53]. Insbesondere bei hohen Gleason Scores (>7) zeigen sich auch bei PSA Werten <1ng/ml Detektionsraten von annähernd 50% [54].

Vielversprechende Ergebnisse fanden sich in der Detektion von Lokalrezidiven mittels MRT mit einer Spezifität und Sensitivität von 84-88% und 89-100% [55-57]. Zu beachten ist, dass die PSA-Werte mit 0,8-1,9 ng/mL, höher waren als der empfohlene 0,5ng/ml Schwellenwert. Zwei Studien haben die Sensitivität des MRT bei PSA Werten <0,5ng/ml untersucht. Eine Sensitivität von nur 13% fand sich bei Männern mit einem PSA von <0,3 ng/mL [58], während die andere eine Sensitivität von 86% bei PSA Werten <0,4 ng/mL fand [59]. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein MRT mit Endorektalspule eine hohe Sensitivität in der Detektion von Rezidiven nach radikaler Prostatektomie, auch bei niedrigen PSA Werten, aufweist. Es wird sich zeigen, ob das MRT bei PSA-Werten <0,5 ng/mL zuverlässig Rezidive nachweist, um eine Dosisaufsättigung im Rahmen einer Salvage-RT durchzu-

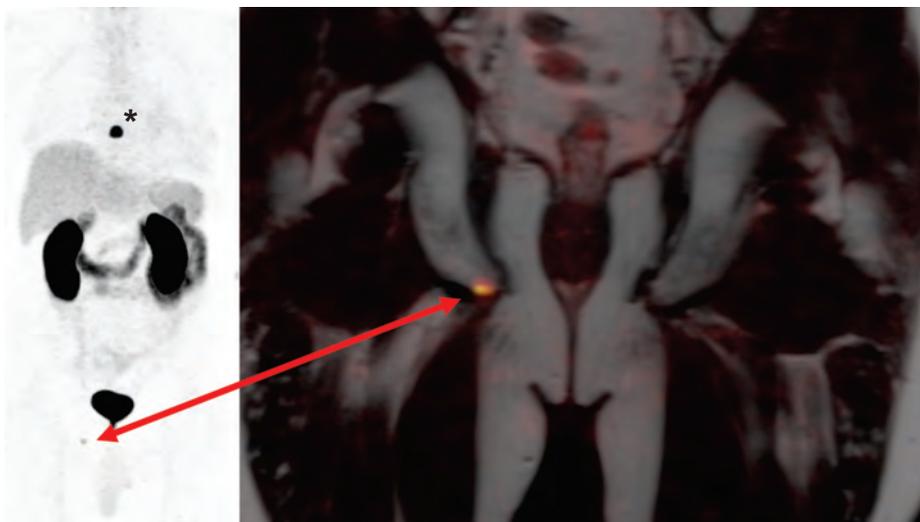


Abb. 1: [⁶⁸Ga]HBED-CC-PSMA: Biochemisches Rezidiv (PSA: 1,7ng/ml). Darstellung einer Wirbelsäulenmetastase (*) sowie einer PSMA positiven 2mm Knochenmetastase (roter Pfeil).

Hauptthema: Prostatakarzinom

führen. Cholin oder Acetate-PET/CT können ebenfalls Lokalrezidive darstellen, sind dem MRT aber unterlegen [60,61].

Die Sensitivität eines Choline-PET/CT ist abhängig von PSA-Wert und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit. Bei Patienten mit BCR (PSA <1ng/ml) nach radikaler Prostatektomie betragen die Detektionsraten 5-24% steigen aber bei PSA-Werten >5ng/ml auf 67-100%. Bei einer PSA Verdopplungszeit <6 Monate betrug die Detektionsrate 65% und 71% bzw. 77% bei einer PSA Anstiegsgeschwindigkeit >1 und >2 ng/mL/Jahr [62].

Das Cholin-PET/CT beeinflusst bei 18-48% der Patienten mit BCR das weitere Management [50,63]. PET/CT kann Metastasen, die bei konventioneller Bildgebung nicht erkennbar sind, darstellen und so eine Palliativsituation erkennen und eine Salvagetherapie und assoziierte Morbidität vermeiden. Andererseits kann eine Salvagetherapie bei Patienten initiiert werden, bei denen nach BCR und geplanter Palliativtherapie ein Lokalrezidiv erkannt wurde. Eine retrospektive Studie mit 150 Patienten zeigte, dass bei 14 von 55 (25,5%) Patienten, die bereits für eine Palliativtherapie eingeteilt waren, anhand der PET/CT Ergebnisse für eine Salvagetherapie eingeteilt wurden. Ein PET/CT sollte für Patienten reserviert bleiben, die für eine kurative Therapie in Frage kommen. Nach radikaler Prostatektomie scheint der optimale PSA cut-off für die Durchführung eines PET/CT zwischen 1 und 2 ng/mL zu liegen [64,65].

Neue Methoden

Neuere Studien zeigen, dass ¹¹C-Cholin-PET/CT vor allem bei Lymphknotenrezidiven einen Nutzen in der Planung einer gezielten Strahlentherapie besitzt [66,67].

⁶⁸Ga-PSMA PET gilt in dieser Indikation noch als experimentell. ¹⁸F-Fluoride PET und PET/CT haben eine höhere Sensitivität als eine Knochenszintigraphie in der Detektion von Knochenmetastasen [68]. Die Anwendung von ¹⁸F-Fluoride ist limitiert durch eine niedrige Spezifität und die Tatsache, dass Weichteilmetastasen nicht dargestellt werden [45].

In einer retrospektiven Studie bei 248 Patienten mit BCR nach RPE untersuchten Eiber et al. mittels (⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Faktoren die die Therapieentscheidung beeinflussen [69].

Die Detektionsraten betragen 96,8%, 93,0%, 72,7%, und 57,9% für PSA \geq 2, 1 bis <2, 0,5 bis <1 und 0,2 bis <0,5ng/ml [68]. Die Detektionsraten verbesserten sich bei einer PSA velocity \geq 5 ng/mL/Jahr, und mit höheren Gleason Scores (\leq 7 vs. \geq 8). Weder die PSA Verdopplungszeit, noch eine laufende Antiandrogentherapie haben die Detektionsraten signifikant beeinflusst [69]. Bei 58% der Patienten wurden gegenüber dem CT zusätzliche Ca-Herde entdeckt [69].

In einer weiteren Studie untersuchten Maurer et al. Detektionsraten für das präoperative LK Staging bei Intermediär- und Hochrisiko-Patienten vor RPE und extenderter LAE. In der (⁶⁸Ga-PSMA-PET Kohorte gegenüber konventioneller Bildgebung betragen die Sensitivität und Spezifität 65,9%, 98,9% im Vergleich zu 43,9%, 85,4%. Von 734 LK Templates zeigten 15,9% Metastasen. In einer Template-basierten Analyse betragen die Sensitivität und Spezifität des (⁶⁸Ga-PSMA-PET 68,3% und 99,1% gegenüber 27,3% und 97,1% [38].

Giesel et al. verglichen LK-Detektionsraten zwischen ⁶⁸Ga-labeled PSMA ligand-based PET/CT und 3D CT Lymphknotenvolumetrie bei 21 Patienten mit intermediärem und Hochrisiko-Prostatakarzinom mit BCR nach RPE [70]. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT war sensitiver als eine CT volumen-basierte Evaluation von LK Rezidiven. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT erkannte LK-Rezidive bei zwei Drittel der Patienten, die durch CT Diagnostik unerkannt blieben [70].

Einen theragnostischen Ansatz verfolgend, ebnet die Biomarkerbildgebung mit PSMA den Weg für neue Therapien, beispielsweise der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim CRPC [71].

Fazit

- Bei negativer Biopsie und bestehendem PCa-Verdacht ist ein mpMRT indiziert.
- Fusionsbiopsien erhöhen die Detektionsrate von high-risk Karzinomen.
- Systematische und gezielte Fusionsbiopsien sind im Re-Biopsiesetting indiziert.
- Bei intermed. und Hochrisiko-PCa ist das mpMRT zum lokalen Staging indiziert.
- Für die Selektion geeigneter Patienten zur aktiven Überwachung kann das mpMRT eingesetzt werden.

- Einschränkungen in der Aussagekraft eines mpMRT bestehen durch die Variabilität in der Befundung, Unterschätzung des Prostatakarzinom-Volumens.
- Bei Patienten mit intermediärem Prostatakarzinom kann ein mpMRT zur Planung einer Nerverhaltung durchgeführt werden.
- Bei einem BCR wird ab einem PSA >1 ng/mL ein Cholin PET/CT empfohlen.
- Bei einem BCR ist die Knochenszintigraphie bei einem PSA>10ng/ml, PSA Verdopplungszeit <6 Monate, PSA velocity >0.5ng/ml/Monat oder bestehender Symptomatik indiziert.
- Zusätzliche molekulare Informationen mittels ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/MRT, in Verbindung mit hochauflösender anatomischer Bildgebung und mpMRT werden das Staging auch bei niedrigen PSA-Werten weiter verbessern [72] [38].
- Inwiefern durch neue bildgebende Maßnahmen die Prognose der Patienten verbessert werden kann ist noch nicht abzusehen.

Korrespondenzadresse:

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Christian Seitz, FEBU
Arbeitskreis für Bildgebende Diagnostik in der Urologie (ABDU)
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

Literatur:

- [1] Tombal B: Toward the end of blind prostate biopsies? Eur Urol 2012, 62(6):997-998; discussion 999-1000.
- [2] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F et al: EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014, 65(1):124-137.
- [3] Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, Frauscher F, Kovacs G, Matin SF, Mischi M et al: Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. BJU Int 2012, 110(7):942-948.
- [4] van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, Walz J: Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. World J Urol 2014, 32(4):847-858.
- [5] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM et al: PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol 2016, 69(1):16-40.

- [6] N. Mottet JB, E. Briers, M. Bolla, P. Cornford et al.: EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer: European Association of Urology; 2016.
- [7] Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM et al: Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015, 313(4):390-397.
- [8] Hartenbach M, Hartenbach S, Bechtloff W, Danz B, Kraft K, Klemenz B, Sparwasser C, Hacker M: Combined PET/MRI improves diagnostic accuracy in patients with prostate cancer: a prospective diagnostic trial. *Clin Cancer Res* 2014, 20(12):3244-3253.
- [9] Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG: Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015, 68(3):438-450.
- [10] Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, Taneja SS, Thoeny H, Villeirs G, Villers A: Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015, 68(6):1045-1053.
- [11] Felker ER, Margolis DJ, Nassiri N, Marks LS: Prostate cancer risk stratification with magnetic resonance imaging. *Urol Oncol* 2016.
- [12] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ, Radiology ESoU: ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012, 22(4):746-757.
- [13] Kuru TH, Roethke MC, Rieker P, Roth W, Fenchel M, Hohenfellner M, Schlemmer HP, Hadaschik BA: Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate. *BJU Int* 2013, 112(8):1080-1087.
- [14] Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettnerbrink C, Klein T, Steinemann S, Bergstraesser C, Roethke M et al: Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol* 2015, 193(1):87-94.
- [15] Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, Pulbrook M, Böhm M, Haynes AM, Hayden A et al: Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol* 2014, 192(1):67-74.
- [16] Portalez D, Mozer P, Cornud F, Renard-Penna R, Misrai V, Thoulouzan M, Malavaud B: Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol* 2012, 62(6):986-996.
- [17] Steiger P, Thoeny HC: Prostate MRI based on PI-RADS version 2: how we review and report. *Cancer Imaging* 2016, 16(1):9.
- [18] Isebaert S, Van den Bergh L, Haustermans K, Joniau S, Lerut E, De Wever L, De Keyser F, Budiharto T, Slagmolen P, Van Poppel H et al: Multiparametric MRI for prostate cancer localization in correlation to whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2013, 37(6):1392-1401.
- [19] Baco E, Ukimura O, Rud E, Vlatkovic L, Svindland A, Aron M, Palmer S, Matsugasumi T, Marien A, Bernhard JC et al: Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur Urol* 2015, 67(4):787-794.
- [20] Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, Huang J, Margolis DJ, Raman SS, Reiter RE: Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* 2015, 67(3):569-576.
- [21] Delongchamps NB, Lefèvre A, Bouazza N, Beuvon F, Legman P, Cornud F: Detection of significant prostate cancer with magnetic resonance targeted biopsies--should transrectal ultrasound-magnetic resonance imaging fusion guided biopsies alone be a standard of care? *J Urol* 2015, 193(4):1198-1204.
- [22] Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun FK, Schlom T, Perrotte P, Huland H, Karakiewicz PI: Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006, 175(3 Pt 1):939-944; discussion 944.
- [23] Zorn KC, Gallina A, Hutterer GC, Walz J, Shalhav AL, Zagaja GP, Valiquette L, Gofrit ON, Orvieto MA, Taxy JB et al: External validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular extension at robotic radical prostatectomy. *J Endourol* 2007, 21(11):1345-1351.
- [24] de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM: Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015.
- [25] Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, Barentsz JO: Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996, 166(4):845-852.
- [26] Albert JM, Swanson DA, Pugh TJ, Zhang M, Bruno TL, Kudchadker RJ, Frank SJ: Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2013, 12(1):30-37.
- [27] Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO: The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008, 63(4):387-395.
- [28] Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW: Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002, 95(5):1016-1021.
- [29] Rai BP, Baum RP, Patel A, Hughes R, Alonzi R, Lane T, Adshead J, Vasdev N: The Role of Positron Emission Tomography With (68)Gallium (Ga)-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) in the Management of Patients With Organ-confined and Locally Advanced Prostate Cancer Prior to Radical Treatment and After Radical Prostatectomy. *Urology* 2016.
- [30] Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, Langsteger W: Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol* 2006, 8(1):43-48.
- [31] Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, Montorsi F, Reske SN, Thalmann GN: The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011, 59(1):51-60.
- [32] Budiharto T, Joniau S, Lerut E, Van den Bergh L, Mottaghy F, Deroose CM, Oyen R, Ameye F, Bogaerts K, Haustermans K et al: Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011, 60(1):125-130.
- [33] Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kübler H, Maurer T, Thalgott M, Gramer BM, Weirich G, Rondak IC et al: Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014, 41(4):694-701.
- [34] Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, Mokrane Y, Fernandez P: Comparative effectiveness of [(18)F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate* 2015, 75(3):323-331.
- [35] Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, Deroose CM, Oyen R, Isebaert S, Budiharto T, Ameye F, Mottaghy FM, Bogaerts K et al: Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol* 2015, 33(3):109.e123-131.
- [36] Gabriele D, Collura D, Oderda M, Stura I, Fiorito C, Porpiglia F, Terrone C, Zacchero M, Guiot C, Gabriele P: Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol* 2016, 34(4):517-523.
- [37] Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, Gildehaus FJ, Stief CG, Gratzke C, Fendler WP: (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016.
- [38] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester HJ, Heck M, Kübler H, Beer AJ et al: Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2016, 195(5):1436-1443.
- [39] Brogssitter C, Zöphel K, Kotzerke J: 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013, 40 Suppl 1:S18-27.
- [40] Poulsen MH, Bouchelouche K, Høiland-Carlson PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, Marcussen N, Svolgaard N, Vach W, Geertsen U et al: [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012, 110(11):1666-1671.
- [41] Contractor K, Challapalli A, Barwick T, Winkler M, Hellowell G, Hazell S, Tomasi G, Al-Nahhas A, Mapelli P, Kenny LM et al: Use of [11C]choline PET-CT as a noninvasive method for detecting pelvic lymph node status from prostate cancer and relationship with choline kinase expression. *Clin Cancer Res* 2011, 17(24):7673-7683.
- [42] Langsteger W, Haim S, Knauer M, Waldenberger P, Emmanuel K, Loidl W, Wolf I, Beheshti M: Imaging of bone metastases in prostate cancer: an update. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012, 56(5):447-458.
- [43] Picchio M, Spinapoliche EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C: [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for

- prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012, 39(1):13-26.
- [44] Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, Nader M, Gruy B, Janetschek G, Langsteger W: 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010, 254(3):925-933.
- [45] Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, Broinger G, Stoiber F, Foglman I, Langsteger W: Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008, 35(10):1766-1774.
- [46] Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, Loidl W, Pirich C, Fogelman I, Langsteger W: The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol* 2009, 11(6):446-454.
- [47] Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T: A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010, 22(1):46-55.
- [48] Vorster M, Modiselle M, Ebenhan T, Wagener C, Sello T, Zeevaart JR, Moshokwa E, Sathekge MM: Fluorine-18-fluoroethylcholine PET/CT in the detection of prostate cancer: a South African experience. *Hell J Nucl Med* 2015, 18(1):53-59.
- [49] Mamede M, Ceci F, Castellucci P, Schiavina R, Fuccio C, Nanni C, Brunocilla E, Fantini L, Costa S, Ferretti A et al: The role of 11C-choline PET imaging in the early detection of recurrence in surgically treated prostate cancer patients with very low PSA level <0.5 ng/mL. *Clin Nucl Med* 2013, 38(9):e342-345.
- [50] Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, Hung JC, Kwon ED, Karnes RJ: Operational characteristics of (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. *J Urol* 2013, 189(4):1308-1313.
- [51] Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R, Jorcano S, Zaugg K, Seifert HH, Veit-Haibach P et al: Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012, 39(6):936-943.
- [52] Graute V, Jansen N, Ubleis C, Seitz M, Hartenbach M, Scherr MK, Thieme S, Cumming P, Klanke K, Tiling R et al: Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012, 39(2):271-282.
- [53] Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, Stief C, Thalmann GN, Picchio M: New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2016.
- [54] Cimitan M, Evangelista L, Hodolič M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V, Saladini G, Volterrani D, Cervino AR, Gregianin M et al: Gleason score at diagnosis predicts the rate of detection of 18F-choline PET/CT performed when biochemical evidence indicates recurrence of prostate cancer: experience with 1,000 patients. *J Nucl Med* 2015, 56(2):209-215.
- [55] Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, Ortega C, Gabriele P, Regge D: Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009, 19(3):761-769.
- [56] Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, Osimani M, Lisi D, Ciccariello M, Passariello R, Di Silverio F, Gentile V: Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2008, 54(3):589-600.
- [57] Casciani E, Poletti E, Carmenini E, Floriani I, Masselli G, Bertini L, Gualdi GF: Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2008, 190(5):1187-1192.
- [58] Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, Oto A: Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013, 85(2):378-384.
- [59] Linder BJ, Kawashima A, Woodrum DA, Tollefson MK, Karnes J, Davis BJ, Rangel LJ, King BF, Mynderse LA: Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol* 2014, 21(3):7283-7289.
- [60] Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A: Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med* 2014, 55(2):223-232.
- [61] Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, Soloviev D, Hany TF, Miralbell R: 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007, 99(6):1415-1420.
- [62] Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovannella L: Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2014, 52(5):725-733.
- [63] Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, Graziani T, Bluemel C, Schiavina R, Vollmer C, Droll S, Brunocilla E, Mazarrotto R et al: Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014, 41(12):2222-2231.
- [64] Castellucci P, Ceci F, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazarrotto R, Pettinato C, Celli M, Lodi F, Fanti S: Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med* 2014, 55(9):1424-1429.
- [65] Calabria F, Rubello D, Schillaci O: The optimal timing to perform 18F/11C-choline PET/CT in patients with suspicion of relapse of prostate cancer: trigger PSA versus PSA velocity and PSA doubling time. *Int J Biol Markers* 2014, 29(4):e423-430.
- [66] Picchio M, Berardi G, Fodor A, Busnardo E, Crivellaro C, Giovacchini G, Fiorino C, Kirienko M, Incerti E, Messa C et al: (11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014, 41(7):1270-1279.
- [67] Incerti E, Fodor A, Mapelli P, Fiorino C, Alongi P, Kirienko M, Giovacchini G, Busnardo E, Gianolli L, Di Muzio N et al: Radiation Treatment of Lymph Node Recurrence from Prostate Cancer: Is 11C-Choline PET/CT Predictive of Survival Outcomes? *J Nucl Med* 2015, 56(12):1836-1842.
- [68] Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, Schwaiger M, Krause BJ: Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol* 2011, 12(2):181-191.
- [69] Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, Beer AJ, Wester HJ, Gschwend J, Schwaiger M et al: Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016.
- [70] Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, Sterzing F, Rius M, Kopka K, Moltz JH, Afshar-Oromieh A, Choyke PL, Haberkorn U et al: PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[⁶⁸Ga(HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015, 42(12):1794-1800.
- [71] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, Mier W, Eder M, Kopka K, Haberkorn U: PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with Lu-177 labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016.
- [72] Maurer T, Beer AJ, Wester HJ, Kübler H, Schwaiger M, Eiber M: Positron emission tomography/magnetic resonance imaging with ⁶⁸Gallium-labeled ligand of prostate-specific membrane antigen: promising novel option in prostate cancer imaging? *Int J Urol* 2014, 21(12):1286-1288.
- [73] Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, Colombel M, Rouvière O: Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013, 23(7):2019-2029.

Nutzen und Risiko der Active Surveillance

H. Augustin

Einleitung

Ca. ein Viertel aller Todesfälle wird durch Malignome verursacht. Von diesen stellt das Prostatakarzinom (PC) mit einem Anteil von ungefähr 20% die häufigste maligne Erkrankung und die zweithäufigste tumorspezifische Todesursache dar [1]. Inzidenz- und Mortalitätsrate steigen typischerweise mit zunehmendem Alter an. So kann bei ca. einem Drittel der über 50-jährigen und bei über 60% bei über 80-jährigen Männern ein Karzinom bei einer Obduktion detektiert werden [2,3]. Hingegen betragen die Wahrscheinlichkeiten für die Diagnose eines PC im Laufe des Lebens 15,3% bzw. als Todesursache 2,7% [4,5]. Diese Zahlen weisen auf eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen der Prävalenz von latenten Karzinomen sowie der Anzahl diagnostizierter Tumore und der PC-bedingten Todesfälle hin. Diese Daten deuten aber auch an, dass eine nicht unbeträchtliche Zahl an PC keine bedrohliche Erkrankung darstellt und möglicherweise auch keiner Therapie bedarf. So könnte gerade für diese Tumore ein abwartendes Management eine angemessene Strategie darstellen. Hierbei bezeichnet Active Surveillance (AS) die Observanz von PC mit der Absicht zur kurativen Intervention im Falle eines Tumorprogresses. Dies unterscheidet AS von Watchful Waiting (WW), welche Patienten mit einer eingeschränkten Lebenserwartung bzw. fortgeschrittenem Tumorleiden vorbehalten ist.

Die Herausforderung

Das Konzept der AS steht dabei durchaus in Konfrontation mit einem onkologischen Paradigma, indem eine frühe

Diagnose ein besseres Ergebnis durch eine rechtzeitige Therapie ermöglicht. AS stellt ein komplexes Therapieschema dar, das auf mehrere klinische Aspekte Bedacht nehmen muss. So variieren auf Grund der Heterogenität des PC die Verläufe zwischen oftmals langsamer bis hin zu sehr rascher Progression. Und es ist offensichtlich, dass eine wesentliche Herausforderung darin besteht, zwischen potentiellen gefährlichen und indolenten Tumoren zu unterscheiden. Ebenso sind das Lebensalter des Patienten bei Diagnosestellung und die stetig steigende Lebenserwartung zu berücksichtigen [6]. Des Weiteren sind die kontinuierlichen Entwicklungen bei Diagnostik und Therapien in Betracht zu ziehen [7]. Ebenso gilt es, die psychische Belastung durch eine als potentiell lebensbedrohlich empfundene Erkrankung sowie durch wiederholte Biopsien im Verlauf der AS zu beachten [8]. Und schließlich sind auch die Risiken der Biopsien, insbesondere im Hinblick auf die Resistenzentwicklung gegenüber den gebräuchlichen Antibiotika zu erwägen [9].

Einschlusskriterien

1994 stellte Epstein das Konzept des insignifikanten PC vor [10]. Diese Tumore sollten keinen klinischen Progress aufweisen und keine aktive Therapie benötigen. Sie wurden charakterisiert als Karzinome mit einem Tumolvolumen $<0,5$ ml und einem Gleason Score ≤ 6 in den Präparaten der radikalen Prostatektomie [10]. Folglich wurde ein Modell zur Vorhersage dieser Tumore basierend auf der PSA-Density ($<0,15$ ng/mL), dem Gleason Score (≤ 6), der Anzahl der positiven Biopsiezylinder (≤ 2)



Univ. Prof. Dr. Herbert Augustin, FEBU

und deren Tumorausmaß ($\leq 50\%$) generiert [10]. An Hand dieser Kriterien konnte Bastian in 91,6% ein organbegrenztet Tumorstadium korrekt vorhersagen [11]. Ein weiteres mittlerweile weit verbreitetes 3-stufiges Stratifizierungsmodell basierend auf dem PSA-Wert, dem klinischen Stadium und dem Biopsie Gleason Score wurde 1998 von D'Amico publiziert [12].

Die meisten der gängigen AS Konzepte, wie z.B. das PRIAS Projekt (Prostate Cancer Research International Active Surveillance) (<https://www.prias-project.org/>), die aktuellen AWMF S3 Leitlinien oder auch die Studie der Qualitätspartnerschaft Urologie (http://www.quapu.at/studien_as.php), haben die zuvor genannten Modelle adaptiert und schlagen folgende Einschlusskriterien vor: PSA ≤ 10 ng/mL, klinisches Stadium $\leq T2a$, Biopsie Gleason Score ≤ 6 , Karzinom in ≤ 2 Zylindern und eine maximale Tumorausdehnung $\leq 50\%$ pro Stanze [13, 14]. Es gibt aber durchaus Institutionen, die zusätzliche klinische Parameter (z.B. PSA-Density) einbeziehen oder im Gegenteil weniger stringent (z.B. PSA ≤ 15 ng/ml oder Gleason Score 3+4) sind [15,16].

Durchaus interessant sind nun die pathologischen Ergebnisse von Patienten, die den AS-Kriterien genügen und einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden. Dabei fanden sich in 33-45% ungünstige pathologische Charakteristika wie ein Gleason Score ≥ 7 oder ein Stadium $\geq pT3$ [17]. Bei der Analyse 5

Hauptthema: Prostatakarzinom

prospektiver AS-Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien wurde ein Gleason Score upgrade bei 28%, ein organüberschreitendes Wachstum bei 21% und eine Samenblaseninvasion bei immerhin 11% der Patienten gefunden [18]. Ähnliche Resultate fanden sich in einer retrospektiven Analyse mit 16 unterschiedlichen AS-Definitionen [19]. Hier zeigten bis zu 33,5% der Präparate ungünstige Tumorcharakteristika.

Es steht außer Zweifel, dass die Qualität der Initial-Biopsie sowohl im Hinblick auf die technische Durchführung als auch der pathologischen Befundung von zentraler Bedeutung ist. So wurde unter anderem zur Verbesserung der zuvor genannten Ergebnisse die Beurteilung der Präparate durch eine zentrale Referenzpathologie vorgeschlagen, um eine erhöhte Korrelation zwischen dem Biopsie- und dem radikalen Prostatektomiepräparat zu erlangen [20]. Andere Autoren fordern eine unmittelbare Re-Biopsie zur Bestätigung, da bis zu ein Drittel der Patienten ein Undergrading aufweisen können [21]. Aber auch die Ergebnisse der Re-Biopsie können je nach angewandter Methode variieren. So zeigte eine Analyse, dass bei transperinealer Technik in 41-85% und bei 12-fach transrektaler Biopsie in 8-22% abhängig von den gewählten AS Kriterien ein klinisch signifikanter Tumor detektiert werden konnte [22].

Klinische Ergebnisse und Implikationen

Das Ziel der AS ist es, Männer mit einem PC niedrigen Progressionsrisikos von einer Intervention und deren möglichen nachteiligen Folgen auszunehmen, oder zumindest den Zeitpunkt bis zum Beginn einer aktiven Therapie zu postponieren. Somit ist es aber auch essentiell, entsprechende zuverlässige Trigger, die den Abbruch der AS festlegen, zu definieren, um das rechtzeitige Einleiten einer kurativen Therapie durchführen zu können.

Die Wahrscheinlichkeit, an einem PC zu versterben, korreliert sehr eng mit der Höhe des Gleason Scores [23]. Aus diesem Grunde stellt die Progression des Gleason Scores in der Rebiopsie einen der Eckpfeiler für den Abbruch der AS dar. Ebenso werden von den meisten Serien und Guidelines eine Zunahme der Anzahl der positiven Zylinder sowie der Tumorausdehnung pro Zylinder als Trigger für den Wechsel auf eine aktive Therapie erachtet [13-15,24-26].

Wie bei den Einschlusskriterien unter-

scheiden sich sowohl der Zeitpunkt als auch der Umfang der einzelnen Kontrolluntersuchungen. Zum Beispiel empfehlen die Protokolle des PRIAS-Projektes Re-Biopsien nach 1, 4 und 7 Jahren, jene der Johns Hopkins Gruppe jährlich und schlussendlich die S3 Guidelines nach einem halben Jahr, in den folgenden 3 Jahren im 12-18 monatigen Intervall und daraufhin im 3-jährigen Abstand [13-15].

Einen weiteren oft angewandten Trigger der Progression stellt die PSA doubling time (PSA-DT) unter 3 Jahren dar, welche durch 3 oder 6 monatliche Kontrollen bestimmt wird [13,14,26]. Nichts desto trotz wird von manchen Institutionen dieses Kriterium in Frage gestellt bzw. nicht angewandt, da kein signifikanter Zusammenhang mit dem Ausmaß der Progression in der Re-Biopsie hergestellt werden konnte [15,27].

Über den Daumen gepeilt kann davon ausgegangen werden, dass AS von ungefähr 20% der Patienten nach 2 Jahren verlassen wird. So beschreibt z.B. das PRIAS-Projekt ein active treatment-free survival (ATFS) von 77% nach 2 Jahren [13]. Die Johns Hopkins Gruppe berichtet von einem ATFS von 81, 59 und 41% nach 2, 5 bzw. 10 Jahren [15]. Ein Pionier der AS, Klotz, erhob für dieselben Zeiträume eine ATFS von 84, 72 sowie 62% [26]. In dieser Analyse betrug das Gesamtüberleben nach einem medianen Follow-up von 6,8 Jahren 79% und das geschätzte nach 10 Jahren tumor-spezifische Überleben 97,2%. Schlussendlich berichtete Soloway von einem ATFS von 86% nach einem mittleren Follow-up von 44 Monaten [24].

Um das Risiko einer potentiell durch AS verzögerten aktiven Therapie abschätzen zu können, sind die klinischen Ergebnisse im Falle eines Abbruchs der AS von besonderem Interesse. Wurden Männer nach einer medianen Zeit von 1,3 Jahren unter AS einer radikalen Prostatektomie (RP) zugeführt, fanden sich in 81% organbegrenzte PC [28]. Hierbei wurden die Gleason Scores ≤ 6 , 3+4, 4+3 und 8 bei 47,3, 38,3, 12,6, sowie 1,8% der Tumore diagnostiziert. In einer Analyse von Dall'Era konnte kein Unterschied der klinischen Ergebnisse zwischen Patienten, die unmittelbar nach der Diagnose sowie erst nach 18 Monaten einer RP zugeführt wurden, erhoben werden [29]. Eine ähnliche Analyse nach einem 2,6 Jahre dauernden AS-Intervall konnte ebenso keinen Unterschied bei der Rate der Gleason Scores >6 , der Anzahl der nicht organbegrenzten Stadien und der biochemischen

Rezidivraten feststellen [30].

Um das Manko der kurzen Beobachtungszeiträume in den vorliegenden Studien auszugleichen, wurde ein statistisches Modell zur Abschätzung längerer Zeiträume generiert. Dabei zeigte sich, dass 2,8% der Patienten unter AS und 1,6% der Männer mit unmittelbar nach Diagnose erfolgter RP innerhalb von 20 Jahren an einem PC versterben [31]. Bei dieser Berechnung zeigte sich, dass die Lebenserwartung durch eine unmittelbar durchgeführte RP um 1,8 Monate erhöht werden konnte und, dass das mittlere therapiefreie Intervall für die AS Gruppe 6,4 Jahre betrug.

Psychologische Aspekte

Etliche Männer sind jahrelang über erhöhte oder undulierende PSA-Werte besorgt, und manchmal erfolgen mehrfache Biopsieserien bis zur Diagnose eines PC. Des Weiteren kennt fast jeder PC-Patient Verwandte oder Bekannte, die an einem Karzinom erkrankt sind; und in der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle wird irgendeine Form der Therapie durchgeführt. Bereits im Hinblick auf diese Aspekte wird offensichtlich, dass für manche Patienten ein Abwarten nach der Diagnose einer als potentiell tödlich empfundenen Krebserkrankung schwer verständlich erscheint. Ebenso kann die Angst, eine kurative Therapie durch AS zu verpassen, eine seelische Belastung darstellen. Eine Analyse der Lebensqualität im Rahmen des PRIAS-Projektes zeigte jedoch durchaus gute Ergebnisse für die Domänen Angst und Stress, Patienten mit einer neurotischen Persönlichkeit waren hingegen stärker beeinträchtigt [32]. Eine weitere Analyse bei einer kleinen Kohorte von 103 Patienten zeigte, dass das Fehlen einer Partnerin und eine eingeschränkte kognitive Funktion mit einer eingeschränkten Lebensqualität assoziiert waren [33]. Einen anderen Ansatz wählte die Arbeitsgruppe um Hayes. Diese berechneten die sogenannten qualitätskorrigierten Lebensjahre (quality adjusted life year (QALY)) für AS und verschiedene aktive Therapieformen [8]. Hierbei stellt QALY ein Maß für die Beurteilung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit dar. Ein QALY von 1 entspricht einem Jahr in voller Gesundheit, wohingegen Einschränkungen der Lebensqualität die Werte vermindern. Hayes fand nun in seiner Modellrechnung die höchsten QALYs für AS (11,1), gefolgt von Brachytherapie (10,6), IMRT (10,5) und RP (10,2).



Das erste,
von der EMA zugelassene
Arzneimittel zur Behandlung
der Induratio Penis Plastica

XIAPEX[®]
collagenase clostridium histolyticum
Let's get things straight

Fachkurzinformation: Xiapex 0,9 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,9 mg mikrobielle Collagenase* (*Eine Mischung von zwei Collagenase-Enzymen, die gemeinsam exprimiert und mittels anaerober Fermentation eines phänotypisch gewählten Stammes von *Clostridium histolyticum* gewonnen werden). Liste der sonstigen Bestandteile: Injiziertes Natrium pro Gelenk bei der Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur: Metakarpophalangeal (MP)-Gelenk: 0,9 mg, proximale Interphalangeal (PIP)-Gelenke: 0,7 mg; Injiziertes Natrium pro Plaque bei der Behandlung der Peyronie Krankheit: 0,9 mg. Pulver: Sucrose, Trometamol, Salzsäure 2,4% (zur pH-Einstellung). Lösungsmittel: Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Xiapex wird angewendet bei: der Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei erwachsenen Patienten mit einem tastbaren Strang; der Behandlung erwachsener Männer mit Peyronie-Krankheit, bei denen zu Therapiebeginn eine tastbare Plaque und Penisverkrümmung von mindestens 30 Grad vorliegen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Behandlung von Peyronie Plaques, welche die Harnröhre des Penis mit einbeziehen, aufgrund des potenziellen Risikos für diese Struktur. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems – Enzyme. ATC-Code: M09AB02. Inhaber der Zulassung: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE 112 76 Stockholm, Schweden. Rezept- und apothekenpflichtig. Z.Nr.: EU/1/11/671/001. Stand der Information: Jänner 2016.

Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Hauptthema: Prostatakarzinom

Die Compliance der Patienten ist essentiell, um einen möglichen Tumorprogress rechtzeitig erkennen zu können. Im Rahmen des PRIAS-Projektes zeigte Bokhorst eine Abnahme der Bereitschaft zur Re-Biopsie trotz ansteigender PSA Werte [34].

Innovationen

Ein kritischer Punkt der AS ist die Genauigkeit der Tumorcharakterisierung. Diesbezüglich wurden einige Marker intensiv evaluiert. Berg konnte mittels Immunhistochemie der Biopsien zeigen, dass nach 2 Jahren ERG positive Patienten mit 58,6%, verglichen zu ERG negativen Patienten mit 21,7% ein signifikant höheres Progressionsrisiko aufwiesen [35]. Lin analysierte PCA3 und TMPRSS2: ERG aus dem Harn [36]. Beide Marker waren signifikant mit dem Tumorgrad und -volumen assoziiert. Im Hinblick auf den PCA3-Wert weist die aktuelle Literatur aber inkonstante Ergebnisse auf. So zeigte Tosoian in einer Kohorte von 294 Patienten der Johns Hopkins Universität, dass der PCA3-Score nicht mit einer Progression der Re-Biopsie assoziiert war [37]. Hingegen konnte von Tosoian in einer weiteren Analyse eine signifikante Korrelation des PHI (prostate health index) mit high-grade Tumoren in den Re-Biopsien gefunden werden [38].

In den letzten Jahren erlebte gerade die Magnetresonanztomographie (MRT) für das Staging als auch für die Detektion des PC durch die Einführung der multiparametrischen (mp) Bildauswertung eine lebhaftere Entwicklung. So konnte die Vorhersagegenauigkeit durch Etablierung der dynamischen Kontrastverstärkung (DCE) und der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) deutlich erhöht werden. In einer Kohorte von 133 Patienten evaluierte Turkbey die Genauigkeit eines mp 3T MRT zur Identifikation von möglichen AS Kandidaten [39]. Hierbei zeigte das mpMRT eine Sensitivität von 93%, einen positiven prädiktiven Wert von 57% und eine Vorhersagegenauigkeit von immerhin 92% verglichen zu den Epstein-Kriterien mit 64, 45 und 88% [39]. Des Weiteren zeigen jüngere Arbeiten, dass durch MRT gestützte Biopsie-Techniken bei geringerer Anzahl an Biopsien zumindest gleiche, wenn nicht höhere PC-Detektionsraten erreicht werden können [40]. Weitere Eigenschaften der MRT-Biopsie könnten insbesondere für die Selektion zur AS einen wertvollen Stellenwert erlangen. So scheinen die MRT-Biopsien den Anteil signifikanter PC zu erhöhen

und die Gleason-Scores im Prostatektomiepräparat besser vorher zu sagen [41,42].

Ausblick

Im Hinblick auf eine hohe Anzahl an Männern, die unbeeinträchtigt von einem PC ein hohes Alter erleben, fällt der AS eine wichtige Rolle bei der Therapie des PC zu. Essentiell für eine AS sind eine sorgfältige Selektion und Compliance. Ein wesentlicher Aspekt zur Attraktivierung der AS mag insbesondere eine Verminderung, wenn nicht gar das Aussetzen der bislang zeitlich festgelegten Re-Biopsien sein. Zukünftig könnte insbesondere das mpMRT diesem Anspruch Rechnung tragen.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Herbert Augustin, FEBU
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Graz
Auenbruggerplatz 5/6
8036 Graz, Austria

References

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016; 66(1):7-30.
- [2] Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(14):1050-8.
- [3] Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1954;68(2): 603-16.
- [4] Lifetime Risk (Percent) of Being Diagnosed with Cancer by Site and Race/Ethnicity: Males, 18 SEER Areas, 2008-2010 (Table 1.16). ; 2013. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/topic_lifetime_risk_diagnosis.pdf.
- [5] Lifetime Risk (Percent) of Dying from Cancer by Site and Race/Ethnicity: Males, Total US, 2008-2010 (Table 1.19); 2013. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/topic_lifetime_risk_death.pdf.
- [6] (WHO) WHO. Life expectancy: Life expectancy - Data by country 2014. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.688?lang=en>.
- [7] Schostak M, Baumunk D, Jagota A, Klopff C, Winter A, Schafers S, et al. Time trends in prostate cancer surgery: data from an Internet-based multicentre database. *BJU international*. 2012;109(3): 355-9.
- [8] Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Stewart ST, et al. Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2010;304(21):2373-80.
- [9] Taylor S, Margolick J, Abughosh Z, Goldenberg SL, Lange D, Bowie WR, et al. Ciprofloxacin resistance in the faecal carriage of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *BJU international*. 2013;111(6):946-53.
- [10] Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor

extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1994;271(5):368-74.

- [11] Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*. 2004; 101(9):2001-5.
- [12] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1998;280(11):969-74.
- [13] Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *European urology*. 2013;63(4):597-603.
- [14] AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom 2014. Available from: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_OL_La ngversion_Konsultation2014.pdf.
- [15] Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2185-90.
- [16] van As NJ, Norman AR, Thomas K, Khoo VS, Thompson A, Huddart RA, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *European urology*. 2008;54(6):1297-305.
- [17] Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, Stattin P. Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer. *The Journal of urology*. 2014;191(2):350-7.
- [18] Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2009;181(4):1628-33; discussion 33-4.
- [19] Palisaar JR, Noldus J, Loppenberg B, von Bodman C, Sommerer F, Eggert T. Comprehensive report on prostate cancer misclassification by 16 currently used low-risk and active surveillance criteria. *BJU international*. 2012;110(6 Pt B):E172-81.
- [20] Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S. Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review. *Urology*. 2011;77(2):407-11.
- [21] Motamedinia P, RiChard JL, McKiernan JM, DeCastro GJ, Benson MC. Role of immediate confirmatory prostate biopsy to ensure accurate eligibility for active surveillance. *Urology*. 2012;80(5):1070-4.
- [22] Barzell WE, Melamed MR, Cathcart P, Moore CM, Ahmed HU, Emberton M. Identifying candidates for active surveillance: an evaluation of the repeat biopsy strategy for men with favorable risk prostate cancer. *The Journal of urology*. 2012;188(3):762-7.
- [23] Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1998;280(11):975-80.
- [24] Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *European urology*. 2010;58(6):831-5.

- [25] Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *The Journal of urology*. 2011;185(2):477-82.
- [26] Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(1):126-31.
- [27] Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2810-6.
- [28] Bul M, Zhu X, Rannikko A, Staerman F, Valdagni R, Pickles T, et al. Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *European urology*. 2012;62(2):195-200.
- [29] Dall'Era MA, Cowan JE, Simko J, Shinohara K, Davies B, Konety BR, et al. Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. *BJU international*. 2011;107(8):1232-7.
- [30] van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, Aus G, Pihl CG, Wolters T, et al. Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer*. 2010;116(5):1281-90.
- [31] Xia J, Trock BJ, Cooperberg MR, Gulati R, Zeliadt SB, Gore JL, et al. Prostate cancer mortality following active surveillance versus immediate radical prostatectomy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(19):5471-8.
- [32] van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Wolters T, Schroder FH, Bangma CH, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer*. 2009;115(17):3868-78.
- [33] Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, Villani D, Magnani T, Marengi C, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate cancer during active surveillance. *European urology*. 2013;64(1):30-6.
- [34] Bokhorst LP, Alberts AR, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, et al. Compliance Rates with the Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) Protocol and Disease Re-classification in Noncompliers. *European urology*. 2015;68(5):814-21.
- [35] Berg KD, Vainer B, Thomsen FB, Røder MA, Gerds TA, Toft BG, et al. ERG protein expression in diagnostic specimens is associated with increased risk of progression during active surveillance for prostate cancer. *European urology*. 2014;66(5):851-60.
- [36] Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(9):2442-50.
- [37] Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, Landis P, Elliot DJ, Epstein JI, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *The Journal of urology*. 2010;183(2):534-8.
- [38] Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, Isharwal S, Landis P, Elliot DJ, et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2012;188(4):1131-6.
- [39] Turkbey B, Mani H, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? *Radiology*. 2013;268(1):144-52.
- [40] Quentin M, Blondin D, Arsov C, Schimmöller L, Hiester A, Godehardt E, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naïve men with elevated prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 2014;192(5):1374-9.
- [41] Arsov C, Becker N, Rabenalt R, Hiester A, Quentin M, Dietzel F, et al. The use of targeted MR-guided prostate biopsy reduces the risk of Gleason upgrading on radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(11):2061-8.
- [42] Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *The Journal of urology*. 2014;192(1):67-74.

Technik und Wertigkeit der Strahlentherapie beim Prostatakarzinom

K.S. Kapp

Die perkutane Radiotherapie (externe Radio- oder Teletherapie) ist nach derzeitiger Datenlage eine primäre Therapieoption, sowohl beim lokal begrenzten Karzinom sämtlicher Risikogruppen als auch beim lokal fortgeschrittenen Karzinom – wobei die Kombination von perkutaner Radiotherapie (RT) mit hormonablativer Therapie beim lokal begrenzten Karzinom mit hohem Risikoprofil und beim lokal fortgeschrittenen Karzinom einer alleinigen RT in Bezug auf tumorspezifisches und Gesamtüberleben überlegen ist.

Der Stellenwert einer zusätzlichen Radiotherapie der regionären Lymphabflusswege ist weder für das lokal begrenzte, noch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom geklärt, sodass in der Folge nur auf Techniken eingegangen wird, die sich auf die Kontrolle des Primärtumors beziehen.

Die moderne Ära der Strahlentherapie begann mit der Verfügbarkeit von CT-Schnittbildern als Planungsgrundlage, der Entwicklung 3-D fähiger Planungssoftware und Weiterentwicklungen in der Linearbeschleunigertechnologie durch Einsatz beweglicher computergesteuerter Kollimatoren (MLC: Multileaf Collimators). Dadurch wurde es erstmals

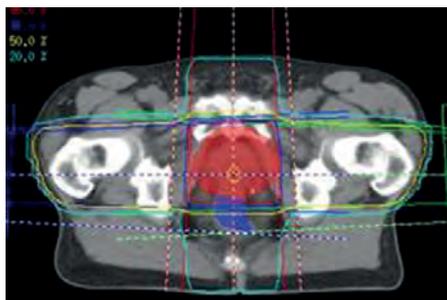


Abb. 1: 3-D Conformale RT (CFRT) über 3 Felder

möglich, das „Target“ 3-dimensional und conformal zu erfassen (3-D Conformale RT oder CFRT) und benachbarte Organe/Strukturen gezielter zu schonen. Das zu bestrahlende Volumen (Prostata +/- Samenblasen oder Samenblasenbasis) wird auf den Planungs-CT Schnittbildern delineiert (CTV: Clinical Target Volume) und mit einem Saum („Margin“) versehen, um auch bei Lageänderungen des Targets, bedingt durch Veränderungen in Blasen- u/o Rektumfüllung über eine 7-8 wöchige Therapiedauer, die vorgeschriebene Dosis volumengerecht zu applizieren. Der dem CTV zugefügte „Margin“ definiert das Planungszielvolumen (PTV), also jenes Volumen, das mit der Höchstdosis belastet wird. Dieses schwankt, in Abhängigkeit vom Prostatavolumen und ob Samenblasen oder Teile hiervon in das CTV inkludiert werden, beträchtlich und damit auch der bestrahlte Volumenanteil unmittelbar benachbarter gesunder Gewebe (OAR: Organs At Risk für mögliche radiogene Spätetfekte).

Die CFRT (Abb. 1) steht seit 20 Jahren nahezu jeder Orts zur Verfügung und gilt als „Standard“. Sie diente auch als Basis für prospektiv randomisierte Dosis-Eskalationsstudien, die herkömmliche Gesamtdosen (GD) mit höheren GD unter Beibehaltung einer konventionellen Fraktionierung (1,8-2,0 Gy pro Sitzung) verglichen [1-3]. Alle Studien, ob mit oder ohne begleitende hormonablativer Therapie, zeigten eine signifikante Reduktion biochemischer Rezidive mit $GD \geq 74 \leq 80$ Gy, die jedoch von höherer gastrointestinaler und urogenitaler Toxizität begleitet war. Bis heute gilt die Dosiseskalation von ≥ 74 bis 80 Gy in der perkutanen RT als Standard.

Eine Weiterentwicklung der CFRT stellt



Univ. Prof. Dr. Karin S. Kapp

die Einführung der intensitätsmodulierten RT (IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy) in den frühen 2000er Jahren dar, die eine Modulation der Dosis durch dynamische Veränderung des Photonenstrahls ermöglicht. Die IMRT kann über statische Felder erfolgen (Abb. 2), oder in einer Weiterentwicklung dynamisch volumetrisch (VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy). Ein wesentlicher Unterschied liegt in der schnelleren Strahlapplikationszeit bei der VMAT-Technik, wodurch sich das Risiko intrafraktioneller Lageänderung des Targets verringert. Sowohl IMRT als auch VMAT beruhen auf inversen Planungsalgorithmen. Im Unterschied zur CFRT werden nicht nur das CTV delineiert, sondern sämtliche OAR's, wobei für letztere „dose constraints“ gesetzt werden. Bei der Planung werden Einstrahlwinkel so berechnet, dass die vorgegebenen „dose constraints“ nicht überschritten werden. Dies ermöglicht eine Dosiseskalation im Target bei geringerem Risiko für Spätnebenwirkungen im Vergleich zur dosis-eskalierten CFRT, wie rezent in einer

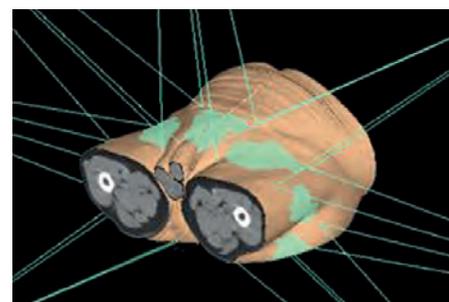


Abb. 2: IMRT über 7 statische Felder

prospektiv randomisierten Studie [4] und bereits zuvor in retrospektiven Kohorten [5] belegt werden konnte. Trotz des hohen planerischen Aufwandes wird die IMRT/VMAT in vielen radioonkologischen Zentren heute als „moderner Standard“ angesehen.

Die rezenteste Weiterentwicklung in der Radioonkologie ist die bildgeführte RT (IGRT: Image Guided Radiotherapy), die es ermöglicht, die Lage des CTV vor jeder Strahlapplikation zu überprüfen, wobei als Referenz die Position des CTV im Planungs-CT herangezogen wird. Etwaige Lageabweichungen können unmittelbar durch Verschiebung der Behandlungscouch in allen Raumrichtungen korrigiert werden. Dies kann durch ein Cone-Beam-CT gewährleistet werden, das im Linear-Beschleuniger integriert

die Bildgebung (Abb. 3a) hierfür bereitstellt oder durch Implantation röntgendichter Marker („Fiducials“) in die Prostata, die als Referenz zur Lagekorrektur mittels kv-Bildgebung dienen (Abb. 3b). Ebenso Verwendung finden elektromagnetische „Fiducials“, die ein Monitoring der Lage des CTV ermöglichen. Dies wird durch ein externes Panel bewerkstelligt und ermöglicht auch die Korrektur intrafraktioneller Abweichungen bei VMAT-Techniken. In einer Analyse von Lageveränderungen nach elektromagnetischer Markerimplantation bei 2.839 Bestrahlungssitzungen (Fraktionen) bei 64 Patienten war bei 57% der Fraktionen eine Couchkorrektur nötig [6].

Auch wenn die derzeitigen S-3 Leitlinien die IMRT/VMAT als modernen Standard noch nicht beinhalten, haben diese Techniken weltweit die CFRT nahezu vollständig abgelöst.

Nur durch eine exakte Delineation des CTV und dem Einsatz von IGRT ist es möglich, die „Margins“ um das CTV zu verringern. Auf Grund des benötigten großen „field-of-view“ beim Planungs-CT, das eine Berechnung der Strahlabsorption im Gewebe erlaubt, ist eine Bildqualität analog zum diagnostischen CT, nicht möglich. Um dies zu kompensieren, werden MR-Schnittbilder der Prostata mit dem Planungs-CT fusioniert und das CTV darauf basierend delineiert. Der Workflow von der Markerimplantation bis zur Planerstellung ist in Abb. 4 dargestellt.

Abschließend soll nicht unerwähnt bleiben, dass zwar die Daten prospektiver Dosisescalationsstudien eine signifikante Verbesserung der biochemischen Rezidivfreiheit und lokalen Kontrolle belegen, nicht jedoch des Gesamtüberlebens, was aufgrund der Fallzahlen auch

nicht erwartet werden kann. Eine rezente retrospektive Analyse von 42.481 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom ergab für jene, die eine perkutane Radiotherapie $\geq 75,6$ Gy erhielten und der intermediate und high-risk Gruppe angehörten, ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben; nicht jedoch für Patienten mit low-risk features [7]. Der fehlende Benefit für letztere Gruppe wurde bereits von Anderen berichtet.

Nicht neu, aber rezent wieder viel diskutiert, ist das Konzept der hypofraktionierten RT mit Fraktionsdosen >2 Gy. Die Rationale hierfür beruht auf der radiobiologischen Annahme, dass die alpha/beta Ratio (jene Dosis bei der alpha und beta gleichen Anteil an der Zellabtötung haben, die sich für Normalgewebe und Tumorgewebe zellspezifisch unterscheidet) für das Prostatakarzinom deutlich niedriger anzusetzen ist und jene von Rektum und Blase unterschreitet. Trifft dies zu, lässt sich die therapeutische Ratio durch verbesserte Tumorkontrolle ohne Erhöhung radiogen induzierter Spätfolgen maximieren und dies bei verkürzter Gesamtbehandlungsdauer.

Zur Hypofraktionierung werden seit 30 Jahren Studien – auch Vergleichsstudien – mit unterschiedlichen Einschlusskriterien (Tumorstadien, Vor- und Begleittherapien, Fraktions-/Gesamtdosen, RT-Techniken verschiedenen alpha/beta-Annahmen, bzw. nichtspezifizierter alpha/beta-Ratio) und Fragestellungen publiziert. Die Fallzahlen variieren beträchtlich, die Nachbeobachtungszeiten sind in der Mehrzahl unzureichend und die Konklusionen beinhalten Überlegenheit, Unterlegenheit, Äquivalenz bzw. Feasibility. Die Exploration der Hypofraktionierung mit modernen RT-Standards ist zweifellos von höchstem radioonkologischem Interesse, bedarf jedoch eines Studiendesigns, das die Überlegenheit oder Gleichwertigkeit für klar definierte Risikogruppen mit entsprechendem langem Follow-up klärt. Patientenkomfort, ökonomische und „because we can do it“ Kriterien sollten nicht als Rationale für den klinischen Einsatz dienen.

Protonen statt Photonen? Seit Jahrzehnten wurde die Protonentherapie aufgrund ihres physikalischen Vorteils, benachbarte Organe besser schonen zu können, beim Prostatakarzinom bevorzugt eingesetzt. Bis dato gibt es keine Studien, die eine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Photonentherapie belegen. Dies hat dazu geführt, dass diverse wissenschaftliche Gesellschaften, darunter die Amerikanische Gesellschaft



Abb. 3a: Bildgebung am Beschleuniger

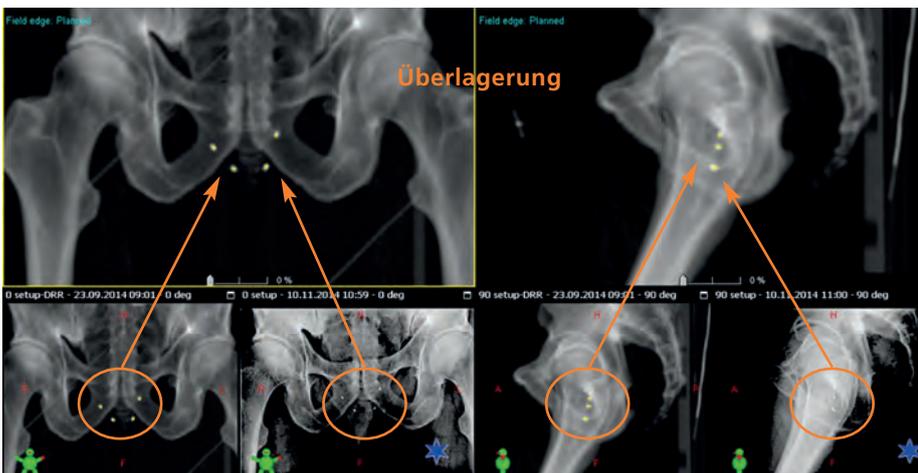


Abb. 3b: Markerimplantation zur Lagekorrektur

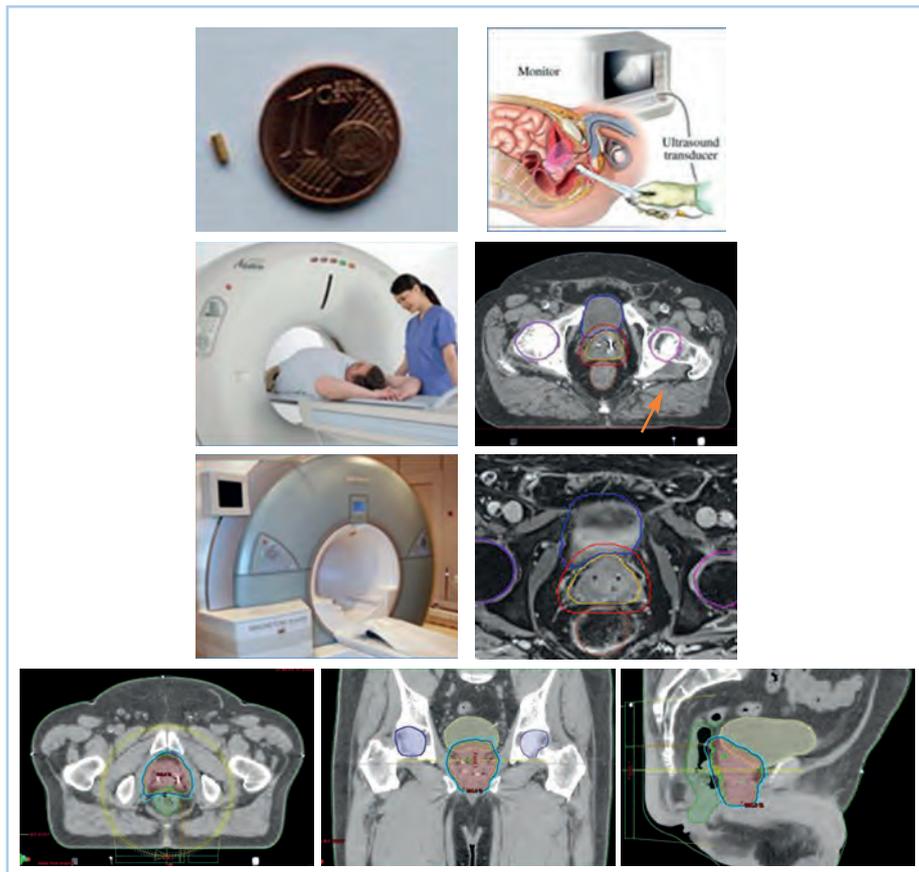


Abb. 4: Workflow von der Markerimplantation mittels Ultraschall, Planungs-CT, CT und MR Fusion mit Delineation des CTV (mit Margin für PTV) und der OAR's bis zur Planerstellung mittels VMAT-Technik. Siehe die kompakte Dosisverteilung und der geringe „Margin“ um das CTV – nur mit IGRT möglich.

für Radioonkologie, das Prostatakarzinom nicht mehr als Indikation zur Protonentherapie ansehen. Mitursache hierfür war zweifellos der Bericht einer Krankenversicherungsgesellschaft in den USA, die medial über erhöhte spitalpflichtige Toxizität bei Prostatakarzinompatienten nach Protonentherapie berichtete und Zahlungsleistungen hierfür einstellte.

Alternativ zur perkutanen RT kann bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und niedrigem Risikoprofil eine Brachytherapie mit niedriger Dosisrate (LDR-Brachytherapie) als Primärtherapie angeboten werden. Die radioaktiven „Seeds“ werden unter Narkose ultraschallgezielt in die Prostata implantiert und verbleiben dort. Die Brachytherapie mit hoher Dosisrate (HDR-Brachytherapie) in Kombination mit perkutaner RT ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Karzinom mit mittlerem und hohem Risikoprofil – wobei hier der Stellenwert einer Kombination mit hormonablativer Therapie nicht geklärt ist. Die alleinige HDR-Brachytherapie bei low-risk Patienten ist kontrollierten Studien vorbehalten.

Insgesamt ist die Datenlage für die perkutane RT aufgrund ihres bevorzugten Einsatzes signifikant größer als für die Brachytherapie, obwohl die Gleichwertigkeit für klar definierte Subgruppen belegt ist.

Im Rahmen von Tumorboards werden heute sämtliche Therapieoptionen beim primär diagnostizierten Prostatakarzinom unter Berücksichtigung des Stadiums, des Risikoprofils, der Co-Morbiditäten, des Alters und der Lebenserwartung gemeinsam besprochen und eine entsprechende Therapieempfehlung abgegeben. Letztlich trifft der über die Vorteile und Nachteile durch die jeweilige Fachdisziplin gut aufgeklärte Patient die Entscheidung zwischen Operation oder konservativer Therapie. Kann ein chirurgisches Vorgehen nicht angeboten werden, ist die Radiotherapie die einzige kurative Alternative.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Karin S. Kapp
 Universitätsklinik für Strahlentherapie-
 Radioonkologie
 Medizinische Universität Graz
 Comprehensive Cancer Center Graz
 Auenbruggerplatz 32
 8036 Graz

Literatur

[1] D.P. Dearnaley, M.R. Sydes, J.D. Graham, E.G. Aird, D. Bottomley, R.A. Cowan, R. A. Huddart, C.C. Jose, J. H.L. Matthews, J. Millar, A. R. Moore, R. C. Morgan, J. M. Russell, C. D. Scrase, R. J. Stephens, I. Syndikus, M. KB Parmar on behalf of the RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 475-87.

[2] A.L. Zietman, K. Bae, J.D. Slater, W.U. Shipley, J.A. Efstathiou, J.J. Coen, D.A. Bush, M. Lunt, D.Y. Spiegel, R. Skowronski, B.R. Jaboala and C.J. Rossi. Randomized Trial Comparing Conventional-Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results From Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *JCO* March 1, 2010 Vol. 28 No. 7 1106-1111.

[3] V. Beckendorf, St. Guerif, E. Le Prise, J-M. Cosset, A. Bougnoux, B. Chauvet, N. Salem, O. Chapet, S. Bourdain, J-M. Bachaud, P. Maingon, J-M. Hannoun-Levi, L. Malissard, J-M. Simon, P. Pommier, M. Hay, B. Dubray, J-L. Lagrange, E. Luporsi and P. Bey. 70 Gy versus 80 Gy in localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, Vol. 80, No.44, 1056-1063.

[4] G.A. Viani, B.S. Viana, J.E.C. Martin, B.T. Rossi, G. Zuliani and E.J. Stefano. Intensity-Modulated Radiotherapy Reduces Toxicity With Similar Biochemical Control Compared With 3-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Cancer* 2016, Month 00, 1-7.

[5] J. Sveistrup, P.M. af Rosenschold, J.O. Deasy, J.H. Oh, T. Pommer, P.M. Petersen, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol*, 2014, Vol 9, p. 4.

[6] H.M. Sandler, P-Y. Liu, R.L. Dunn, D.C. Khan, S.E. Tropper, M.G. Sanda and C.A. Mantz. Reduction in Patient-reported Acute Morbidity in Prostate Cancer Patients Treated With 81-Gy Intensity-modulated Radiotherapy Using Reduced Planning Target Volume Margins and Electromagnetic Tracking: Assessing the Impact of Margin Reduction Study. *Urology* 2010, 75: 1004-1008.

[7] A. Kalbasi, J. Li, A. T. Berman, S. Swisher-McClure, M. Saldone, R. G. Uzzo, D. S. Small, N. Mitra, J. E. Bekelman. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncology* October 2015 Vol. 1, No. 7, 897-906.

Stellenwert der radikalen Prostatektomie beim primär metastasierten Prostatakarzinom

M. Horetzky, K.D. Sievert, S. Hruby

Einleitung

Bei mehr als der Hälfte, der an einem metastasierten Prostatakarzinom (mPCA) erkrankten Patienten, kommt es zu einem lokalen Progress der Erkrankung mit erheblichen Komplikationen des Harntraktes [1].

Ebenfalls begünstigt das Vorhandensein des Primärtumors durch das Prinzip des „tumor self-seeding“ das Auftreten neuer Metastasen [2].

Abkürzungsverzeichnis:

mPCA:	Metastasiertes Prostatakarzinom
EAU:	European Association of Urology
ADT:	Androgendeprivations-therapie
PCa:	Prostatakarzinom
RPE:	Radikale Prostatektomie
CTC:	Circulating tumor cell
SEER:	Surveillance Epidemiology and End Results
BT:	Brachytherapie
NSR:	No surgery or radiation therapy
MCR:	Munich Cancer Registry
bNED:	No biochemical evidence of disease
CRP:	Zytoreduktive radikale Prostatektomie
CSS:	Cancer specific survival
XRT:	Externe Strahlentherapie

In der Therapie des de novo diagnostizierten mPCA beläuft sich der EAU-leitliniengerechte primäre Therapiestandard zurzeit auf eine Androgendeprivation (ADT) in eventueller Kombination mit einer Chemotherapie nach Docetaxel-Schema [3] [4].

In diesem Krankheitsstadium hat die zytoreduktive Tumor Chirurgie beim Prostatakarzinom (PCa) noch keine Implementierung gefunden, doch in Anbetracht bereits erfolgter wissenschaftlicher Arbeiten gewinnt die radikale Prostatektomie (RPE) nun auch beim metastasierten Krankheitsbild immer mehr an Stellenwert – wenn auch nur als individuelle Therapieoption.

Die Vermeidung sekundärer Komplikationen bei lokalem Progress und die daraus resultierende Steigerung der Lebensqualität, eine Verbesserung der Wirkung systemischer Therapien und schließlich die Erhöhung des tumorspezifischen Überlebens, sind der Ansatz der lokalen Intervention beim mPCA.

Bei anderen metastasierten Tumorentitäten wie Mamma- [5], Ovarial- [6], Kolon- [7] oder Nierenkarzinomen zeigte die Entfernung des Primärtumors bereits ein verstärktes Ansprechen der Erkrankung auf systemische Therapien [8] sowie eine Verbesserung in der tumorspezifischen Überlebensrate. Dies in einem Ausmaß, dass bereits teilweise eine Verankerung in den Guidelines stattgefunden hat.

In der lokalen Therapie des mPCA ist die Datenlage bezüglich zytoreduktiver Operationen zur Senkung der Tumorlast und den daraus resultierenden Nutzen noch dürftig. Grund hierfür ist die Zurückhaltung gegenüber einer RPE beim mPCA infolge der generellen Unheilbarkeit der Erkrankung, sowie den bekann-

ten möglichen Komplikationen der operativen Lokalthherapie, welche zu einer Reduktion der Lebensqualität führen können.

Prinzip der Tumorlastsenkung und Verminderung des „tumor self-seeding“

Das Vorhandensein und das Ausmaß verbleibender PCa-Zellen in der Prostata-loge nach lokaler oder systemischer Therapie tragen erwiesenermaßen zum Tumorprogress bei und bestimmen somit in negativer Weise das tumorspezifische Überleben [9] [10]. Dass im Umkehrschluss die Senkung der Tumorlast durch eine RPE bei bereits erfolgter Metastasierung einen Nutzen hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens oder zumindest in der Reduktion sekundärer Komplikationen bei Krankheitsprogress bewirkt, ist zur Zeit Inhalt einiger laufender Arbeiten wie zum Beispiel der ProMPT oder der g-RAMPP-Studie (T. Steuber et al., Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, <https://www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/studien/studienuebersicht/>)

PCa-Zellen proliferieren mit sehr langsamer Geschwindigkeit und weisen eine langsame Zellmauserung auf. Das resultiert in einer hohen Überlebensrate disseminierter PCa-Zellen [11]. „Self-seeding“ wird durch aggressive, zirkulierende Tumorzellen vermittelt (CTC), die zwischen dem Primärtumor und den Metastasen vermitteln. CTCs kehren von den Metastasen, die sie hervorgerufen haben, in den Primärtumor zurück und wachsen in ihm weiter, um eventuell erneut zu streuen. „Self-seeding“ beschleunigt hierbei das Tumorstadium, die Angiogenese sowie die Stromarekrutierung [12].

Hauptthema: Prostatakarzinom

Das ist im Verständnis der zytoreduktiven Therapie beim PCa wichtig, da die Verminderung des Potentials zum „self-seeding“ einer der Ansatzpunkte der operativen Intervention beim mPCa darstellt.

Es ist nun plausibel, dass durch eine Entfernung des Primärtumors inklusive Lymphknoten – sofern mit einer guten Lebensqualität vereinbar – und der daraus resultierenden Reduktion der Gesamtumorlast diese pathologischen Vorgänge reduziert werden [13]. Eine mögliche Streuung von einer Metastase zur nächsten kann hierdurch selbstverständlich nicht verhindert werden.

Die phylogenetische Karte androgendeprivierter Tumorzellen mPCas in **Abb. 1** verdeutlicht die Entstehung und Disseminierung von PCa-Zellen innerhalb des Körpers.

Die roten und hellgrünen Subklone (multiple, einander konkurrierende Tumorzellen desselben Primärtumors) sind in allen Metastasen vorhanden und weisen eine lineare Ausbreitung von der Prostata auf die Samenbläschen und von dort zu den verbleibenden Metastasen auf. Die übrigen inter-site (standortübergreifenden) Subklone legen sogar ein komplexeres Verbreitungsmuster vor, welches eine Verästelung der Zelllinien aufweist; jede mit der Fähigkeit des „metastasis-to-metastasis seedings“. Hieraus leitet sich ab, dass somit eine Metastasierung nicht immer direkt vom Primärtumor ausgehen muss.

Benefit einer Zytoreduktion durch RPE und Vorbeugung von Komplikationen bei lokalem Progress

Da bekannt ist, dass spätestens bei Eintreten der Kastrationsresistenz mehr als die Hälfte aller Patienten ohne lokaler Behandlung des Primärtumors, aufgrund einer lokalen Progression, an signifikanten Komplikationen des Harntraktes leiden werden, kann die Lokaltherapie darüber hinaus späteren lokalen Komplikationen, wie Blasenauslassobstruktionen, Kompression der Ureteren, schweren Hämaturien, Blasen tamponaden und Anämien vorbeugen. Zwar können diese Umstände jeweils durch chirurgische Interventionen behoben oder zumindest verbessert werden, doch bringen diese Eingriffe erneut erhöhte Risiken wie Inkontinenz, Harnverhalt, Koagelretentionen und Verabreichung von Fremdblut mit sich [1] [14] [15].

Maßgebende Arbeiten

Culp et al.

2013 hat Stephen Culp mit Hilfe einer großen bevölkerungsbezogenen amerikanischen Datenbank (SEER; Surveillance Epidemiology and End Results) das Überleben von Männern mit mPCa und konservativer RPE oder Brachytherapie (BT) im Vergleich zu Patienten ohne erfolgreiche Lokaltherapie erhoben. Seine Ergebnisse

weisen einen signifikanten Unterschied auf – die 5-Jahres-Überlebensrate und das krankheitsspezifische Überleben in Patienten welche einer Lokaltherapie unterzogen wurden, waren signifikant höher als die von Patienten die weder eine RPE noch eine BT erhielten.

Eingeschlossen waren Männer mit einem PCa-Stadium IV (M1a-c) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Basierend auf Ergebnissen aus Lokaltherapie (RP oder BT) gegenüber einer Therapie ohne Chirurgie oder Strahlentherapie (no surgery or radiation therapy, NSR) wurde das Gesamtüberleben und die tumorspezifische Mortalität evaluiert.

Von 8.185 Patienten erhielten 7.811 NSR, während 245 Männer einer RPE und 129 einer BT unterzogen wurden. Die 5-Jahres-Überlebensrate und das errechnete krankheitsspezifische Überleben waren signifikant höher in Patienten mit RPE (67,4% bzw. 75,8%) oder BT (52,6% bzw. 61,3%) verglichen mit NSR-Patienten (22,5% bzw. 48,7%) ($p < 0,001$). Die Durchführung einer RPE oder BT waren jeweils mit einem erniedrigten tumorspezifischen Überleben assoziiert ($p < 0,001$); **Abb. 2** [16].

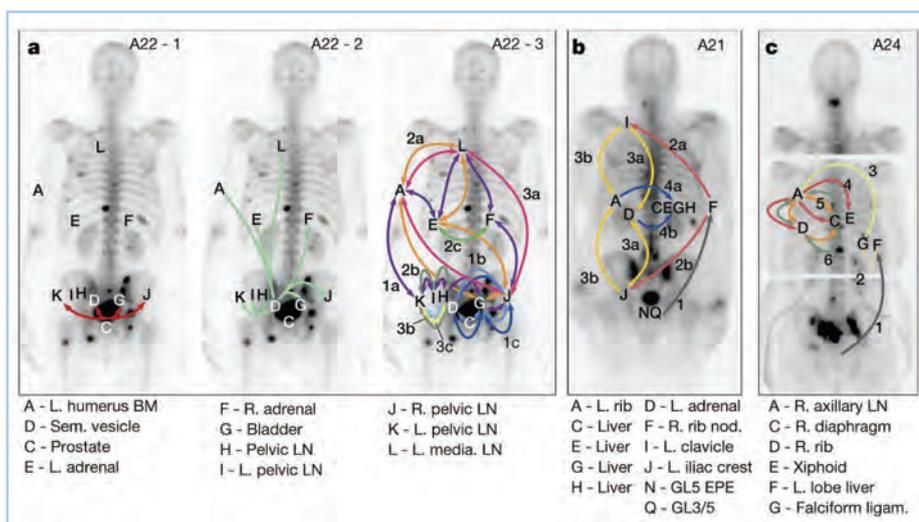
Gratzke et al.

In seinem Review zeigte Christian Gratzke 2014, dass die Datenlage bezüglich einer radikalen Prostatektomie in Patienten mit Lymphknotenbefall (N1) sowie in einer M1-Situation einen Überlebensvorteil aufweist.

Daten aus dem Munich Cancer Registry (MCR) konnten die 2013 erhobenen Untersuchungsergebnisse von Stephen Culp aus der SEER-Datenbank reproduzieren. Zwischen 1998 und 2010 wurden 1.538 Patienten mit einem bereits metastasierten PCa im Einzugsgebiet des MCR neu diagnostiziert (4,6 Mio. Einwohner). Während 1.464 (95%) der Patienten keiner RPE (RP-) unterzogen wurden, erhielten 74 (5%) eine RPE (RP+). Patienten in der RP+ Gruppe zeigten eine 55% 5-Jahres-Überlebensrate verglichen mit 21% 5-Jahres-Überlebensrate in der RP- Gruppe ($p < 0,01$); **Abb. 3** [17].

Heidenreich et al.

Im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie erforschte Axel Heidenreich kürzlich die Durchführbarkeit der RPE bei Patienten mit PCa mit geringem Skelettmastasenbefall (≤ 3 Herde in der Skelettszintigraphie), fehlendem viszeralem oder ausgedehntem Lymphknotenbefall so-



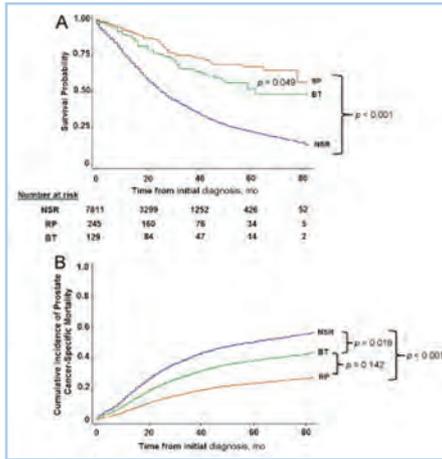


Abb. 2: **A: Gesamtüberleben und B: Zunehmende Inzidenz von PCa-spezifischer Mortalität in Patienten mit einem neu diagnostizierten mPCa basierend auf der erhaltenen Therapie.** Für die kumulative Inzidenz der tumorspezifischen Mortalität wurden die Analysen hinsichtlich Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Rasse, initialem PSA, Tumorgrad, TNM-Klassifizierung, Jahr der Diagnosestellung, Eintrag und Berücksichtigung konkurrierender Risiken nicht-PCa-assoziiert adaptiert. (NSR= Keine chirurgische oder Strahlentherapie; RP= Radikale Prostatektomie; BT= Brachytherapie) [16]

wie einem PSA-Abfall <1,0ng/ml nach neoadjuvanter Androgendeprivation (Gruppe 1, n = 23). Als Kontrollgruppe dienten 38 Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom die lediglich eine ADT ohne RPE erhielten (Gruppe 2).

Analysiert wurden resultierende postoperative Komplikationen, die anschließende Zeit zur Kastrationsresistenz sowie das symptomfreie, krebspezifische und Gesamtüberleben.

Die mediane Zeit zur Kastrationsresistenz betrug 40 und 29 Monate in Gruppe 1 respektive 2 (p=0,04). Männer in Gruppe 1 erfuhren ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (38,6 vs. 26,5 Monate, p<0,032) und tumorspezifische Überlebensraten (95,6% vs. 84,2%, p= 0,043), wobei die Gesamtüberlebenszeit innerhalb der beiden Gruppen ähnlich war; Abb. 4 [18].

Dieser Studie ist trotz der geringen Fallzahl und der starken Einschlusskriterien zu entnehmen, dass die zytoreduktive RPE das Risiko eines Lokalrezidivs und lokaler Komplikationen bei gleichbleibender Lebenserwartung signifikant senkt.

In einer sich zurzeit in Vorbereitung zur Publikation befindlichen Arbeit wird wei-

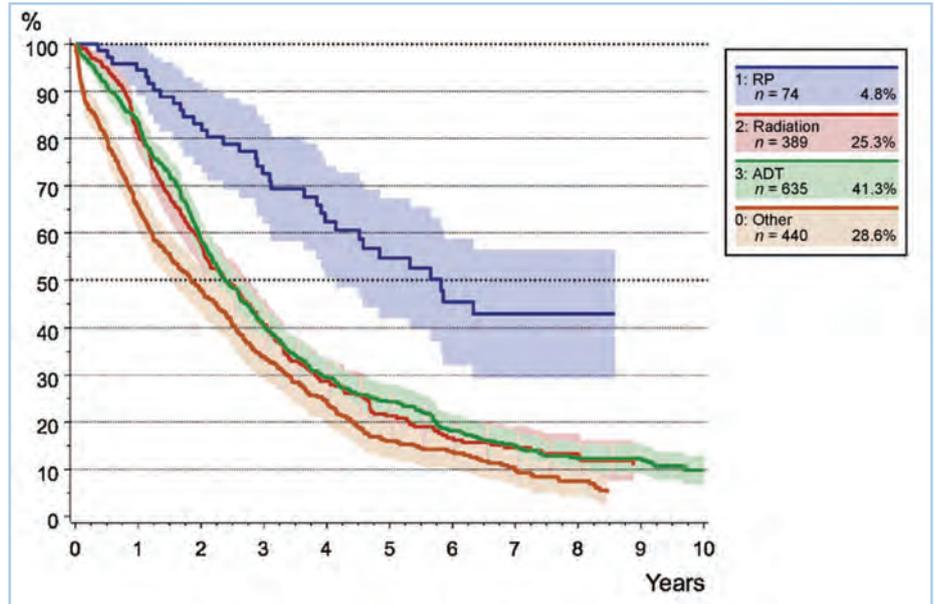


Abb. 3: **Überlebensrate in mPCa-Patienten (ADT= Androgendeprivationstherapie, RPE= extraperitoneale radikale Prostatektomie, XRT= Externe Strahlentherapie) [17]**

ters, erneut aus dem Tumorregister München, deutlich, dass Patienten, die trotz vorliegender Lymphknotenmetastasen einer RPE unterzogen wurden, gegenüber Patienten bei denen aufgrund positiver Lymphknoten die Prostatektomie nicht durchgeführt wurde einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen [Vortrag: „Rolle der Chirurgie beim mPCa“, Prof. Stief, LMU München; 3iPathways Dialog, Prien am Chiemsee, 22. und 23. April 2016].

Zusammenfassung

Trotz der noch bescheidenen Datenlage hinsichtlich des naheliegenden Benefits einer operativen Intervention beim mPCa, weisen vorliegende Studien sehr wohl auf einen Überlebensvorteil und eine Reduktion sekundärer Komplikationen durch Risikoreduktion eines Lo-

kalprogresses nach erfolgter RPE hin. Dem Tumor wird schließlich eine wichtige Grundlage der Metastasenbildung genommen und ein lokales Fortschreiten, mit den einhergehenden Komplikationen, wird minimiert. Zwar sollten diese Daten nicht als Begründung herangezogen werden, jedes Primum radikal zu entfernen, doch zeichnet sich der zunehmende Stellenwert der lokalen Therapie beim mPCa bereits deutlich ab.

Da diese Therapieoption auch eine Übertherapie mit schwerwiegenden Nebenwirkungen darstellen kann und zurzeit noch als experimentell anzusehen ist, bedarf es stets einer individuellen Evaluation der Durchführbarkeit. Der Behandlungsschritt einer radikalen Prostatektomie beim metastasierten Prostatakarzinom sollte zum gegenwärtigen Zeitpunkt daher ausschließlich im Kontext einer Studie angewendet werden.

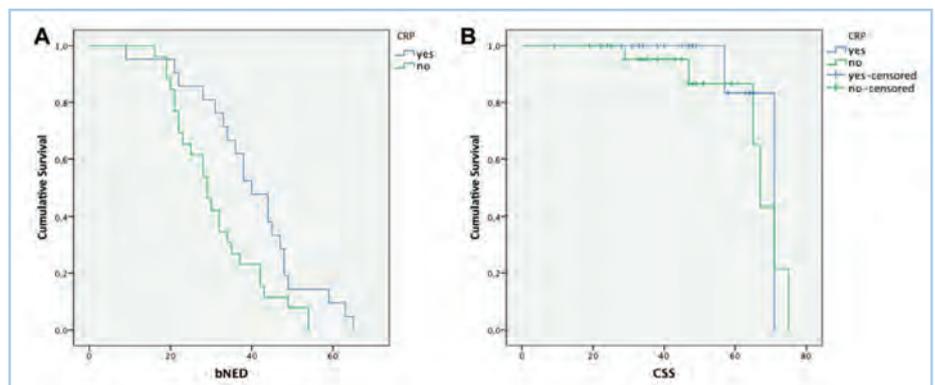


Abb. 4: **A: Zeit zur Kastrationsresistenz in Patienten mit vs. Patienten ohne zytoreduktiver radikaler Prostatektomie (CRP). B: medianes tumorspezifisches Überleben (CSS). bNED, keine biochemische Evidenz der Erkrankung [18]**

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. Stephan Hruby
Univ. Klinik für Urologie und Andrologie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Müllner Hauptstraße 48
5020 Salzburg

Literaturverzeichnis

- [1] Won AC et al., „Primary treatment for prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer,” *BJU Int*, Nr. 112, p. E250, 2013.
- [2] Gundem G et al., „The Evolutionary History of Lethal Metastatic Prostate Cancer,” *Nature*, Nr. 520, pp. 353-357, 2015.
- [3] Mottet N et al., „Guidelines on Prostate Cancer,” *European Association of Urology*, 2014.
- [4] Heidenreich A et al., „EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013,” *Eur Urol*, Nr. 65, p. 124, 2014.
- [5] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, „Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials,” *Lancet*, Nr. 352, 1998.

- [6] Bristow RE et al., „Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a metaanalysis,” *J Clin Oncol*, Bd. 20, pp. 1248-1259, 2002.
- [7] Glehen O et al., „Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia,” *Lancet Oncol*, Nr. 5, pp. 219-228, 2004.
- [8] Mickisch GH et al., „Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial,” *Lancet*, Nr. 358, pp. 966-970, 2001.
- [9] Crook JM et al., „Twenty-four-month post-radiation prostate biopsies are strongly predictive of 7-year disease-free survival,” *Cancer*, Nr. 115, pp. 673-679, 2009.
- [10] Tzelepi V et al., „Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment,” *J Clin Oncol*, Nr. 29, pp. 2574-2581, 2011.
- [11] Berges RR et al., „Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer,” *Clin cancer Res*, Nr. 1, pp. 473-480, 1995.
- [12] Shao YH et al., „Cancer-specific survival after metastasis following primary radical prostatectomy compared with radiation therapy in prostate cancer

patients: results of a population-based, propensity score matched analysis,” *Eur Urol*, Nr. 65, pp. 693-700, 2014.

- [13] Swanson G et al., „Metastatic prostate cancer - does treatment of the primary tumor matter?,” *J Urol*, Nr. 176, pp. 1292-1298, 2006.
- [14] Aus G et al., „Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with non-curative intent,” *J Urol*, Nr. 154, p. 466, 1995.
- [15] Crain DS et al., „Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer,” *J Urol*, Nr. 171, p. 668, 2004.
- [16] Culp S et al., „Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definite Treatment of the Primary Tumor? A SEER-Based Study,” *Eur Urol*, Nr. 65, pp. 1058-1066, 2014.
- [17] Gratzke C et al., „Role of Radical Prostatectomy in Metastatic Prostate Cancer: Data from the Munich Cancer Registry,” *Eur Urol*, Nr. 66, pp. 599-603, 2014.
- [18] Heidenreich A et al., „Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and low Volume Skeletal Metastases: Results of a Feasibility and Case-Control Study,” *J Urol*, Nr. 193, pp. 832-838, 2015.

Grundlagen der Kastrationsresistenz des Prostatakarzinoms

H. Klocker

Androgenhormonablation

Androgenhormonablation ist der Goldstandard zur Behandlung von Prostatakarzinompatienten mit Tumorprogression nach einer Ersttherapie durch radikale Prostatektomie oder Bestrahlung, sowie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, Hormon-naiven Tumoren. Durch LHRH-(Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) Agonisten oder Antagonisten wird die Biosynthese von Testosteron inhibiert, um den Testosteronspiegel im Serum auf Kastrationsniveau unter 50 pg/ml zu drücken. Das bei LHRH-Agonisten auftretende „Flare-up“ wird meist durch zusätzliche, zeit-

lich begrenzte Gabe von Bicalutamid abgefangen. Der überwiegende Teil der Tumorzellen ist androgenabhängig und überlebt den plötzlichen Entzug der Androgene nicht. Die Tumorzellen sterben durch Aktivierung des Zelltodprogramms (Apoptose), Serum-PSA fällt und der Tumor geht in Remission. Die Tumorkontrolle durch Androgenentzug ist jedoch zeitlich begrenzt und reicht von wenigen Wochen bis zu einigen Jahren. Im Durchschnitt nach 2-3 Jahren beginnt das PSA wieder zu steigen, die Krebszellen sind gegen Androgenentzug resistent geworden und der Tumor setzt Wachstum und Progression bei Serumtestosteron im Kastrationsniveau als



Univ. Prof. Mag. Dr. Helmut Klocker

zunehmender Kastrationsresistenter Tumor fort.

Weltweit wurden in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen, um die molekularen Mechanismen der Resistenz gegenüber Androgenablation zu verstehen. Es konnten mehrere Wege zum Therapieversagen etabliert werden, in deren Zentrum der Androgenrezeptor (AR) steht, jenes Protein, das die Wirkung der androgenen Hormone vermittelt. Dabei hat sich das Bild verfestigt,

das den AR als Masterdirigenten des Tumorgeschehens beim Prostatakarzinom sieht, der eine ganz zentrale Stellung in der Tumorprogression und in der Therapieresistenzentwicklung einnimmt.

Androgenrezeptor

Der Androgenrezeptor ist ein Protein mit 920 Aminosäuren und gehört zur Familie der Hormon-aktivierten nukleären Rezeptoren. Durch Androgene – in der Prostata ist dies in erster Linie Dihydrotestosteron (DHT) – die an seine Hormonbindungsstelle andocken, wird er aktiviert, wandert vom Zytoplasma der Zelle in den Zellkern und übt dort die Funktion eines Transkriptionsfaktors aus. Nach mehreren Schritten, die für die vollständige Aktivierung notwendig sind, bindet er an spezifische DNA-Erkennungsstellen im Chromatin, an sogenannte „Androgen-Responsive Elemente“ (AREs), und reguliert in Kooperation mit weiteren Transkriptionsfaktoren und Modulatoren die Transkription von Genen. Je nach zellulärem Kontext wurden einige 100 bis über 1.000 Gene als direkte Targetgene des Androgenrezeptors identifiziert. Das bekannteste und best-charakterisierte davon ist das PSA (Prostata spezifisches Antigen), das durch Androgene wie T (Testosteron) oder DHT über einen aktivierten AR um ein Vielfaches hochreguliert wird. Die überwiegende Zahl von Targetgenen wird positiv (hoch) reguliert, es gibt aber auch Beispiele für negative (herunter) Regulation.

Durch Androgenentzug (Androgendeprivationstherapie, ADT) wird die Aktivierung des AR unterbunden. Denselben Effekt erzielen auch Antiandrogene, wie Bicalutamid (Casodex®) oder Enzalutamid (Xtandi®), ein Antiandrogen der neuen Generation, die ebenfalls an den AR binden, diesen aber in eine Konformation zwingen, die keine Transkriptionsfaktoraktivität besitzt. Resistenzbildung ist mit einer Reaktivierung der Androgenrezeptorfunktion trotz sehr niedrigem Androgenspiegel verbunden. Die Tumorzellen lernen, ihren AR trotz fehlender Hormonstimulation und in einigen Fällen sogar in Gegenwart von Antiandrogenen, zu aktivieren. Damit sind sie in der Lage, unter ADT Bedingungen entsprechende Stimulation für Zellwachstum, Überleben, Tumorzellbewegung und Invasion für die Tumorprogression zu generieren. Sobald diese Fähigkeit ausgebildet ist, können die Tumorzellen unter einer ADT weiter proliferieren, es kommt zu einem Wiederanstieg des Serum-PSA und zu weiterer Progression. Man spricht dann von einem Kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC). Es ist bis heute nicht vollständig geklärt, ob es sich bei der Resistenzbildung um eine schrittweise Adaptation der Tumorzellen handelt, oder um eine klonale Selektion von Zellen, die bereits zu Beginn der Therapie vorhanden sind. Wahrscheinlich kommen beide Mechanismen zum Tragen.

AR Protein Hochregulation

Um den Mangel an androgenen Hormonen unter ADT auszugleichen, verstär-

ken die Tumorzellen die Produktion an AR, der Proteinspiegel kann dabei um ein Mehrfaches ansteigen. Die molekulare Basis dafür ist in ca. 1/3 der Tumoren eine Amplifikation des AR codierenden Gens auf dem X-Chromosom. In anderen Fällen ist es der verminderte Abbau durch längere Proteinhalbwertszeit, eine verstärkte Synthese durch Stabilisierung der AR mRNA oder eine effizientere Produktion des AR-Proteins (Translation). Alle Möglichkeiten resultieren letztendlich in einer höheren AR-Dichte in den Tumorzellen, die es erlaubt, auch mit geringen Hormonkonzentrationen eine ausreichende AR-Aktivierung aufrechtzuerhalten.

Promiskuitive AR-Aktivierung durch Mutationen

An die Hormonbindungsstelle des AR binden die androgenen Steroidhormone DHT und T mit der höchsten Affinität, andere Steroidhormone wie Progesterone, Glucokortikoide oder Östrogene haben eine geringe Affinität und können den Rezeptor daher unter physiologischen Bedingungen nicht aktivieren. Durch Mutationen der Androgenbindungsstelle im AR kann die Affinität für nicht-androgene Hormone erhöht werden; damit entstehen Rezeptoren, die auf ein breiteres Hormonspektrum ansprechen, promiskuitive Rezeptoren. In frühen Tumorstadien sind Androgenrezeptormutationen sehr selten, erst durch die ADT steigt der Anteil auf 10-30% in CRPC Tumoren an.

Tab. 1: Kastrationsresistenzmechanismen

	Mechanismus	Molekulare Grundlagen
1	AR Protein Hochregulation	Amplifikation des AR Gens, erhöhte Stabilität von AR Protein und AR mRNA; Effizientere AR Translation
2	Promiskuitive ARs	AR-Mutationen vor allem in der Hormonbindungsdomäne; Aktivierung durch nicht-androgene Steroidhormone, Androgenmetaboliten und Antiandrogene
3	Intratumorale Androgensynthese	Hochregulation von Enzymen des Androgensyntheseweges in den Tumoren; Umwandlung von weniger aktiven in hochaktive Androgene; de-novo Hormonsynthese
4	Netzwerkaktivierung	Hyperaktivierung von Wachstumsfaktor- und Zytokin-Signalwegen; Sensitivierung der AR-Aktivierung
5	Helferproteine	Überexpression von Koaktivatoren und/oder Herunterregulation von Korepressoren; hyperaktiver AR Transkriptionsfaktorkomplex
6	AR-Ersatz	Umschaltung auf andere Signalwege als Stimulatoren für Wachstum, Überleben und Invasion; Wachstumsfaktorsignalwege, Zelltodinhhibitoren; (proto)Onkogene; Tumorsuppressorgenausschaltung

Hauptthema: Prostatakarzinom

Abb. 1:

Der Androgenrezeptor steht im Zentrum der verschiedenen molekularen Mechanismen der Kastrationsresistenz

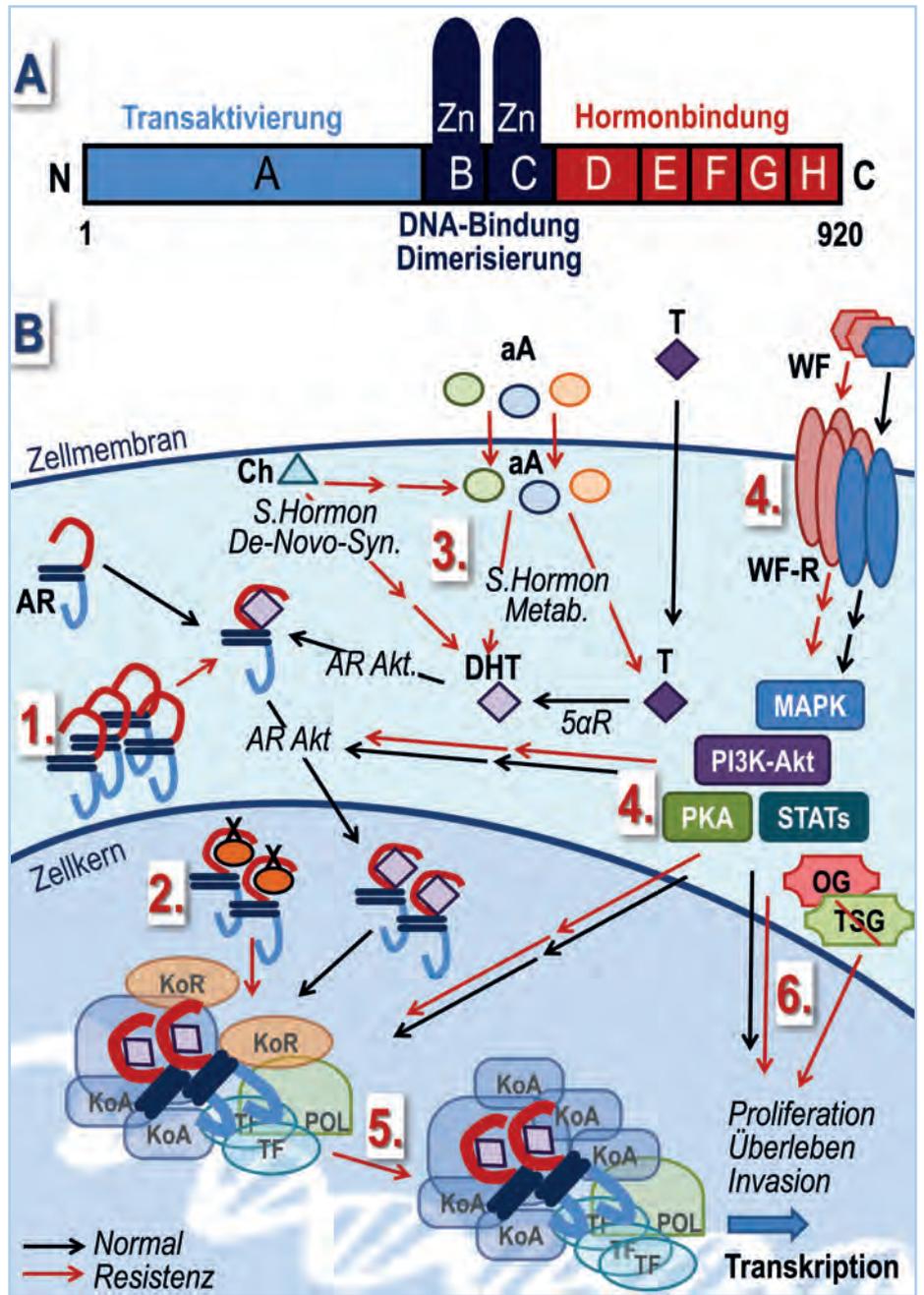
A: Der Androgenrezeptor (AR), ein Mitglied der Familie der nukleären ligandenaktivierten Rezeptoren mit 920 Aminosäuren, wird von einem Gen kodiert, das auf dem langen Arm des X Chromosoms lokalisiert ist. Das Gen ist in 8 kodierende Exons (A-H) strukturiert.

Exon A kodiert für die große Transaktivierungsdomäne, die die Hauptrolle bei der Interaktion mit den Proteinen des Transkriptionskomplexes übernimmt. Die Exone B und C kodieren je ein Zinkfingerelement, die zusammen die DNA Bindungsdomäne formen.

Neben der Interaktion mit den DNA Bindungsmotiven (AREs) im Chromatin ist diese Domäne auch für die AR Dimerisierung verantwortlich. Die Exone D-H kodieren für die Hormonbindungsdomäne, die darüber hinaus auch Erkennungsmotive für den Import des AR in den Zellkern enthält.

B: Durch Bindung von DHT an die Hormonbindungsstelle wird die Aktivierung des AR initiiert. Im Zuge dessen kommt es zu Änderungen der 3-dimensionalen Struktur, zu Proteinmodifikationen, Transport in den Zellkern und Dimerisierung. Die Interaktion des aktivierten AR mit AREs im Chromatin führt zur Rekrutierung von Hilfsproteinen und Transkriptionsfaktoren, zur Formierung eines Transkriptionskomplexes und zur Ankerbelung der Transkription der Androgenregulierten Gene. Unter dem Selektionsdruck einer ADT werden die Tumorzellen resistent wenn sie in der Lage sind ihre AR Signalkaskade zu reaktivieren. Die molekularen Mechanismen der AR Reaktivierung lassen sich in 6 Wege gliedern, die in der Tabelle 1 zusammengefasst sind (1-6.).

Abkürzungen: 5αR, 5-alpha Reduktase; aA, adrenale Androgene; AR, Androgenrezeptor; AR-Akt., AR-Aktivierung; ARE, Androgenresponsives Element, DNA Erkennungsmotiv; De-Novo-S, De-Novo-Synthese; DHT, Dihydrotestosteron; KoA, Koaktivatoren; KoR, Korepressoren; MAPK, Mitogen-aktivierte Proteinkinasen; Metab., Metabolismus; OG, Onkogene; PI3K-Akt, Akt Überlebenssignalweg; PKA, Proteinkinase A; POL, RNA Polymerase; S.Hormon, Steroidhormon; T, Testosteron; TF, Transkriptionsfaktoren; TSG, Tumorsuppressorgene; WF, Wachstumsfaktoren; WF-R Wachstumsfaktorrezeptoren; Zn, Zinkfingermotiv.



Das bekannteste Beispiel für eine promiskuitive AR-Mutation ist T878A (Austausch der Aminosäure Threonin gegen Alanin an der Position 878), die zuerst in der LNCaP-Tumorzelllinie und später in Tumorproben gefunden wurde. ARs mit dieser Mutation sprechen auch auf Östradiol, Progesteron und einige Androgenmetaboliten an. Darüber hinaus wirkt auch das früher verwendete Antiandrogen Hydroxyflutamid als Aktivator (Agonist) bei diesem mutierten Rezeptor. Neben dieser am häufigsten in Prostata-tumoren gefundenen Mutation, sind eine Reihe weiterer Mutationen in der Hormonbindungsregion des AR bekannt, die ebenfalls zu promiskuitiven Rezeptoren führen, die durch andere Steroidhormone und teilweise auch von Antiandro-

genen aktiviert werden können. Die Tatsache, dass es bei manchen Patienten zu einer Verbesserung kommt, wenn Antiandrogene abgesetzt werden (Antiandrogen Withdrawal Syndrom) wird mit AR-Mutationen erklärt, die Antiandrogene wie Agonisten binden. Für alle klinisch verwendeten Antiandrogene sind dafür Beispiele bekannt.

Intratumorale Androgensynthese

Nach Ausschaltung der testikulären Synthese von Androgenen verbleiben dem menschlichen Organismus noch die in der Nebenniere produzierten adrenalen Androgene, die dafür sorgen, dass

STILL EXPLORING



34,7
MONATE

GESAMTÜBERLEBEN¹

4,4 Monate signifikanter Überlebensvorteil¹
bei mCRPC** nach Versagen der Androgendeprivation

 **Zytiga[®]**
Zeit ist Leben^{*}

Our Commitment to Uro-Oncology

www.zytiga.at

¹ Johann S. De Bono et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1995-2000 | ** metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom | 1. Charles J Ryan 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. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7). Lancet Oncology 2015. Jan 16.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf ZYTIGA[®] zu melden.

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Fachkurzinformation siehe Seite 79

janssen  **Oncology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

der Androgenhormonspiegel auch durch ADT nicht auf Null fällt. Darüber hinaus können Tumore die Fähigkeit erlangen, selbst androgene Hormone zu synthetisieren, bzw. schwache Androgene aus der Nebenniere in stärker wirksame Androgene, vor allem DHT, umzuwandeln. Dies erlaubt es, trotz eines Serumspiegels unter Kastrationsniveau, intratumoral einen Androgenspiegel aufzubauen, der ausreicht, um den Androgen-Rezeptor zu aktivieren. Enzyme, die für die Steroidhormonsynthese notwendig sind, sind in benignem Prostatagewebe sehr niedrig exprimiert oder überhaupt nicht nachweisbar. Mehrere rezente Studien haben nachgewiesen, dass diese Enzyme unter dem Selektionsdruck einer ADT in manchen Tumoren hochreguliert werden.

Verstärkung des AR-Signalnetzwerks

Androgene Hormone sind zwar der Hauptschlüssel zur Aktivierung des Androgenrezeptors, ihre Wirkung wird jedoch zusätzlich durch Interaktion des AR mit anderen zellulären Regulatoren wie z.B. Proteinkinasen, moduliert. Insbesondere durch Interaktion mit Proteinkinasen-Signalwegen, die durch Wachstumshormone oder Zytokine gesteuert werden, kann damit die Wirkung von geringen Hormonkonzentrationen verstärkt werden. Unsere Gruppe konnte bereits vor 20 Jahren nachweisen, dass Wachstumsfaktoren wie Insulin-like-Growth-Factor I (IGFI) oder das Interleukin IL6 die Wirksamkeit von geringen Hormonkonzentrationen in der AR-Aktivierung vervielfachen können. Die Mechanismen für die verstärkte Signalnetzwerk-Aktivierung des AR, sind eine vermehrte parakrine und autokrine Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen sowie die Hyperaktivierung von damit gesteuerten Signalkaskaden. Solche Veränderungen lassen sich im Laufe der Resistenzbildung parallel zum Umbau des Androgen-Rezeptor-Signalwegs nachweisen. Letztendlich wird damit in den Tumorzellen die Abhängigkeit der AR-Aktivierung von hohen Hormonspiegeln unterlaufen.

Veränderung von AR-Helferproteinen

Als Transkriptionsfaktor steuert der aktivierte AR die Transkription von Targetgenen zusammen mit einer Vielzahl an Helferproteinen. Dazu gehören unter anderem Koaktivatoren, Korepressoren und allgemeine Transkriptionsfaktoren. Die abgestimmte Balance dieser Faktoren, die zusammen einen Transkriptionskomplex bilden, bestimmt letztendlich das Ausmaß, in dem ein Targetgen abgelesen wird. Durch Hochregulation von aktivierenden und Herunterregulation von inhibierenden Helferproteinen lässt sich die Aktivität des AR-Transkriptionsfaktorkomplexes weiter verstärken und dies wird auch tatsächlich in den Tumoren sowohl im Laufe der Tumorentstehung als auch im Laufe der Progression und Resistenzentwicklung realisiert. In zahlreichen Analysen wurde eine Hochregulation von Aktivatoren, zum Beispiel aus der Familie der Steroidrezeptor-Koaktivatoren nachgewiesen. Dieser Mechanismus sensitiviert die AR-Aktivierung und vermindert die Abhängigkeit von androgenen Hormonen.

AR-Ersatz

Allen bisher beschriebenen Mechanismen gemeinsam ist die Reaktivierung des AR als Grundlage der Resistenzentwicklung. Letztendlich gibt es aber auch einige (wenige) Tumore, die ganz auf AR-Aktivierung verzichten und stattdessen andere Stimulationswege für Wachstum und Therapieresistenz aktivieren. Ähnlich wie in neuroendokrinen differenzierten Prostatakarzinomen, die von vornherein keine Stimulation mit Androgenen benötigen und daher meist auch kein PSA produzieren, werden in diesen Tumoren Wachstumsfaktoren-Signalkaskaden, Proteine, die die Aktivierung von Zelltodprogrammen blockieren oder (proto)Onkogene anstatt des AR-Signalweges hyperaktiviert und generieren die Signale für Tumorwachstum und -ausbreitung.

Welchen Mechanismus ein individueller Tumor letztendlich einschlägt, um Kastrationsresistenz zu erlangen, ist derzeit

selten vorherzusagen. Es scheint so, dass einer der beschriebenen Mechanismen meist im Vordergrund steht, es ist jedoch davon auszugehen, dass wir es in der Regel mit einer Kombination der verschiedenen Möglichkeiten zu tun haben. Eine wichtige Fragestellung in der Resistenzforschung ist daher, ob es gelingt, Therapieresistenzmechanismen vorherzusagen und von vornherein Gegenmaßnahmen zu ergreifen, um die Wirksamkeit einer ADT möglichst lange aufrecht zu erhalten.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Mag. Helmut Klocker
Universitätsklinik für Urologie
Abteilung für Experimentelle Urologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck

Literatur:

- Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nature Reviews Cancer* 2015;15(12):701-711.
- Perner S, Cronauer MV, Schrader AJ, Klocker H, Culig Z, Baniahmad A. Adaptive responses of androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6(34):35542-35555.
- Katzenwadel A, Wolf P. Androgen deprivation of prostate cancer: Leading to a therapeutic dead end. *Cancer Letters* 2015;367(1):12-17.
- Penning TM. Mechanisms of drug resistance that target the androgen axis in castration resistant prostate cancer (CRPC). *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2015;153:105-113.
- Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *European Urology* 2015;67(3):470-479.
- Culig Z, Santer FR. Androgen receptor co-activators in the regulation of cellular events in prostate cancer. *World Journal of Urology* 2012;30(3):297-302.
- Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nature Clinical Practice Urology* 2009;6(2):76-85.
- Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, Ettinger SL, Gleave ME, Nelson CC. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Research* 2008;68(15):6407-6415.

Neue Therapieoptionen beim mCRPC

F.S. Krause

Neue Therapieoptionen haben die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in den letzten Jahren grundlegend geändert. Auf der Basis der klassischen Androgendeprivation geht man heute jedoch nicht mehr von einem hormonrefraktären, sondern einem kastrationsresistenten Status aus. Dieser ist nach den Leitlinien der DGU (S3) und der EAU definiert mit einem Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA), nachgewiesenen Metastasen in der Bildgebung, keine oder milde Symptomatik und einem ECOG-Performance Status von 0-1. Alle vier Kriterien müssen erfüllt sein, um mit einer folgenden, additiven Therapie zu beginnen. Folgende Therapeutika stehen in der Erstlinie hierbei zur Verfügung:

- „Targeted Hormone Therapy“ mit Abirateron und Enzalutamid
- Chemotherapie mit Doxetacel
- Radionuklidbehandlung mit Radium-223

Die Entscheidung, welche der genannten Optionen zum Einsatz kommen, muss für den Patienten nach Beratung durch den Urologen, eventuell unter Einbeziehung eines Tumorboards, individuell getroffen werden.

„Targeted Hormone Therapy“

Neue Substanzen der „Targeted Hormone Therapy“ greifen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom an der Androgenproduktion, dem -transport und an der -rezeptorbindung an. Neben den genannten zugelassenen Therapeutika Abirateron und Enzalutamid sind aktuell weitere Medikamente in der Austestung,

die zum einen die Androgensynthese hemmen (TOK-001, TAK-700, Ketokonazol) oder aber andererseits den Androgenrezeptor blockieren (ARN-509, TOK-001).

Abirateron (Zytiga®) hemmt das Enzym CYP-17 und wirkt irreversibel als steroidal Androgensynthesehemmer in den Produktionsstätten Nebennierenrinde, Hoden und als auch in den Tumorzellen.

Dosierung:

- 1x4 Tbl./d (= 1.000mg Tagesdosis), Einnahme 2h nach dem Essen und danach 1h kein Essen
- zusätzlich 2x5mg/d Prednison oder Prednisolon
- Androgendeprivation weiter

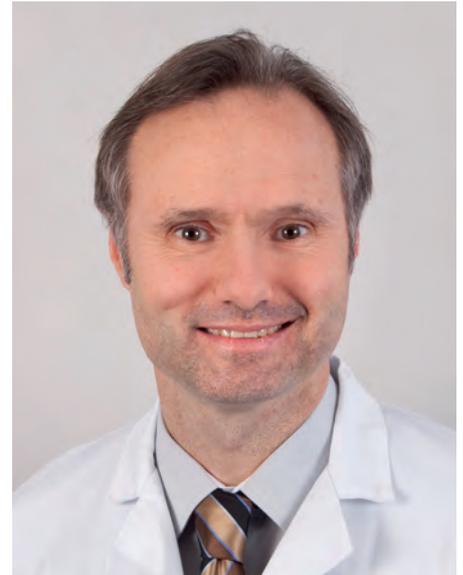
Häufigste Nebenwirkungen: Flüssigkeit in den Beinen oder Füßen, niedriger Blutkaliumspiegel, hoher Blutdruck, Harnwegsinfektion und Diarrhö.

Enzalutamid (MDV3100, Xtandi®) ist ein selektiver, hochpotenter Antagonist am Androgen-Rezeptor, der die Effekte der Androgene Testosteron und Dihydrotestosteron aufhebt. Es hat zudem einen Einfluss auf das „Signaling“ und hemmt die Translokation des Rezeptors zum Zellkern. Enzalutamid wird von CYP2C8 und CYP3A4 metabolisiert und hat eine lange Halbwertszeit von mehreren Tagen.

Dosierung:

- 1x4 Tbl./d (= 160mg Tagesdosis)
- Androgendeprivation weiter

Häufigste Nebenwirkungen: Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Durchfall, Müdigkeit, Ödeme, Hitzewallungen, Infektionen und Kopfschmerzen.



Prim. Univ. Prof. Dr. Frens Steffen Krause

Chemotherapie

Doxetacel (Taxotere®) ist ein halb-synthetisches Taxan-Derivat. Die zytostatische Wirkung von Docetaxel beruht auf seiner Bindung an den Mikrotubuli-Apparat, es kommt zur Stabilisierung der Mikrotubuli und zur Blockierung der Mitose der Zelle.

Dosierung:

- 75mg/m² i.v., 3-wöchentlich (6 Zyklen), oder eine niedrigere Dosis wöchentlich
- zusätzlich 2x5mg/d Prednison oder Prednisolon
- Androgendeprivation weiter

Häufigste Nebenwirkungen: Polyneuropathie, Fieber, Geschmacksstörungen, Mundschleimhaut- und Hautreaktionen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Nagelveränderungen, Appetitverlust, Blutbildveränderungen, Infektionen und Ödeme.

Cabazitaxel (Jevtana®), ein Taxan, ist als Zweitlinientherapie bei Versagen von Doxetacel beim metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinom zugelassen. Cabazitaxel zählt zu den Mikrotubuli-Inhibitoren und hemmt in der Zellteilungsphase die Ausbildung des Spindelapparats.

Dosierung:

- 25mg/m² i.v., 3-wöchentlich
- zusätzlich 2x5mg/d Prednison oder Prednisolon
- Androgendeprivation weiter

Häufigste Nebenwirkungen: Allergische Reaktionen, (febrile) Neutropenie, Throm-

Hauptthema: Prostatakarzinom

bozytopenie, Durchfall, Abdominal- und Rückenschmerzen, Ermüdung und Fieber.

Radionuklidbehandlung

Radium-223 (Xofigo®), ist ein Alpha-teilchen-emittierendes Radiopharmakon („Alphastrahler“), und für die Behandlung des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms zugelassen. Hauptindikation sind symptomatische Knochenmetastasen ohne vorhandene viszerale Filiae.

Dosierung:

- 50 kBq pro kg Körpergewicht i.v., 4-wöchentlich (6 Zyklen)
- Androgendeprivation weiter

Häufigste Nebenwirkungen: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Thrombozyto- und Neutropenie

Wahl der Therapie

a) Kastrationsrefraktär ohne Metastasen/Lokalrezidiv in der Bildgebung

Bei einem biochemischen Rezidiv (bestätigter PSA-Anstieg gem. der Leitlinie) erhält der Patient seine Androgen-deprivationstherapie weiter. Eine ausführliche Beratung mit enger Führung des Patienten ist empfehlenswert. Je nach PSA-Verlauf (Verdoppelungszeit) werden zusätzliche bildgebende Untersuchungen veranlasst.

b) Kastrationsrefraktär, asymptomatisch mit Metastasen/Lokalrezidiv in der Bildgebung

Nach individueller Beratung über die Therapieoptionen erfolgt eine Therapie mit entweder Abirateron, Enzalutamid oder Doxetaxel. Bei Patienten, die eine Therapie ablehnen, wird ein „watchful waiting“ angeboten. Zusätzlich soll bei

asymptomatischen Knochenfiliae eine zielgerichtete Therapie mit Denosumab (Xgeva®) und Zoledronsäure (Zometa®) eingeleitet werden.

c) Kastrationsrefraktär, symptomatisch mit Metastasen/Lokalrezidiv in der Bildgebung

Bei gutem Performance Status (ECOG 0-1) ist die Chemotherapie, bei weiterem Progress die Secondline-Chemotherapie, Methode der Wahl. Die Ausnahme sind symptomatische Knochenfiliae ohne Vorhandensein weiterer somatisch, viszeralen Metastasen mit einer Therapieempfehlung von Radium-223.

Bei schlechtem Performance Status ist dem Patienten ein best supportive care anzubieten.

Indikationen Therapiewechsel und Therapiealgorithmus

Ein Therapiewechsel sollte nicht ausschließlich aufgrund einer PSA-Progression durchgeführt werden. Hingegen ein klinischer Progress mit Nachweis zunehmender Metastasierung in der Bildgebung rechtfertigt einen Wechsel der Therapie.

Die Sequenz der Therapeutika ist nach heutigem Stand orientiert an den genannten, zugelassenen Optionen (s. Wahl der Therapie). Dabei sind die Symptome des Patienten und Vorhandensein sowie Lokalität der Metastasen die Basis der Entscheidung.

Zukünftige Therapieoptionen?

Folgende Substanzen und Therapieergänzungen zeigten unter Studienbedingun-

gen erfolgsversprechende Ergebnisse und könnten in Zukunft das Behandlungsspektrum des metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms erweitern:

- a) Oteronel, TAK-700 (CYP-17-Blockade) sowie ARN-509 (Blockade des AR) könnten alternativ als neuere antihormonelle Medikamente eingesetzt werden.
- b) Tasquinimod ist ein neues Quinoline-3-Carboxamide-Derivat mit antiangiogenetischer und antitumoraler Aktivität.
- c) Cabozantinib ist ein dualer Tyrosinkinase-Inhibitor gegen MET und VEGF-Rezeptor 2.
- d) OGX-011 ist ein Antisense-Oligonukleotid der zweiten Generation gegen die Bildung von Clusterin. Clusterin ist ein Zellprotein, welches beim CRPC hochreguliert und mit Progression und Chemoresistenz assoziiert ist.
- e) Therapieresistenzen: Unter Studienbedingungen zeigte die AR-V7 Splice-Variante bei Nachweis im Androgenrezeptor zirkulierender Tumorzellen eine schlechtere Wirksamkeit von Arbiateron und Enzalutamid im Vergleich zu Patienten ohne Variante.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ. Prof. Dr. Frens Steffen Krause
Klinik für Urologie und Andrologie
Kepler Universitätsklinikum GmbH
Krankenhausstraße 9
4020 Linz



Resistenz durchbrechen. Lebenszeit verlängern.

JEVTANA® für mCRPC Patienten mit Progress unter oder nach Docetaxel^{1,2}

- spürbare **Schmerzreduktion**^{2,3,4}
- Erhalt der **Lebensqualität**^{4,5}
- signifikant **längere Lebenszeit**^{1,2}


JEVTANA[®]
(cabazitaxel)

Referenzen: 1. de Bono, J.S., et al., Lancet 2010; 376: 1147–1154. 2. Oudard, S., et al., Future Oncol 2011; 7: 497–506. 3. Bahl, A., et al., Ann Oncol 2013; 24: 2402–2408. 4. Bahl, A., et al., J Clin Oncol 2013; 31 (Suppl.): Abstract 91/ASCO-GU 2013 Poster 91. 5. Hofheinz, R., Eur J Cancer 2013; 49 (Suppl. 2): S700.

SAAT.CAB.16030119 | sanofi-aventis GmbH Österreich, SATURN Tower, Leonard-Bernstein-Straße 10, A 1220 Wien; +43 1 80 185 - 0, www.sanofi.at

Prostatakarzinom & Lebensqualität – Die Quadratur des Kreises?

B. Hager

Die Quadratur des Kreises ist ein klassisches Problem der Geometrie und gehört zu den populärsten Fragen der Mathematik. Die Aufgabe besteht darin, aus einem gegebenen Kreis in endlich vielen Schritten ein Quadrat mit demselben Flächeninhalt zu konstruieren. Beschränkt man die Konstruktionsmittel auf Lineal und Zirkel, ist die Aufgabe unlösbar. Ist das Erreichen einer zufriedenstellenden Lebensqualität (LQ) bei Prostatakarzinom-Patienten wirklich eine unlösbare Aufgabe? Diese Frage muss differenzierter betrachtet werden. Unter LQ verstehen wir zunächst laut WHO die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. LQ ist somit ein Grad des Wohl-

befindens, der von multiplen Faktoren, u.a. auch von der Gesundheit, abhängig ist. Die LQ muss durch entsprechende Fragebögen direkt bei den betroffenen Patienten erhoben werden. Eine Studie, die direkt von Prostatakarzinom-Patienten erhobene Angaben zur LQ mit der Einschätzung durch den behandelnden Urologen vergleicht, hat ergeben, dass vor allem Schmerzen und Fatigue durch den Arzt unterschätzt werden [1]. Zu den Instrumenten zur Bestimmung der LQ bei Prostatakarzinom-Patienten gehören unter anderem die in **Tabelle 1** aufgelisteten 8 Fragebögen, von denen derzeit EPIC am besten bewertet wurde, gefolgt von UCLA-PCI, PORPUS und PC-QoL [2]. EPIC und UCLA-PCI stehen auch in Kurzversionen zur Verfügung.

Wir unterscheiden weiters die LQ bei Pa-



Dr. Boris Hager

tienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom von jener von Patienten mit Metastasen.

Lebensqualität von Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom

Eine Studie von Torvinen et al. [3] ergab in einer finnischen Population beim lokalisierten Prostatakarzinom einen leicht besseren bzw. zumindest gleich guten Gesamtscore der LQ verglichen mit der Normalbevölkerung (mit Ausnahme der Domänen Elimination und Sexualität). Die LQ wurde mit den Fragebögen 15 D, EQ-5D und EORTC QLQ-C30 erhoben.

Eine 2008 im New England Journal of Medicine publizierte Studie von Sanda et al. [4] hat die LQ von 1.201 Patienten und ihren 625 Partnerinnen vor und bis 24 Monate nach radikaler Prostatektomie, Brachytherapie und Strahlentherapie erhoben. Männer mit einem bisher unbehandelten Prostatakarzinom im Stadium T1 bis T2 wurden telefonisch vor und 2, 6, 12 und 24 Monaten nach der Therapie anhand der EPIC-26 und „Service Satisfaction Scale for Cancer Care“ (SCA) befragt. Ihre Partnerinnen wurden mit Hilfe der jeweiligen Partnermodule 2, 6, 12 und 24 Monate nach Behandlungsbeginn interviewt. Die Nachbeobachtung betrug im Median 30 Monate. Eine transperineale Brachytherapie wurde bei 271 Patienten mit permanenten Radioisotopen durchge-

Tab. 1: Fragebögen zur Erhebung der LQ bei Prostatakarzinom Patienten. ESCAP-CDV, EORTC QLQ-PR25, FACT-P und PORPUS wurden für alle Tumorstadien entwickelt, die restlichen vier Fragebögen besonders für frühe Stadien des Prostatakarzinoms

ESCAP-CDV	Estudio sobre la Calidad de Vida en el Cáncer de Próstata
EORTC QLQ-PR25	European Organisation for Research and Treatment in Cancer, Quality of Life Group – Prostate Cancer Module
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate Cancer Module
PC-QoL	Prostate Cancer Quality of Life Instrument
PCSI	Prostate Cancer Symptom Indices
PORPUS	Patient-Oriented Prostate Utility Scale
UCLA-PCI	University of California Los Angeles Prostate Cancer Index

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: Kapselhülle: Macrogolglycerolcaprylocaprate 400, 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 symptomatischem 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: Loriot 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)

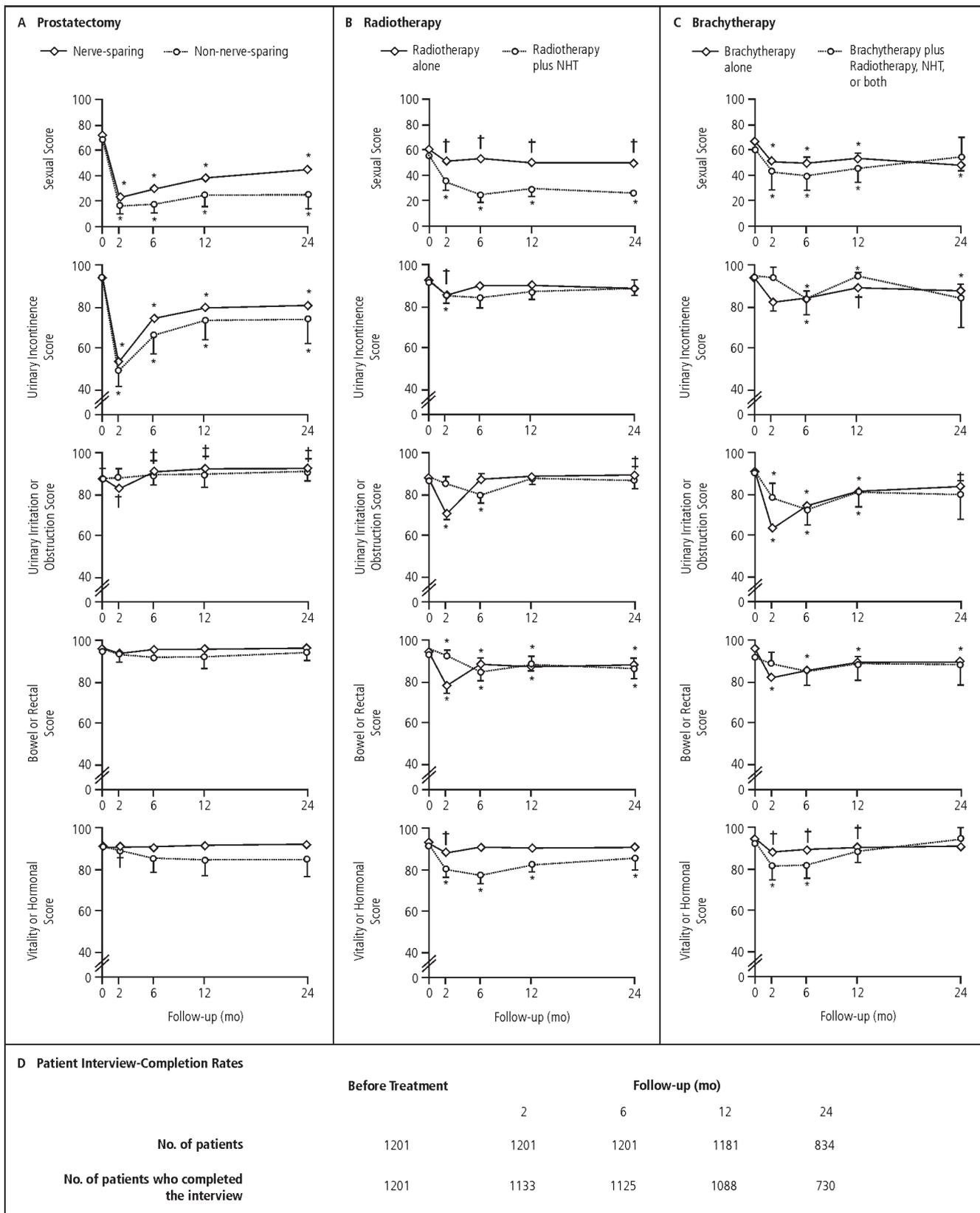


Abb. 1 aus Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, et al. Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors. N Engl J Med 2008; 358:1250-1261. Der Score der „Expanded Prostate Cancer Index Composite“ (EPIC) reicht von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. NHT = neoadjuvante Hormontherapie. Sterne kennzeichnen Zeitpunkte, an denen sich die Scores verglichen mit dem Ausgangsbefund um mehr als eine halbe Standardabweichung unterscheiden und damit signifikant schlechter sind.

führt und 35 weitere Patienten erhielten eine kombinierte Brachy- und Strahlentherapie. 202 Patienten erhielten eine Strahlentherapie mit Intensitätsmodulation in der 3D-konformalen Technik und 90 weitere Patienten erhielten zusätzlich eine Androgenblockade. 561 Patienten wurden mit und 41 Patienten ohne Nerverhalt radikal prostatektomiert, wobei der retropubische, der laparoskopische Zugang und der Roboter eingesetzt wurden. Die LQ wurde in den Domänen Sexualität, Kontinenz, „Lower Urinary Tract Symptoms“ (LUTS), Mastdarmsymptomatik und Vitalität erhoben (**Abb. 1**). Nach radikaler Prostatektomie kam es postoperativ zu einem Abfall des Sexuelscores mit nachfolgender Erholung bei den Patienten, bei denen ein Nerverhalt erfolgen konnte. Bei Patienten mit limitiertem Nerverhalt waren die Ergebnisse klarerweise deutlich schlechter. Nach Strahlentherapie war natürlich ebenso der Sexuelscore bei den Patienten, die ohne Androgenblockade bestrahlt wurden, erheblich besser als in der Vergleichsgruppe mit Androgenblockade. Alter, Prostatavolumen und ein hoher Ausgangs-PSA-Wert waren mit einer schlechteren Potenz nach Therapie des Prostatakarzinoms assoziiert. Sorge wegen der Erektile Dysfunktion (ED) des Partners wurde von 44% der Partnerinnen in der Prostatektomiegruppe, von 22% der Partnerinnen nach Strahlentherapie und von 13% der Partnerinnen nach Brachytherapie berichtet. Die Harninkontinenz war 2 Monate nach der chirurgischen Therapie am schlechtesten und verbesserte sich danach bei den meisten Patienten. Faktoren, die mit Inkontinenz assoziiert waren, waren Alter, afroamerikanische Abstammung und ein hoher Ausgangs-PSA-Wert. Patienten nach Brachytherapie berichteten über signifikant mehr LUTS und Inkontinenz-Probleme. 18 Prozent der brachytherapierten Patienten, 11% der Patienten in der Strahlentherapiegruppe und 7% der radikal prostatektomierten Patienten berichteten über moderat bis schwere LUTS, Obstruktion und/oder Inkontinenz. Erhöhtes Prostatavolumen und Androgenblockade waren mit irritativen Symptomen des unteren Harntrakts nach Brachy- und Strahlentherapie assoziiert. Ein Jahr nach der Behandlung waren 5% der Partnerinnen besorgt wegen Inkontinenz nach rad. Prostatektomie und 7% nach Brachytherapie. Die Brachy- und Strahlentherapie waren mit Stuhldrang, Durchfall, Stuhlinkontinenz, Hämatochezie und analen Schmerzen, die ein Jahr oder mehr anhielten, assoziiert. Keine derartigen Symptome

wurden in der Patientengruppe nach radikaler Prostatektomie berichtet. Fünf Prozent der Partnerinnen nach Strahlentherapie ihres Mannes und 4% der Partnerinnen nach Brachytherapie waren aufgrund der (Mast)-Darmproblematik besorgt. Die 90 Patienten in der Strahlentherapiegruppe und 21 Patienten in der Brachytherapiegruppe, die eine Androgenblockade erhielten, litten unter reduzierter Vitalität (wie Fatigue, Gewichtsveränderung, Depression, Hitze wallungen). Diese Symptome hielten bis zu zwei Jahre an, obwohl 94% der Patienten eine begleitende Androgenblockade von weniger als 1 Jahr erhielten. Adipositas, Androgenblockade und die Prostatagröße waren negative Prädiktoren in Bezug auf die Vitalität. Eine multivariate Analyse ergab, dass folgende Bereiche in absteigender Relevanz entscheidend für die Zufriedenheit in Bezug auf das Behandlungsergebnis waren: Potenz, Vitalität und LUTS. Die LQ in Bezug auf die Potenz des Patienten war auch signifikant mit der Zufriedenheit der Partnerinnen assoziiert. Eine Limitation der Studie ist die kurze Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren, die die Spät komplikationen der Strahlentherapie nicht wiedergibt.

Bei 317 dänischen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom T1-T3 wurde die LQ nach 1-2, 2-3 und 3-4 Jahren nach der konformalen Strahlentherapie mit den Instrumenten Short Form 12 (SF-12) und EPIC-26 erhoben [5]. Die Studie zeigt, dass Rauchen, Adipositas und eine fehlende Partnerin sich negativ auf die LQ nach Therapie des Prostatakarzinoms auswirken.

Lebensqualität beim metastasierten Prostatakarzinom

Wie Torvinen et al. [3] schön zeigen konnten, sind die durch EQ-5D und 15D erhobene Scores bei Vorliegen von Metastasen deutlich niedriger als im lokalisierten Stadium. Liegt eine Palliativsituation vor, sinken klarerweise die Scores weiter.

Die TAX327 Phase 3 Studie verglich die wöchentliche Gabe von Mitoxantron mit wöchentlicher und 3-wöchentlicher Docetaxel-Chemotherapie bei kastrationsrefraktären Prostatakarzinompatienten [5]. Die 3-wöchentliche Gabe von Docetaxel führte zu einem signifikant verlängerten Überleben von 18,9 Monaten verglichen mit 17,4 Monaten bei wöchentlicher Docetaxel-Gabe und 16,5 Monaten für

Mitoxantron. Die mit dem PPI-Fragebogen erhobenen Schmerzen besserten sich bei 35% der Patienten, die Docetaxel 3-wöchentlich erhielten. Eine durch FACT-P erhobene Verbesserung der LQ zeigte sich bei 22% der Patienten mit 3-wöchentlicher und bei 23% der Patienten mit wöchentlicher Docetaxel Gabe, verglichen mit 13% der Patienten, die Mitoxantron erhielten.

Abirateron (Prodrug: Abirateronacetat) ist ein selektiver Inhibitor des Cytochrom P450 c17 (CYP17), einem Schlüsselenzym der Androgenbiosynthese in der Prostata, Nebenniere und in Prostatakarzinomzellen. Eine rezente randomisierte Doppelblindstudie bei 1.195 Männern mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom nach Docetaxel-Chemotherapie konnte, verglichen mit Prednison alleine, eine signifikante Überlebensverlängerung zeigen [6]. In dieser Studienpopulation kam es bei 48% der Patienten, die Abirateron plus Prednison erhielten, zu einer signifikanten Verbesserung des FACT-P Scores verglichen mit 32% der Patienten, die Prednison alleine erhielten. Auch die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores war in der Abirateron plus Prednison-Gruppe länger (59,9 Wochen versus 36,1 Wochen). Ähnliche Unterschiede wurden in allen FACT-P Subdomänen beobachtet, mit Ausnahme der Domäne Sozialleben/Familie [7].

Enzalutamid hemmt die Androgen-Rezeptor-Translokation in den Zellkern. Enzalutamid vor einer zytotoxischen Chemotherapie wurde in einer randomisierten, doppelblinden Phase 3 Studie bei 1.717 Männern mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom evaluiert [8]. Enzalutamid verlängerte dabei das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo. Auch die Zeitspanne bis zur Durchführung einer Chemotherapie wurde in der Enzalutamidgruppe auf 28,0 Monate im Vergleich zu 10,8 Monaten in der Placebogruppe verlängert. In der Enzalutamidgruppe kam es bei 40% der Patienten zu einer Verbesserung des FACT-P Gesamtscores im Vergleich zu 23% in der Placebogruppe. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Fact-P Scores war 11,3 Monate in der Enzalutamidgruppe im Vergleich zu 5,6 Monate in der Placebogruppe [9].

Aber nicht nur die onkologische Therapie ist für die LQ entscheidend, sondern auch eine gute Information und Führung der Patienten. Im ENABLE Projekt von Bakitas et al. wurden 322 Patienten mit

Hauptthema: Prostatakarzinom

fortgeschrittenen urologisch/gynäkologischen, gastroenterologischen, Brust- und Lungentumoren in zwei Patientengruppen randomisiert. Die eine Gruppe erhielt die Standardtherapie, die zweite Patientengruppe die Standardbehandlung und zusätzlich Information/Schulung über den weiteren Krankheitsverlauf durch spezialisierte Pflegekräfte und ein monatliches telefonisches Follow-Up (Stichwort: Survivorship-Clinic). In der Interventionsgruppe wurde durch FACT-P ein verbesserter Gesamt-Score in Bezug auf die LQ erhoben und auch die Stimmungslage war – gemessen mit der „Centre for Epidemiological Studies Depression Scale“ – besser als in der Vergleichsgruppe, die nur die Standardtherapie erhielten. Das Gesamtüberleben und der Einsatz der Ressourcen unterschieden sich aber nicht [10].

Zusammenfassend wird die LQ im lokalisierten Stadium eines Prostatakarzinoms nach Therapie mit Abstrichen als gut empfunden. Aber auch hier hat die routinemäßige LQ-Befragung der Patienten das Potential die Therapieplanung und

die Nachbetreuung zu verbessern. Besonders aber in fortgeschrittenen Tumorstadien, ist die detaillierte Analyse der LQ der Patienten von Vorteil um den Beschwerden der Patienten adäquater begegnen zu können.

Korrespondenzadresse:

Dr. Boris Hager
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Graz
Auenbruggerplatz 5/6
8036 Graz

Literatur

- [1] Sonn GA, Sadetsky N, Presti JC, Litwin MS. Differing perceptions of quality of life in patients with prostate cancer and their doctors. *J Urol* 2013; 189: S59-S65.
- [2] Schmidt S, Garin O, Pardo Y, Valderas JM, et al. Assessing quality of life in patients with prostate cancer: a systematic and standardized comparison of available instruments. *Qual Life Res* 2014; 23: 2169-2181.
- [3] Torvinen S, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, et al. Health-related quality of life in prostate cancer. *Acta Oncologica* 2013; 52:1094-1101.
- [4] Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, et al. Quality of Life and Satisfaction with Outcome

among Prostate-Cancer Survivors. *N Engl J Med* 2008; 358:1250-1261.

[5] 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;351:1502-1512.

[6] Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:983-992.

[7] Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Europ J Cancer* 2013; 49: 3648-3657.

[8] Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 1755-1756.

[9] Loriot Y, Miller K, Sternberg CN et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:509-521.

[10] Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, et al. Effects of a palliative care interventions on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 741-749.

Onkologische Rehabilitation als Teil eines uroonkologischen Gesamtkonzeptes

Zur Bedeutung der posttherapeutische Rehabilitation beim Prostatakarzinom

A. Gaiger, M. Troch

Die Verbesserung der Lebenserwartung und die Fortschritte der modernen Medizin führen zu einer Zunahme der Krebsneuerkrankungen und der Zahl von Menschen die nach oder mit einer Krebserkrankung leben. Das Prostatakarzinom ist der derzeit beim Mann am häufigsten diagnostizierte maligne Tumor. Aufgrund der wachsenden medizinischen, sozialen und ökonomischen Bedeutung des Prostatakarzinoms wird die Integration der onkologischen Rehabilitation in ein uroonkologisches Ge-

samtkonzept immer wichtiger. Ist das Überleben gesichert stellen sich neue Herausforderungen: Das Leben mit oder nach einer Krebserkrankung.

Als Teil eines onkologischen Gesamtkonzeptes nimmt die onkologische Rehabilitation einen entscheidenden Platz als Bindeglied zwischen Akutbetreuung und Nachsorge ein. Die therapeutischen Konsequenzen der Diagnose Prostatakarzinom in Form der radikalen Prostatektomie (RPE), der primären oder adjuvanten Bestrahlung, der Hormon-



Prim. Univ. Prof. Dr. Alexander Gaiger

und Chemotherapie stellen auch an die Rehabilitation steigende Anforderungen, um neben dem Wunsch nach „Heilung vom Tumor“ auch den wachsenden Anforderungen an eine umfassende Lebensqualität, dem Wiedererreichen einer möglichst uneingeschränkten Leistungsfähigkeit sowie der zeitnahen Reinte-

XGEVA®: DER ERSTE UND EINZIGE RANK LIGAND INHIBITOR ZUR PRÄVENTION VON SREs*

ÜBERLEGENE WIRKUNG.* DIE STANDARDTHERAPIE.**

XGEVA®
Grüne Box

XGEVA® 120 mg s.c.

AMGEN®

Onkologie

XGEVA®
(denosumab)

PRECISE. POWERFUL. PROVEN.

* SREs = Skeletal-related events
XGEVA® Fachinformation, Stand April 2016

** Gnant M et al: Update Europe, Nr. 6/ Februar 2012.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

XGEVA® 120 mg Injektionslösung

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Denosumab in 1,7 ml Lösung (70 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugerzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeweils 1,7 ml der Lösung enthalten 78 mg Sorbitol [E 420]. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99%*, Natriumhydroxid [zur pH-Wert Einstellung]*, Sorbitol [E 420], Wasser für Injektionszwecke, *Der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet. **Anwendungsgebiete:** Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren. Behandlung von Erwachsenen und skelett ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere, unbehandelte Hypokalzämie, nicht verheilte Läsionen aus Zahnoperationen oder Operationen im Mundbereich. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen – andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2016. **Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Hauptthema: Prostatakarzinom

gration in den beruflichen und sozialen Alltag des Betroffenen gerecht zu werden [1]. Entscheidenden Einfluss auf die Wiederherstellung der Lebensqualität hat die adäquate und zeitnahe Behandlung urologischer funktioneller, physischer und psychischer Beeinträchtigungen.

Die Effektivität eines multimodalen Therapiekonzepts ist für die stationäre uroonkologische Rehabilitation durch eine prospektive Studie belegt. Insgesamt werden sämtliche Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit, sämtliche psychosozialen Skalen des Lebensqualitäts-messinstruments QLQ-C30 der EORTC, sämtliche Inkontinenzparameter und die Beeinträchtigung durch die erektile Dysfunktion durch eine stationäre Anschlussheilbehandlung signifikant gebessert. Mit ambulanten Konzepten wurde diese Wirksamkeit bislang nicht nachgewiesen. Daher sollte eine Rehabilitationsmaßnahme grundsätzlich stationär erfolgen [2].

Darüberhinaus weisen rezente Studien auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und einer Senkung sowohl der karzinomspezifischen als auch der Gesamtmortalität hin [3,4]

In Anlehnung an die S3 Leitlinie Prostatakarzinom [5] können die grundlegenden Rehabilitationsziele nach Therapie eines Prostatakarzinoms wie folgt definiert werden:

- Therapie der postoperativen Funktionsstörungen, insbesondere der Harninkontinenz, Miktionsstörung und erektilen Dysfunktion,
- Krankheitsbewältigung/psychische Stabilisierung,
- Konsolidierung der Tumornachsorge und Förderung der Therapieadhärenz
- Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit,
- Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen und sozialen Leben und soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.

Im Rahmen der onkologischen Rehabilitation werden diese fachspezifischen Funktionsdefizite und -einschränkungen individualisiert und im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte behandelt [6].

Neben den spezifisch urologischen Themen (Harninkontinenz und erektile Dys-

funktion) stellen die medizinische Trainingstherapie (Sport) und die psychosoziale Unterstützung/Psychotherapie wesentliche Elemente der Rehabilitation und eines umfassenden onkologischen Behandlungskonzeptes da.

Psychoonkologie

Psychoonkologie ist eine hoch spezialisierte Subdisziplin der Onkologie, die multidisziplinär organisiert ist und sich mit den Auswirkungen der Krebserkrankungen auf die Betroffenen während den verschiedenen Phasen der Krankheit, mit der Krankheitsbewältigung und den Möglichkeiten der psychosozialen und psychotherapeutischen Unterstützung beschäftigt.

Die bisherigen Forschungsdaten zeigen, dass psychische Faktoren keinen Einfluss auf das Entstehen einer Krebserkrankung haben. Es gibt definitiv keine Krebspersönlichkeit. Allerdings zeigen zahlreiche Studien einen Einfluss psychosozialer Faktoren wie Armut, Bildungsmangel und psychiatrische Vorerkrankungen auf den Krankheitsverlauf.

Wie in den S3 Leitlinien ausgeführt stellt neben der Überlebenszeit die Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität von Patienten, die zum Teil krankheits- und behandlungsbedingt schwerwiegende Einschränkungen verarbeiten müssen, einen Schwerpunkt onkologischer Behandlung dar [7].

Beeinträchtigungen betreffen vor allem folgende Bereiche: körperliche Probleme (Symptome, Schmerzen, Verlust der körperlichen Integrität), Funktionsstörungen (Einschränkung der Leistungsfähigkeit, Infragestellung sozialer Rollen), Emotionales Wohlbefinden, Sexualität/Intimität, Soziale Partizipation [8].

Besonders kritische Phasen im Krankheitsverlauf sind unter anderem die Beendigung der Primärbehandlung und die darauf folgende Zeit des Wartens auf einen langfristigen Therapieerfolg [9]. In dieser Zeit bietet die Rehabilitation Unterstützung für Prostatakarzinompatienten. Angst, vor allem Progredienzangst, Depressivität und Anpassungsstörungen sind häufige psychische Begleitsymptome einer Krebserkrankung. Dabei ist die subjektive psychische Belastung durchaus unabhängig vom objektiven Befund [10].

Eine Metaanalyse psychoonkologischer Studien zeigt, dass psychoonkologische Interventionen psychische Belastungen reduzieren und positive Effekte u. a. auf

Angst, Depressionen, Hilflosigkeit, Schmerzen, berufliche Beeinträchtigung, körperliche und soziale Aktivitäten sowie die Lebensqualität haben [11].

Darüber hinaus weist eine Studie von Küchler et al. einen Vorteil bei der Überlebenszeit von Karzinompatienten durch ein psychotherapeutisches Unterstützungsprogramm während ihrer Akutbehandlung nach [12].

Die stationäre Rehabilitation ermöglicht für Prostatakarzinompatienten eine frühzeitige Bereitstellung psychoonkologischer Unterstützung, die im ambulanten Bereich wohnortnah aufgrund fehlender Kapazität und langer Wartezeiten nur selten gewährleistet ist.

Armut und Krebs

Der Effekt von Armut und Bildungsmangel (sozioökonomischer Status, SES) auf das Überleben von Krebspatienten ist hinreichend belegt. Niedriger SES ist mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose, weniger aggressiver Therapie und höherer Sterblichkeit assoziiert. Verstärkt werden diese Faktoren durch jüngeres Alter (Alter <65), Arbeitslosigkeit und fehlende soziale Netzwerke. Werden in den Untersuchung Faktoren wie Begleiterkrankungen, Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose, Therapie und ethnische Zusammensetzung des jeweiligen Landes berücksichtigt bleibt der Effekt des SES auf das Überleben trotzdem signifikant bestehen. Studien in den USA zeigen dass die unterschiedliche Krebssterblichkeit zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen weniger biologische als soziale Ursachen hat. Trotz dieser Datenlage werden Armut und Bildungsmangel in der klinischen Praxis und Studiendesign kaum, vor allem aber nicht im Rahmen von Behandlungsrichtlinien, berücksichtigt. Als Begründung dient meist die Mutmaßung, man könne diese Faktoren nicht beeinflussen. Diese Annahme ist 1. unethisch, da sie zu einer Verstärkung sozialer Ungerechtigkeit bei schwerer Krankheit führt und 2. nicht evidenzbasiert: bisheriger Studien zeigen dass Menschen mit höherer Belastung (wie z.B. Distress, Depressivität, schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität – HrQoL, Bildungsmangel, Armut etc) deutlich von psychosozialen Interventionen profitieren. Das soziale Gewicht der Krebserkrankung könnte schon lange gemildert werden, würden wir Armut, Bildungsmangel und den Konsequenzen

dieser Faktoren auf Vorsorge, Früherkennung, Behandlung und Rehabilitation sowie Kommunikation im Spitalsalltag mehr Aufmerksamkeit widmen. Durch die Integration von Sozialarbeit und Zusammenarbeit mit der Pensionsversicherungsanstalt (PVA) und dem AMS ermöglicht die onkologische Rehabilitation eine strukturierte Unterstützung der Betroffenen.

Sport in der onkologischen Rehabilitation

Zur Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit wird während der Rehabilitation ein individuell angepasstes Trainingsprogramm mit einem aeroben Ausdauertraining und moderaten Kräftigungsübungen eingesetzt. Der Effekt von Bewegungstherapie/Sport wurde bei Patienten mit Prostatakarzinom in zahlreichen Studien untersucht. Durch einen 3-wöchigen Rehabilitationsaufenthalt kommt es zu einer statistisch hochsignifikanten Verbesserung ($p < 0,01$) der physischen Verfassung in den Dimensionen Trainiertheit, Aktiviertheit, Beweglichkeit und körperliche Gesundheit [13,14].

Weiters zeigen rezente Studien, neben einer Verbesserung von therapie- bzw krankheitsassoziierten Nebenwirkungen (wie z.B. Fatigue), auch eine signifikante Senkung der karzinomspezifischen und der Gesamtmortalität. Mit der Verbesserung von Sexualfunktionen wie Libido, aber auch Verbesserung der Erektile Dysfunktion konnte ein weiterer Effekt von Bewegungstherapie in Studien dokumentiert werden.

Onkologische Rehabilitation ist ein evidenzbasiertes, hochwirksames Verfahren, dass nach radikal-chirurgischem Eingriff beim Prostatakarzinom postope-

rativ Funktionsstörungen (Harninkontinenz, Miktionsstörung und erektile Dysfunktion), die Krankheitsbewältigung, die physische Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität signifikant verbessert. Als Teil eines onkologischen Gesamtkonzeptes nimmt die onkologische Rehabilitation einen entscheidenden Platz als Bindeglied zwischen Akutbetreuung und Nachsorge ein.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ. Prof. Dr. Alexander Gaiger
Präsident der Österreichischen
Gesellschaft für onkologische
Rehabilitation
Univ. Klinik für Innere Medizin I
Klin. Abt. für Hämatologie
Comprehensive Cancer Center der
Med. Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

und

Abteilung für onkologische
Rehabilitation
Lebens Med. Zentrum
Bad Erlach/Wiener Neustadt
Beste-Gesundheit Platz 1
2822 Bad Erlach

Literatur:

- [1] Zermann DH, Der Patient nach radikaler Prostatektomie, *Urologe* 2011 · 50:425–432
- [2] Otto U, Dombo O. Studie zur Identifikation von Prädiktoren für die individuelle Rehabilitationsdauer und den langfristigen Rehabilitationserfolg. Patienten mit Prostatacarcinom. In: Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung der Träger der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung im Lande Nordrhein-Westfalen, editor. Stationäre Rehabilitation bei Mamma-, Magen- und Prostatacarcinom. Regensburg: Roderer; 2002. p. 85-138
- [3] Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM (2011) Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 29(6):726–732

[4] Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ et al (2011) Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavour. *Cancer Res* 71(11):3889–389

[5] Leitlinienprogramm Onkologie, Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 3.1 – 2. Aktualisierung – Oktober 2014, AWMF-Register-Nummer 043/022OL

[6] Müller G, Otto U, Vahlensieck W, Zermann DH. Fachspezifische uroonkologische Rehabilitation nach Therapie des Prostatakarzinoms – Update 2015; *Urologe* 2015 · 54:1108–1114

[7] Schwarz R. Psychosoziale Onkologie: Position, Prinzipien und Perspektiven. *Forum DKG* 2000;15: 22-4.; Weis J. Leitlinien und Qualitätssicherung in der Psychoonkologie. In: Schumacher A, Broeckmann S, Editors. Diagnostik und Behandlungsziele in der Psychoonkologie. Lengerich: Pabst; 2004. p. 84-92

[8] Cella D. Quality of life. In: Holland JC, editor. *Psycho-Oncology*. Oxford: Oxford University Pr.; 1998. p. 1135-46.; Faller H. Krebs. In: Jerusalem M, Weber H, editors. *Psychologische Gesundheitsförderung, Diagnostik und Prävention*. Göttingen: Hogrefe; 2003. p. 655-75

[9] Zettl S. Psychoonkologische Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom: Was kann der Urologe leisten? *J Urol Urogyn* 2003;10:12-5

[10] Herschbach P. Das „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung – wovon hängt unser Wohlbefinden ab? *Psychother Psychosom Med Psychol* 2002;52(3-4):141-50

[11] Mehnert A, Lehmanns C, Koch U. Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. *Onkologie* 2006;12(1):18-26

[12] Kuchler T, Bestmann B, Rappat S, Henne-Bruns D, Wood-Dauphinee S. Impact of psychotherapeutic support for patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery: 10-year survival results of a randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(19):2702-8

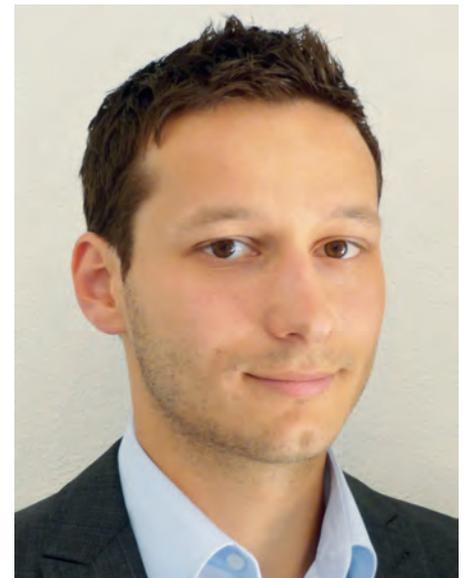
[13] Zermann DH (2011) Der Patient nach radikaler Prostatektomie. Leistungsumfang und Leistungsfähigkeit der stationären urologischen Rehabilitation. *Urologe* 50:425–432

[14] Müller C, Zermann DH (2013) Ergebnisqualität der urologischen Anschlussrehabilitation (AHB) nach radikaler Prostatektomie. *J Urol Urogynäkol* 20:7–12

Die den Referenzen vorausgehenden Textstellen wurden wörtlich aus den Originalarbeiten, bzw. S3 Leitlinien entnommen.

Erfahrung ist alles? – Welchen Einfluss haben Leitlinien auf das Management eines Prostatakarzinoms?

M. Seles



Dr. Maximilian Seles

Einleitung

Leitlinien („Guidelines“) beruhen auf medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen und sind ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements. Sie werden systematisch, unabhängig und transparent sowie unter Verwendung geeigneter Qualitätskriterien erarbeitet und regelmäßig aktualisiert. Durch ihren konsens- und evidenzbasierten sowie interdisziplinären Charakter (zutreffend auf S3-Leitlinien) dienen sie nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern sind auch für die Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems nützlich. Sie sind formal schwächer als Richtlinien und stellen im Gegensatz zu diesen **Empfehlungen**

und keine **Vorschriften** dar. Dennoch muss ein Abweichen (und wenn auch nur im Einzelfall) gut begründbar sein.

Leitlinien 2016

Für das Management des Prostatakarzinoms stehen dem Urologen im Jahr 2016 gleich mehrere Leitlinien zur Verfügung, welche in **Tabelle 1** inklusive der jeweiligen Internetadresse zum Download aufgelistet sind.

Da für die Erstellung von Leitlinien einerseits zwar Anleitungen [1], andererseits aber keine expliziten gesetzlichen Regelungen existieren, obliegt es dem Anwender, Qualität und Nutzen zu bewerten. Dazu existieren gesonderte Werk-

zeuge wie beispielsweise das AGREE Tool (<http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-reporting-checklist>).

Für den deutschsprachigen Urologen stellt die S3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) unter Regie der deutschen Gesellschaft für Urologie die hochwertigste, aktuellste und umfangreichste Leitlinie zum klinischen Gebrauch dar [2]. Sie ist als lebende Leitlinie („living guideline“) konzipiert, was bedeutet, dass sie in regel-

Tab. 1: Auswahl nationaler und international gültiger Leitlinien zur Erkennung und Behandlung des Prostatakarzinoms. (Stand März 2016)

- **Deutschsprachig**
 - Interdisziplinäre S3 Leitlinie unter der Anleitung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (Jahr 2014, gültig bis 2016, Deutschland, interdisziplinär) [9]. [<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-022OL.html>]
 - Leitlinie des Arbeitskreises für urologische Onkologie der österreichischen Gesellschaft für Urologie (Jahr 2010, Österreich, Urologie) [10]. [<http://www.kup.at/kup/pdf/9230.pdf>]
- **Internationale/englischsprachig (Auswahl)**
 - Guidelines der EAU/European Association of Urology (Jahr 2014, Europa, Urologie) [11] [<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>]
 - Guidelines der ESMO/ European Society of Medical Oncology (Jahr 2015, Europa, Onkologie) [12] [<http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate>]
 - Guidelines des NICE/National Institute of Health and Excellence (Jahr 2014, Großbritannien, interdisziplinär) [13] [<http://www.nice.org.uk/guidance/cg175>]
 - Guidelines der AUA/American Urological Association (Jahr 2009, USA, Urologie) [14] [<https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer.cfm>]
 - Guidelines des Cancer Council Australia (Jahr 2010, Australien, interdisziplinär) [<http://www.cancer.org.au/health-professionals/clinical-guidelines/prostate-cancer.html>]

mäßigen Abständen überarbeitet und dem aktuellen Wissensstand angepasst wird. Ziel dieser Leitlinie ist es, sowohl diagnostische wie auch therapeutische Maßnahmen beim Prostatakarzinom auf ein evidenzbasiertes Fundament zu stellen, um die Morbidität und Mortalität zu senken und die individuelle Versorgungsqualität zu verbessern.

Die wesentlichen Bestandteile einzelner Leitlinien-Empfehlungen sind

1. der **Empfehlungsgrad**
(hier: A; B; 0),

2. im Falle eines Statements die daraus abgeleitete **Diktion** (soll; sollte; kann), sowie

3. der **Evidenz-Level** (1++ bis 4),

wobei der höchste Empfehlungsgrad (A) nicht zwangsläufig auf dem höchsten Evidenz-Level (1++) basieren muss.

Einer Umfrage unter Urologen zufolge wird besonders auf die Diktion Wert gelegt [3].

Einfluss einer Leitlinie

Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern existieren im deutschsprachigen Raum nur wenige Daten zu Implementierung und Verwendung der Leitlinie im urologischen Alltag. Kürzlich wurde in Deutschland eine Umfrage unter in Krankenhäusern angestellten und niedergelassenen Urologinnen und Urologen zur S3 Leitlinie durchgeführt, wobei drei Viertel der Befragten in einer Praxis tätig waren [3]. Über 90% nutzen die Leitlinie im täglichen Alltag und empfinden ihre Formulierung als verständlich, während nur 10% die Leitlinie der EAU bevorzugen. Für 95% stellt die Empfehlung „soll“ den Therapiestandard in der Behandlung dar. Allerdings stellt diese Leitlinie nur für knapp die Hälfte der Befragten auch das richtige Dokument für ratsuchende Patienten dar, was möglicherweise darin begründet ist, dass für Patienten eigene, an ihre Bedürfnisse adaptierte Broschüren existieren (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html>). Wie repräsentativ diese Befragung tatsächlich ist, kann angesichts der geringen Teilnehmerzahl (n = 99) allerdings nur vermutet werden.

Dessen ungeachtet ist die Compliance mit Leitlinien mitunter gering. In einem kürzlich erschienenen Artikel wurde gezeigt, dass sich trotz solider Datenlage und hohem Evidenz-Level die Praxis der Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Radiotherapie eines *high risk* Prostata-

karzinoms und die Empfehlungen der Leitlinien deutlich voneinander unterscheiden und ein Rückgang der ADT konträr zur Leitlinienempfehlung im untersuchten Zeitraum zu erkennen war [8].

Eine Grundproblematik von Leitlinien lässt sich am Beispiel der Active Surveillance (AS) besonders anschaulich darstellen.

Empfehlung 3.10 in der deutschen S3 Leitlinie regelt die für die Diagnostik empfohlene Anzahl (10 bis 12) von Biopsiezylindern. Im Hinblick auf eine AS heißt es dann später (Empfehlung 5.8), dass neben den übrigen Kriterien nur Patienten mit „Tumor in ≤ 2 Stanzeln bei **leitliniengerechter Entnahme** von 10-12 Stanzeln“ geeignet sind. Es ist heute jedoch gängige Praxis, eine Wiederholungs-Biopsie unter Zuhilfenahme modifizierter Schemata – sei es MRT-gezielt/-unterstützt oder gar durch ein Saturationsschema – durchzuführen. In beiden Fällen erhöht oder erniedrigt sich dadurch aber die Zahl der entnommenen Zylinder. Somit bleibt unklar, ob ein Patient mit beispielsweise 3 von 24 Zylindern noch für eine AS geeignet ist oder nicht, weil die Diagnose eben „nicht leitlinienkonform“ erfolgte und man darüber spekulieren kann, ob nicht nur ein oder zwei Zylinder bei geringerer Entnahmezahl positiv gewesen wären.

Angelehnt an das Prinzip von Leitlinien existiert in den USA ein anderes Instrument zur Erstellung von Empfehlungen, die „U.S. Preventive Services Task Force“ des US-Gesundheitsministeriums (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>). Sie gibt aktuelle, evidenzbasierte Empfehlungen für alle medizinischen Fachbereiche heraus, die durch ein fixes Expertengremium entworfen, durch externe Berater unterstützt und dann ausformuliert werden. Im Oktober 2011 wurde durch diese Arbeitsgruppe eine Grad D-Empfehlung gegen das PSA-Screening herausgegeben, in der von einer generellen Durchführung in Abwesenheit von besonderen Umständen **abgeraten** wird. Grad D bezieht sich hier aber nicht auf den Evidenzgrad; es ist die Bezeichnung dieses Gremiums für eine Ablehnung. Daraufhin zeigte eine 28% Verringerung von neu diagnostizierten Fällen von Prostatakarzinomen. Es zeigte sich eine deutliche Verringerung von Prostatastanzbiopsien mit Verringerung von neu diagnostizierten Prostatakarzinomfällen in allen drei Risikogruppen („low“, „intermediate“ und „high“ risk), was besonders in den intermediate- und

high risk-Gruppen als problematisch angesehen wird [4-6]. Eine Umfrage unter Urologen und Radioonkologen zeigte, dass die PSA-Abnahme für den Mann zwischen 50 und 70 Jahren als sinnvoll erachtet wurde, während die Bestimmung für ältere und jüngere Patienten als umstritten betrachtet wurde [7]. Diese Ergebnisse wurden auch durch eine andere Studie unter Allgemeinmedizinern bestätigt, die zeigte, dass eine signifikant niedrigere Anzahl von PSA Testungen durchgeführt wurde. Es zeigte sich, dass durchwegs Patienten mit einem vorherigen PSA Wert von 1,0 bzw. 2,49 ng/ml viel seltener einer PSA Kontrolle unterzogen wurden [8].

Offizielle Erklärungen haben ungeachtet des Zuganges zur Erstellung durchaus starken Einfluss auf das Verhalten von Urologen mit dementsprechenden Folgen. Es handelt sich hier aber um das kontroverse Thema des Prostatakarzinomscreenings mittels Bestimmung des PSA-Wertes, dessen Stellenwert auch durch die bekannten, groß angelegten Studien in Europa und den USA nicht zweifelsfrei bestimmt werden konnte.

Zusammenfassung

Leitlinien werden von einer Vielzahl von Urologen als Hilfsmittel der täglichen Entscheidungsfindung genutzt. Vielfach werden über die Diktion direkte Rückschlüsse auf den Empfehlungsgrad der einzelnen Aussagen gezogen, was auch von den Autoren so gewünscht wird. Eine Leitlinie ersetzt aber nicht die persönliche Expertise jedes einzelnen und sollte als Empfehlung, jedoch nicht als blind durchzuführende Vorschrift verstanden werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Maximilian Seles
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 5/6
8036 Graz

Referenzen

- [1] Wolf JS, Hubbard H, Faraday MM, Forrest JB. Clinical practice guidelines to inform evidence-based clinical practice. *World J Urol.* 2011;303-9.
- [2] Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Wolff J, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2014. p. 1-620.
- [3] Fröhner M, Khan C, Koch R, Schorr SG, Wirth M. Implementierung der S3-Leitlinie Prostatakarzinom im klinischen Alltag. *Urologe [Internet].* 2014;1500-3.
- [4] Bhindi B, Mamdani M, Kulkarni GS, Finelli A, Hamilton RJ, Trachtenberg J, et al. Impact of the

Hauptthema: Prostatakarzinom

U.S. Preventive Services Task Force Recommendations against Prostate Specific Antigen Screening on Prostate Biopsy and Cancer Detection Rates. J Urol [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;1519–24.

[5] Barry MJ, Nelson JB. Patients present with more advanced prostate cancer since the USPSTF screening recommendations. J Urol. 2015;1534–6.

[6] Barocas DA, Mallin K, Graves AJ, Penson DF, Palis B, Winchester DP, et al. Effect of the USPSTF grade D recommendation against screening for prostate cancer on incident prostate cancer diagnoses in the United States. J Urol [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;1587–93.

[7] Kim SP, Karnes RJ, Nguyen PL, Ziegenfuss JY,

Thompson RH, Han LC, et al. A National Survey of Radiation Oncologists and Urologists on Recommendations of Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer. BJU Int [Internet]. 2013;60–9.

[8] Cohn JA, Wang CE, Lakeman JC, Silverstein JC, Brendler CB, Novakovic KR, et al. Primary care physician PSA screening practices before and after the final U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]. 2014 Jan;41.e23–41.e30.

[9] DGU. Leitlinienreport Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien. 2014;1–540.

[10] Hölt W, Kratzik C, Schratte-Sehn A, De Santis

M. Prostatakarzinom - Leitlinien des AUO 2010. J für Urol und Urogynäkologie. 2010;14–20.

[11] Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, van der Bergh R, Bolla M. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2014 [Internet]. European Urology. 2014. p. 1–170.

[12] Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015. p. v69–77.

[13] NICE. Prostate cancer: diagnosis and management. Nice guideline CG175. 2014.

[14] Association AU. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. 2009.

ANKÜNDIGUNG:

Hauptthema NÖGU Nr. 54 (Dezember 2016)

Uropathologie

Liebe Leserin, lieber Leser!

Als Beilage zur 53. Ausgabe der NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie finden Sie die aktuellen „**Leitlinien Kinderurologie**“ des Arbeitskreises für Kinderurologie der ÖGU.

Sie können diese Leitlinien auch von den Internet-Seiten der ÖGU (www.uro.at) und der Firma Gebro Pharma GmbH (www.gebro.com) herunterladen.

Die Seite des Präsidenten

M. Rauchenwald

Für meine erste Seite des Präsidenten hatte ich mir viel vorgenommen. Jetzt, da ich meine Gedanken zu Papier bringen sollte, fällt mir nichts ein. Es hat mit der Hektik und dem Stress der letzten Monate zu tun. Dies soll keine Ausrede sein, ich erwähne es aber trotzdem, weil es typisch für die derzeitige Situation im österreichischen Gesundheitswesen, insbesondere die Stimmung in den Krankenanstalten ist.

Mit allen Kollegen sämtlicher Fachrichtungen, die in Krankenhäusern arbeiten, ergeben sich dieselben Gespräche. Immer dreht es sich um die unbefriedigende Situation, mit zu wenig Personal und zu wenig zeitlichen Kapazitäten, den gewohnten hohen Qualitätsstandard aufrechterhalten zu können.

Es ist unglaublich, aber obwohl die Mitarbeiter so viel Freizeit haben wie noch nie, sind sie so unzufrieden wie nie zuvor. Woran liegt dies? Sinnlos aufgeblähte Administration, Überregulation und Überorganisation bei enorm komprimiertem Arbeitsaufwand ohne Chance, sich in Ruhe mit anfallenden Problemen, aber auch Innovationen in unserem Fachgebiet auseinanderzusetzen, nehmen die Freude an der Arbeit. Da dies alle Fachdisziplinen betrifft, führt es logischerweise auch zu immer mehr interdisziplinären Friktionen.

Niemand will hören, dass mit der derzeitigen Arbeitszeitorganisation auch die Ausbildung unserer jungen Kolleginnen und Kollegen, die immer weniger Zeit im Krankenhaus verbringen dürfen, deutlich eingeschränkt und damit massiv gefährdet wird. Von den übergeordne-

ten Stellen wird uns permanent vorgehalten, dass wir so wenig wie möglich Überstunden machen bzw. genehmigen sollten.

Kürzlich hat mir eine Mitarbeiterin einer Pharmafirma ihre Verwunderung darüber ausgedrückt, dass sie noch nie eine Berufsgruppe erlebt habe, die so traurig darüber ist, dass sie nicht mehr arbeiten darf.

Neuinvestitionen, die wichtig wären, um international das hohe Niveau der österreichischen Urologie zu erhalten, werden wegen der allseits vorliegenden Budgetnöte auf die lange Bank geschoben. Gleichzeitig werden unsere aus der Praxis kommenden Vorschläge, wie die Effizienz des Systems erhöht werden könnte, nicht gehört.

Und trotzdem dürfen wir uns die Freude an der Arbeit nicht nehmen lassen. Der Homo urologicus ist und war – auch im interdisziplinären Vergleich – etwas Spezielles. Die Kombination von beruflicher Begeisterung, Innovationsfreude und lockerer Geselligkeit hat uns zu einem „verschworenen Haufen“ leidenschaftlicher Ärztinnen und Ärzte gemacht. Viele junge Ärzte und in den letzten Jahren auch Ärztinnen wurden durch den Kontakt mit der Urologie dazu bewogen, dieses vielseitige und, weil im Studium und in der Grundausbildung nur ungenügend vertretene, enorm unterschätzte Fachgebiet auszuwählen.

Lassen wir uns trotz aller derzeitigen widrigen Umstände unsere Begeisterung und unsere Geschlossenheit nicht nehmen. Wir sind im Vergleich zu anderen



Prim. Univ. Doz. Dr. Michael Rauchenwald

Fächern eine kleine aber starke Truppe. Wir dürfen nicht aufhören, das Bild der Urologie in der Öffentlichkeit zu schärfen und die Urologie als umfassendes Fachgebiet nicht nur für Männer des reiferen Alters, sondern auch für die Frauen und Kinder darzustellen. Etwa ein Viertel aller Tumorerkrankungen betreffen urologische Organe. Wir müssen weiter um eine bessere Stellung der Urologie und Andrologie in Studium und Ausbildung unserer Mediziner kämpfen.

Es wird uns gelingen, wenn wir weiterhin unter dem Motto „gemeinsam sind wir stark“ unsere Kräfte bündeln, ehrlich und offen miteinander umgehen und unseren ärztlichen Nachwuchs motivieren und fördern. Wenn wir weiterhin auf fachliche Kompetenz und Qualität setzen, werden wir Angriffe auf Teilgebiete unseres Faches ohne Probleme abwehren können.

Seriosität dem Patienten gegenüber, in der Zusammenarbeit mit der Industrie und beim Umgang mit wissenschaftlichen Daten müssen die Basis unseres täglichen Wirkens darstellen.

Prim. Univ. Doz. Dr. Michael Rauchenwald
Präsident der ÖGU

Gedanken des Generalsekretärs

Die Misere im öffentlichen Gesundheitssystem – Welchen Lösungsbeitrag können wir Urologen liefern?

St. Madersbacher

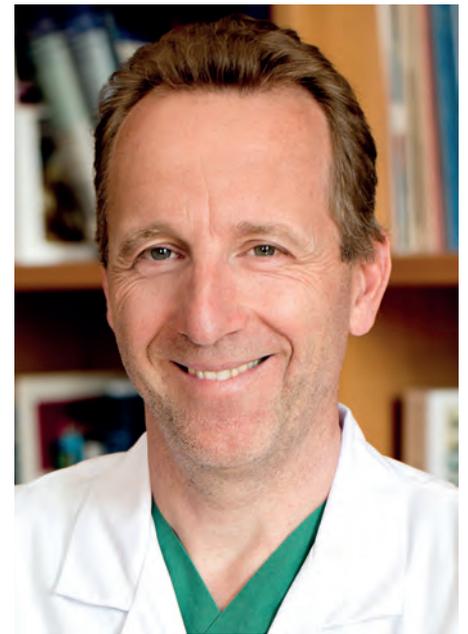
Ich schreibe diesen Kommentar Mitte März 2016. Die vielschichtigen Probleme in der öffentlichen Gesundheitsversorgung sind seit Monaten eines der innenpolitisch dominierenden Themen.

Es scheint nun (endlich) so, dass die Probleme in der öffentlichen Gesundheitsversorgung für die Bevölkerung sichtbar werden: zunehmend begrenzte Termine bei niedergelassenen Fachärzten mit zum Teil wochenlanger Wartezeit, übervolle Spitalsambulanzen, die Problematik mit den MR und CT-Terminen, Polizeieinsatz in der Kinderambulanz im Donauespital, weil die verzweifelten Eltern bis zu 10 Stunden warten mussten, desaströse Umfragewerte über die Zufriedenheit der Wiener Spitalsärzte, Fortschreiten der Zwei-Klassenmedizin, Gehaltskonflikte, Abwanderung der Ärzte ins Ausland, permanente Probleme mit der Dienstplanerstellung auf Grund der neuen Arbeitszeitregelung, die Liste ließe sich beliebig fortsetzen.

Bei all diesen vielschichtigen Problemen mit einer Vielzahl von Ursachen fällt es naturgemäß schwer, die Übersicht zu behalten und vor allem den Anfang dieses gordischen Knotens zu identifizieren.

Frau BM a.D. Dr. Kdolsky hat vor Jahren die Finanzierung des Gesundheitssystems aus einer Hand gefordert (derzeit gibt es im österreichischen Gesundheitssystem über 4.000 Finanzierungsströme) und ist damit am Föderalismus gescheitert. Solange die Bundesländer über Spitalstandorte nahezu willkürlich bestimmen, solange ist eine – sicher notwendige – tiefgreifende Reform des österreichischen Gesundheitssystems nicht möglich. Diese tiefgreifende Reform wäre jetzt noch geordnet möglich, in ein paar Jahren, wenn die

Finanzen der öffentlichen Haushalte vollständig erschöpft sind, wird diese ungeordnet und chaotisch verlaufen. Dieser offensichtliche Reformunwille der Politik lähmt Österreich seit viel zu vielen Jahren auf nahezu allen Ebenen, so auch in der Gesundheitspolitik. Man müsste einen Raster über Österreich legen, sich die zu erwartenden demographischen Entwicklungen in den verschiedenen Regionen mit den entsprechenden Krankheiten analysieren, internationale Vergleichsdaten heranziehen und dann eine Landkarte ungeachtet der Bundesländergrenzen entwerfen mit den entsprechenden Versorgungsstrukturen (diese Daten/Berechnungen existieren seit Jahren, allerdings blockieren die Bundesländer deren konsequente Umsetzung). Dies würde zu einer massiven Reduktion der teuren Spitalsbetten führen, parallel dazu müsste der niedergelassene Bereich und Nachbetreuungseinrichtungen deutlich ausgebaut werden. Das Gesundheitssystem würde effizienter und billiger werden. Brauchen wir mehr Ärzte, d.h. mehr Studienplätze und in jeder Bezirkshauptstadt eine MedUni? Wir haben im internationalen Vergleich eine sehr hohe Ärztedichte, nur arbeiten die Ärzte nicht mehr im erforderlichen Ausmaß im öffentlichen Bereich, weil dieser ein zunehmend unattraktiver Arbeitgeber wurde. Solange in Deutschland etwa 15.000 Arztstellen unbesetzt sind und auch die Schweiz Ärzte bei uns rekrutiert, bildet man mit zusätzlichen MedUnis mit österreichischem Steuergeld Ärzte fürs Ausland aus. Es sind weitere Gehaltsanpassungen dringend erforderlich; erst wenn unser Gehaltsniveau und die Rahmenbedingungen (Stichwort: Bürokratieabbau) das Niveau des Auslands erreicht haben, wird dieser



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

„brain-drain“ zu stoppen sein.

Auch der niedergelassene Bereich muss sich adaptieren und es müssen längere Öffnungszeiten wochentags bis in die Abendstunden und auch am Wochenende ermöglicht werden. Ich verstehe, wenn Herr BM Dr. Häupl sich öffentlich darüber alteriert, dass am Wochenende kaum ein Pädiater in Wien seine Ordination offenhält, nahezu simultan stimmen in dieses Ärzdebashing dann auch die Patientenanwälte ein. Aber, die Ärzte sind die falschen Adressaten. Richtiger wäre es, die Gebietskrankenkassen in die Pflicht zu nehmen, um adäquate Honorare für die Wochenendleistung zur Verfügung zu stellen (hier wäre auch die Etablierung von Gruppenpraxen zu erwähnen, welche von den Gebietskrankenkassen derzeit blockiert werden). Der Ball wird zwischen Spitälern, Gebietskrankenkassen und Versicherungen, dem niedergelassenen Bereich und der Ärztekammer hin- und hergeschoben: Übrig bleibt der behandlungsbedürftige Patient.

Was kann die Österreichische Urologie, was kann die ÖGU oder der bvU in dieser Situation tun?

Ich denke, wir (ich meine hier primär die ÖGU und den bvU) müssen uns an dieser öffentlichen Debatte beteiligen,

einbringen und bei jeder Gelegenheit als Experten den Verantwortlichen unmissverständlich klarmachen, dass Österreich – was das öffentliche Gesundheitssystem betrifft – tatsächlich auf einem Scheideweg steht. Ohne tiefgreifende und sicher auch in manchen Bereichen schmerzliche Einschnitte werden wir dieses System in der gewohnten Breite und Qualität nicht erhalten können. Diese Reformen müssen rasch erfolgen. Dies müssen wir bei jeder Gelegenheit betonen.

Im Rahmen ihres Gestaltungsspielraums müssen die **urologischen Abteilungen und vor allem die Abteilungsleiter** für ein gutes Arbeitsklima sorgen, um den Verlust der hochspezialisierten Fach- und Oberärzte (ins Ausland oder in den niedergelassenen Bereich) zu minimieren. Ein respektvoller Umgang, ein eigenverantwortlicher Arbeitsbereich, eine Entlastung von der bürokratischen Bürde und eine adäquate Bringerlösung (im Falle von Wahlarztordinationen) sind eine der wenigen Möglichkeiten, auf Abteilungsebene diesbezüglich einzugreifen. Die 50+ Oberärzte wollen zum Teil keine Nachtdienste mehr absolvieren und es müssen endlich Gehaltsschemata entwickelt werden, die dies ohne finan-

zielle Abstriche ermöglichen. Derzeit ist es an vielen Abteilungen üblich, dass die 50+ Oberärzte Vollzeit (inkl. voller Nachtdienstverpflichtung) arbeiten, während die jungen Fach- und Oberärzte in Teilzeit gehen, um die „work-life balance“ zu optimieren und um die Wahlarztordinationen zu pushen. In dieser Zwei-Klassengesellschaft von Mitarbeitern kann ein gedeihliches Arbeitsklima nur sehr schwer entwickelt werden.

Aber auch der **niedergelassene Bereich** muss seinen Beitrag leisten, hier ist primär (wie oben bereits angesprochen) eine Verlängerung der Öffnungszeiten auch am Wochenende zu nennen. Der BvU und die Ärztekammer müssen in die entsprechenden Verhandlungen lösungsorientiert eintreten und es muss den Gebietskrankenkassen bewusst sein, dass dies mit Mehrkosten verbunden ist. Trotz des demographischen Wandels kam es in den letzten 10 Jahren zu einem Rückgang der urologischen Kassenverträge in Wien (nur um ein Beispiel zu nennen) von 46 auf 43 (-7%); die Anzahl der urologischen Wahlärzte stieg im gleichen Zeitraum in Wien von 50 auf 84 (+68%). Natürlich ist diese Entwicklung politisch gewollt, weil diese die Gebiets-

krankenkassen finanziell entlastet. Verglichen zu 2003 gibt es in Österreich heute etwa 1.000 Kassenstellen weniger, alleine in Wien 300. Die urologische Versorgung im niedergelassenen Bereich jener Patienten, die sich keinen Wahlarzt leisten können, hat sich dadurch verschlechtert: die Wartezeiten auf einen Termin sind zum Teil lang, manche Leistungen (flexible Zystoskopien, Blaseninstillationen, Prostatabiopsien) wurden in die Spitalsambulanzen verschoben (primär weil die Honorierung durch die Gebietskrankenkassen kaum kostendeckend ist; natürlich ist dies auch im Spital so, aber das zahlt ja ein anderer „Topf“) und das Vertretungssystem macht eine kontinuierliche Behandlung mancherorts schwierig.

Letztendlich müssen die urologischen Fachabteilungen und die niedergelassenen Kollegen intensiver als bisher an urologischen Forschungsnetzwerken (**Stichwort QuaPU**) zusammen- und mitarbeiten, um das Standing des Faches Urologie in der öffentlichen und politischen Wahrnehmung zu steigern.

Prim. Univ. Prof. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU
Generalsekretär der ÖGU

Als Beilage zur 53. Ausgabe der NÖGU:

„Loose Tie“: Broschüre zur Prostata-Vorsorge

Bereits zum zweiten Mal ruft die Österreichische Krebshilfe mit ihrer Aktion „Loose Tie“ alle Männer ab 45 zur Prostatakrebs-Vorsorge auf. Die lockere Krawatte soll Männer erinnern, den Alltagsstress einmal sein zu lassen und sich Zeit für einen wichtigen Termin zu nehmen: Die Prostata-Vorsorge ab 45.

„Viele Männer empfinden Vorsorgebewusstsein nach wie vor leider immer noch als ‚Schwäche‘ und das wollen wir mit unserer Aktion verändern“, erläutert Krebshilfe-Präsident Prim. Univ. Prof. Dr. Paul Sevelda die Motive der „Loose Tie“ Aktion, die die Krebshilfe 2015 gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und dem Berufsverband Österreichs Urologen startete.

Die Kreativen der Tafelrunde – unter Federführung von Gerald Fleischhacker – zeichnen gemeinsam mit der Krebshilfe für die Weiterentwicklung der Aktion verantwortlich. Der Fokus liegt heuer bei dem Aufruf, die Kra-

watte zu lockern und damit ein Zeichen zu setzen. Unter www.LooseTie.at, auf facebook und unter #LooseTie sowie #ProstataVorsorge werden Bilder aller „Loose Tie“-Träger veröffentlicht. Prominente Unterstützer wie Dieter Chmelar, Volker Piesczek, Rainer Pariasek, Günther Lainer u.v.m. haben sich bereits solidarisch gezeigt und ihr „Loose Tie“-Bild veröffentlicht.

Es ist uns ein großes Anliegen, möglichst viele Männer zu erreichen und ihnen die Wichtigkeit der Prostata-Vorsorge bewusst zu machen,“ erklärt Krebshilfe-Geschäftsführerin Mag. Martina Löwe. „Sehr viele Menschen haben sich dafür mit so viel Engagement, Kreativität und positiver Energie eingesetzt. Ihnen allen möchte ich herzlich danken!“

Die neue Krebshilfe-Broschüre „Aus Liebe zum Leben.“ informiert ausführlich nicht nur über Prostata-Vorsorge, sondern auch über Vorsorge und Früherkennung von allen für Männer relevanten Krebserkrankungen.



Sie können die Broschüre kostenlos bei der Österreichischen Krebshilfe anfordern:

Rückfragen:

Österreichische Krebshilfe
Mag. Martina Löwe
Tuchlauben 19/10, 1010 Wien
loewe@krebshilfe.net
www.krebshilfe.net

Nachruf auf Dr. Brigitte Esterbauer



Tief betroffen hat uns am 22. 1. 2016 der Tod von unserer geschätzten Kollegin Britta Esterbauer, die uns mit 48 Jahren nach schwerer Krankheit verlassen hat.

Als Salzburgerin kehrte sie nach dem Medizinstudium in Wien für den Turnus wieder in die Heimat zurück und startete 1993 ihre medizinische Laufbahn im ehemaligen St. Johannsspital, der heutigen SALK. Dort absolvierte sie die gesamte Turnus- und FA-Ausbildung, machte die FEBU-Prüfung und war ab 2003 Oberärztin an der Abteilung für Urologie und Andrologie. Zuletzt war sie Leiterin der andrologischen Ambulanz, bis sie 2011 in den niedergelassenen Bereich in Salzburg/Nonntal wechselte.

Sie war 2 Jahre Vorsitzende des Andrologischen Arbeitskreises der ÖGU, sowie Vorstandsmitglied der Österreichischen Akademie für Sexualmedizin beim Referat für Sexualmedizin der Ärztekammer Salzburg.

Besonders aufgefallen ist sie immer durch ihr Engagement, ihre Intelligenz und ihr freundliches Auftreten. Gebrannt hat sie für die Andrologie, Gleichberechtigung von Mann und Frau und ihren Ehemann Harry.

Wenn ein lieber Mensch so früh gehen muss, hinterlässt er einen demütig.

Dr. Andrea Gnad

Aus der Fortbildungskommission

Richard-Übelhör-Forschungsstipendium

Das Richard-Übelhör-Forschungsstipendium der Fortbildungskommission der ÖGU dient der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Urologie in Österreich und soll junge Urologen/innen den Einstieg in eine forschungsorientierte Karriere ermöglichen. Ziel des Stipendienprogramms ist es, insbesondere Assistenzärzte/innen für einen definierten Zeitraum von ihrer klinischen Routine eine Freistellung zu ermöglichen. An einer anerkannten Forschungsinstitution sollen selbständiges wissenschaftliches Arbeiten vertieft und neue Methoden/Techniken erlernt werden. Ein Stipendium wird für ein definiertes Forschungsvorhaben bewilligt, welches im inhaltlichen Kontext zur Forschungsstruktur der gastgebenden Einrichtung steht und vom Stipendiaten unter Anleitung eines qualifizierten Wissenschaftlers bearbeitet werden soll. Insbesondere möchte die Fortbildungskommission der ÖGU auch die Infrastruktur der urologischen Forschung in Österreich nachhaltig unterstützen. Erworbene wissenschaftlich-thematische und methodische Neuerungen sollten, wenn möglich, in der Heimatklinik etabliert werden. Ebenfalls ist anzustreben, die Kooperation der Arbeitsgruppen über den Förderzeitraum hinaus aufrecht zu erhalten. Die Ergebnisse aus dem Forschungsstipendium dürfen natürlich die Grundlage weiterer eigener Drittmittelanträge sein.

Förderumfang und -mittel

Das Richard-Übelhör-Forschungsstipendium umfasst die Finanzierung von Sach- oder Reisekosten im Wert von max. € 5.000,00/Stipendiat. Weitere Mittel, wie Gehalts- und Sozialleistungen, sowie Mittel der Heimatklinik für personellen Ersatz werden nicht zugestanden. Es werden Fördermittel für jeweils 3 ausgewählte Urologie-Forschungsstipendien/Jahr von der Fortbildungskommission der ÖGU zur Verfügung gestellt.

Rahmenbedingungen

Für das Richard-Übelhör-Forschungsstipendium gelten folgende Regeln und Bedingungen:

- Antragsberechtigt sind klinisch tätige Ärzte/innen einer Urologischen Klinik/Abteilung in Österreich.
- Die gastgebende Einrichtung kann einer Urologischen Klinik oder einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung angehören. Personelle, strukturelle und inhaltliche Qualitäten entscheiden über die Eignung der gastgebenden Einrichtung.
- Die Finanzierung des Forschungsprojektes muss vom betreuenden Wissenschaftler der gastgebenden Einrichtung bestätigt werden, bzw. eine Vorlage der Rechnungen/Belege muss erfolgen.
- Es muss ein Einverständnis des Abteilungsvorstandes des Bewerbers vorliegen. Die Freistellung vom Dienstbetrieb in der Heimatklinik darf intern selbstständig geregelt werden (z.B. Teilnahme an Nacht- und WE-Diensten).
- Die Bewertung der Anträge erfolgt durch jeweils zwei externe Fachgutachter. Diese werden auf Vorschlag der Fortbildungskommission der ÖGU ernannt. Eine Entscheidung über die Vergabe des Stipendiums erfolgt auf Basis der Gutachten und eines Votums des Vorsitzenden der Fortbildungskommission.
- Für den Stipendiaten besteht Berichtspflicht gegenüber der Fortbildungskommission der ÖGU; es werden nach Abschluss des Projektes ein schriftlicher Bericht und eine Präsentation der Ergebnisse auf der nächstfolgenden ÖGU-Jahrestagung erwartet.

Bewerbungsverfahren

Die vollständigen Bewerbungsunterlagen enthalten folgende Dokumente:

1. Lebenslauf
2. Projektbeschreibung (Titel, Wissenschaftlicher Hintergrund, Projektziele, Methoden, Arbeitsprogramm, Zeitplan und Referenzen).
3. Angaben zur gastgebenden Forschungseinrichtung und Bestätigung des gastgebenden Wissenschaftlers über Betreuung und Durchführung des Stipendium-Projektes.
4. Einverständniserklärung des Abteilungsvorstandes der Bewerberin / des Bewerbers.
5. Das Projekt muss auf Einladung mit einer 5-min. Präsentation im Rahmen der ÖGU-Jahrestagung durch den Bewerber vorgestellt werden.
6. Es werden 3 Stipendien/Jahr von der Fortbildungskommission vergeben.
7. Die Bewerbungsfrist für das Auswahlverfahren 2016 endet am 30. September 2016.

Bitte reichen Sie Ihre kompletten Bewerbungsunterlagen elektronisch (MS-Office- oder PDF-Dokumente) an folgende Adresse ein:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Steffen Krause
Vorsitzender der
Fortbildungskommission der ÖGU
Vorstand der Klinik für Urologie und
Andrologie
Kepler Universitätsklinikum GmbH
Med Campus III
Krankenhausstraße 9
A-4021 Linz

Tel.: +43 (0)5 7806 83-2243
Fax: +43 (0)5 7806 83-2246

steffen.krause@akh.linz.at
www.kepleruniklinikum.at

Aus der Ausbildungskommission

Ärzteausbildung neu – Gibt es etwas NEUES?

E. Plas

Bezugnehmend auf meinen Beitrag „Ärzteausbildung neu – Thema Ausbildungsstätten: Denn sie wissen nicht, was sie tun!!“ in Ausgabe 52, 2015 der NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie möchte ich Ihnen eine aktuelle Zusammenfassung der letzten Sitzung der Akademie der Ärzte im April 2016 liefern.

Das Thema „Ausbildungsordnung neu“ beschäftigt alle „Player“ und stellt gleichzeitig auch alle vor neue An- und Herausforderungen.

Die Abbildung der Akademie der Ärzte stellt nochmals den derzeitigen Stand der Ärzteausbildung dar (Abb. 1).

Die Inhalte der 6 Module innerhalb der Schwerpunktausbildung für Urologie wurden wiederholt präsentiert und sind unter www.aerztekammer.at/fachaerzte2015#Anl32 abrufbar, das wissenschaftliche Modul unter www.aerztekammer.at/wissenschaftliches-modul. Für das wissenschaftliche Modul sind auch die Anrechnung einer wissenschaftlichen Arbeit oder ein PhD verwendbar.



Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU, FECSM

Übergangsbestimmungen für Ausbildungen, die vor dem 31.5.2015 begonnen wurden, können nach der geltenden ÄAO abgeschlossen werden, sofern ein Arzt vor dem 31.5.2015 in die Ärzteliste eingetragen wurde. Dies gilt auch für Fächer, die in der neuen Ausbildungsordnung nicht mehr vorgesehen sind.

ALLGEM. MEDIZIN	INTERNISTISCHE FÄCHER	CHIRURGISCHE FÄCHER	ANDERE FÄCHER
9 Monate Basisausbildung (ausgenommen Sonderfach Anatomie)			
27 Monate Spitals- turnus	27 Monate Sonderfach- Grundausbildung Innere Medizin	Je nach Fach 15-36 Monate Sonderfach- Grundausbildung	Je nach Fach 15-45 Monate Sonderfach- Grundausbildung
6 Monate Lehrpraxis	36 Monate Schwerpunkt Kardio Gastro Lunge Nephro etc.	Je nach Fach 27-48 Monate Schwerpunkt- Ausbildung Gefäßchirurgie Herzchirurgie Kinderchirurgie Thoraxchirurgie Viszeralchirurgie Neurochirurgie Plastische Chirurgie	Je nach Fach 24-36 Monate in drei Modulen Schwerpunkt- Ausbildung im Sonderfach
42 Monate	72 Monate	72 Monate	48-72 Monate

Abb. 1 (mit freundlicher Genehmigung der Akademie der Ärzte)



Spontan

steht ihm gut.

**DER NEUE
PDE-5-HEMMER**



BEI EREKTILER DYSFUNKTION:

SCHNELLER WIRKEINTRITT¹

LANGE WIRKDAUER¹

GUTE VERTRÄGLICHKEIT¹

Spedra[®]
avanafil

Aus der ÖGU

Unterbrechungen u.a. durch Elternkarenz, Auslandsaufenthalte etc. beeinträchtigen dies nicht. Zum Wechsel von der Ausbildungsordnung „alt“ in „neu“ erfolgt die Anrechnung bisher absolvierter Ausbildungszeiten durch die Österreichische Ärztekammer inklusive der inhaltlichen und zeitlichen Prüfung der Unterlagen.

Des Weiteren muss die Abteilung für die Anerkennung als Ausbildungsstätte eingereicht haben. Aufgrund der Vielzahl an Ansuchen innerhalb der letzten 6 Monate ist es der ÖÄK bis dato verständlicherweise nicht möglich gewesen, diese alle termingerecht zu beantworten; somit ist auch eine retrospektive Anerkennung als Ausbildungsstätte möglich und junge Kollegen können auch diese neuen Positionen antreten. Es könnte im Einzelfall vorkommen, dass eine Ausbildungsstätte nicht die Akkreditierung bzw. die Anzahl der angesuchten Ausbildungsstellen erhält. In diesem Fall besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die bisherigen Monate für eine andere Ausbildung wiederum anerkannt werden können bzw. es jedoch im schlechtesten Fall zum Verlust der Monate kommen kann. Der Beginn der Ausbildung ist derzeit somit nicht garantiert mit der Akkreditierung der Ausbildungsstätte als ebensolche verknüpft und sollte im jeweiligen Fall hinterfragt werden.

Neben diesen Vorgaben ist bei einem Wechsel von Ausbildung „alt“ in „neu“ die Zustimmung des Dienstgebers erforderlich.

Obwohl im Rahmen der Schwerpunktausbildung nur 3 Module verpflichtend zu wählen sind, wird im Rahmen der Facharztprüfung in allen Fächern das gesamte Fach geprüft, dh. die österreichische FA-Prüfung für Urologie ist ident mit der ins Deutsche übersetzten EBU-Prüfung und findet gemäß den bisherigen Gepflogenheiten 1x jährlich statt. Wie bereits mehrfach in Fortbildungen dargestellt, ist das Fach Urologie das einzige Sonderfach, deren österreichische Prüfung gleichzeitig zur Gänze die Grundlage für die Erlangung des Fellow of the European Boards of Urology (FEBU) darstellt. Somit möchte ich wiederholt mit Nachdruck darauf hinweisen, dass es uns gelungen ist, das hohe Niveau der EBU-Prüfung auch für Österreich geltend zu machen, da die Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie nicht in der Lage wäre, die enormen logistischen Anforderungen an die Prüfung im Sinne einer multiple choice

Bewertung zu erarbeiten und durchzuführen. Es gilt, alle pros und contras gegeneinander abzuwägen und den unterschiedlichen Zugang der Österreichischen Ärztekammer in Vertretung durch die Akademie der Ärzte sowie die Organisation der EBU zu berücksichtigen und deren Vorgaben in unser Modell einfließen zu lassen. Änderungen an beiden Seiten bzw. von den Anwendern können nur dazu führen, dass unser Modell nicht weiter betrieben werden kann und wir sowohl die internationale Vernetzung als auch die hohe Qualität der Prüfung in Zukunft nicht mehr anbieten könnten. Dies betrifft in erster Linie die Berechtigung zum Antritt zur Facharztprüfung – die Vorgabe der EBU für den Antritt zur Facharztprüfung am Ende der Ausbildung ist, dass der Kandidat ein sogenannter „final year resident“ ist – somit im letzten Ausbildungsjahr sinnvollerweise zur Facharztprüfung antritt. Wiederholt wurde darauf verwiesen, dass unser Fach in der glücklichen Lage ist, ausbildungsbegleitend auch die „In Service Examination“ jährlich, zumindest derzeit noch kostenlos, anzubieten. Somit kann jeder Auszubildende sein Wissen ab Beginn der Ausbildung mittels multiple choice Prüfung evaluieren. Die Novelle zur Ausbildungsordnung sieht vor, dass in Österreich ab dem 44. Ausbildungsmonat, bei einer Gesamtdauer der Ausbildung für alle Fächer von 72 Monaten zur Prüfung angetreten werden kann. Dieser deutliche Unterschied im Zugang zur Facharztprüfung wird in Zukunft zunehmend problematisch, da nach Angaben der Akademie der Ärzte im Jahr 2015 63,4% aller Kandidaten zu Facharztprüfungen in Österreich mit weniger als 56 Ausbildungsmonaten antraten. Bis dato konnte mittels den Gegenfächern in den meisten Fällen so argumentiert werden, dass für beide Körperschaften der Antritt zur Prüfung rechtens war. In Zukunft wird das jedoch aufgrund des modularen Systems nicht mehr möglich sein und im Sinne aller Mitglieder der ÖGU möchte ich nochmals an unsere jungen Kolleginnen und Kollegen appellieren, nicht durch Alleingänge die Kooperation mit der EBU zu beeinträchtigen, die im schlechtesten Fall zur Trennung der österreichischen Facharztprüfung von der EBU-Prüfung führen würde. Es möge sich jeder nochmals das Ziel der Facharztprüfung vor Augen führen – am Ende der Ausbildung vor Eintritt in einen neuen beruflichen Abschnitt, sein Wissen nochmals zu überprüfen. Es macht keinen Sinn, knapp nach der Hälfte der

absolvierten Ausbildungszeit die Facharztprüfung zu absolvieren – es ist die letzte Überprüfung Ihres Wissens und sollte somit auch dementsprechend durchgeführt werden.

Um die Änderungen allen zugänglich zu machen, sei nochmals auf die Verordnung der Ausbildungsinhalte und die Ausgestaltung der Rasterzeugnisse durch die ÖÄK (KEF-RZ Verordnung), die mit allen wissenschaftlichen Gesellschaften und Bundesfachgruppen diskutiert wurde, verwiesen. Die Ausbildungsinhalte sind als Anlagen der KEF-RZ V 2015 auf der Homepage abrufbar (www.aerztekammer.at/kef_und_rz-v_2015_anlagen).

Neben den Ausbildungsinhalten, den Vorgaben an die Ausbildungsstätten wurde auch das Ausbildungsausmaß neu definiert. Es wurde festgelegt, dass die Kernausbildungszeit im Ausmaß von 35 Wochenstunden zu absolvieren ist. Davon müssen 25 Wochenstunden in der Zeit zwischen 7.00 und 16.00 Uhr erfolgen. Auch die Ausbildung im Rahmen einer Teilzeittätigkeit wurde dahingehend festgelegt, dass diese bereits ab 12 Wochenstunden möglich ist, wobei die Festlegung des Ausmaßes der Anrechenbarkeit in der ÄAO beschrieben ist und zwei Drittel der vereinbarten Teilzeitbeschäftigung zwischen 7.00 und 16.00 Uhr liegen muss. Des Weiteren ist ein Nachtdienst pro Monat in einem Durchrechnungszeitraum von 3 Monaten verpflichtend.

Zusätzlich zu diesen Änderungen wurde auch die sogenannte Ausbildungsstellen-Zählung neu geregelt. Bisher erfolgte, offensichtlich mehr oder weniger akkurat, die halbjährliche Meldung der Fach- bzw. Turnusärzte an die ÄK. Um hiermit assoziierte Unklarheiten zu bereinigen, wurde eine sogenannte Ausbildungsstellenverwaltungsapplikation (ASV) etabliert. Dabei erfolgte die elektronische Meldung der Auszubildenden an die ÖÄK mittels eines eigenen Systems seit 1.7.2015. Jeglicher Beginn, Unterbrechung und/oder Änderung des Ausbildungsausmaßes sowie das Ende der Ausbildung sind pro Turnusarzt innerhalb eines Monats vom Krankenanstaltenträger zu melden. Das System wurde so eingerichtet, dass es sowohl „alte“ und „neue“ Stellen enthält. Etwaige Meldungen, die nicht ausbildungsordnungskonform sind, werden vom System erkannt und ausgewiesen.

Jeder Auszubildende sollte zudem über seinen dfp-Zugang nachsehen können, ob er als Auszubildender der Österreichischen Ärztekammer gemeldet wurde.

Verpflichtendes DFP-Diplom

Somit möchte ich abschließend nochmals auf die gesetzlichen Fortbildungsnachweise aufmerksam machen, die mit 1.9.2016 gemeldet sein müssen. Grundlage dafür ist das Ärztegesetz §49(1), wodurch der Arzt die Verpflichtung hat, sich laufend im Rahmen von anerkannten Fortbildungsprogrammen der Ärztekammern in den Bundesländern oder der Österreichischen Ärztekammer oder im Rahmen anerkannter ausländischer Fortbildungsprogramme fortzubilden. Weiters wird unter § 49 (2c) vorgeschrieben, dass Ärzte, die zur selbstständigen Berufsausübung berechtigt sind, ihre absolvierte Fortbildung zumindest alle drei Jahre gegenüber der Österreichischen Ärztekammer glaubhaft zu machen. Die Österreichische Ärztekammer hat diese Meldungen zu überprüfen und auszuwerten sowie als Grundlage für die Berichterstattung gemäß § 117b Abs. 1 Z 21 lit. e heranzuziehen. Dies betrifft somit alle Ärztinnen und Ärzte, die gemäß § 28 (3) Ärztinnen und Ärzte für Allgemeinmedizin, Fachärztinnen und Fachärzte oder approbierte Ärztinnen und Ärzte sind, die bis inklusive 31.8.2013 mit einem Ius Practicandi in die Ärzteliste eingetragen wurden und am 1.9.2016 in die Ärzteliste noch immer eingetragen sind.

Für alle genannten gilt (Abb. 2):

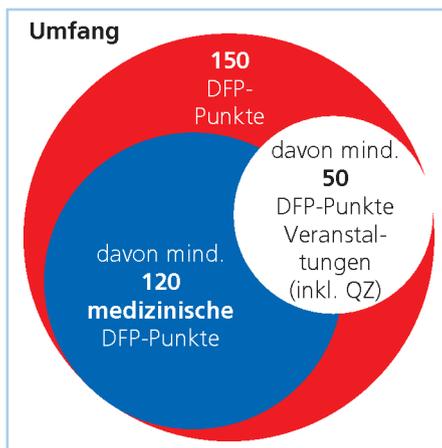


Abb. 2: Überschneidungen sind zulässig. Z.B. kann eine Veranstaltung/Qualitätszirkel gleichzeitig auch mit medizinischen DFP-Punkten approbiert sein.

Stichtag 1. September 2016
Überprüfung durch die ÖÄK/Akademie

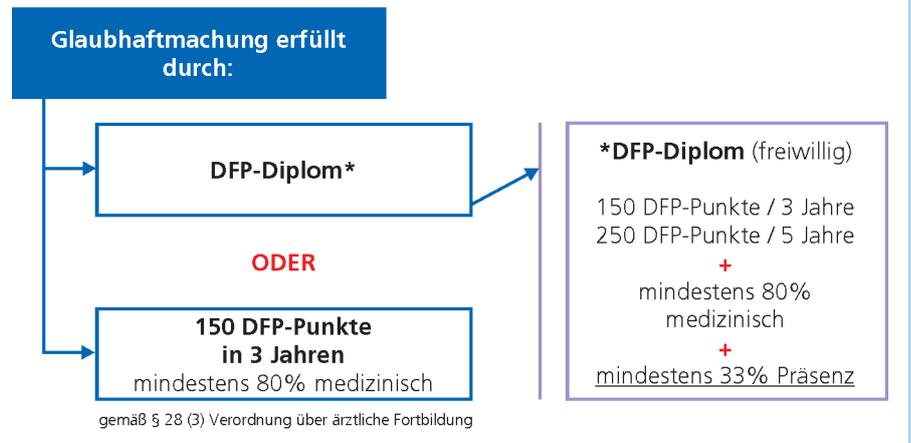


Abb. 3: Modus der Überprüfung (mit freundlicher Genehmigung der Akademie für Ärzte)

Es müssen mit Stichtag 1.9.2016 alle Kolleginnen und Kollegen Ihre DFP Punkte über „meindfp“ eingetragen haben. Dann folgt gemäß **Abbildung 3** die Kontrolle durch die Ärztekammer.

Erfolgt dies nicht zeitgerecht, so sind laut Akademie der Ärzte, nach der Meldefrist am 1.12.2016, folgende Konsequenzen zu erwarten:

- Nachfrist durch die ÖÄK
- Kein Nachweis bzw. Nichterfüllung: Meldung an den Disziplinarsenat der ÖÄK
- Disziplinarrechtliche Konsequenzen: Schriftlicher Verweis bis zu Berufsverbot (bei beharrlicher Verweigerung der Erfüllung der Fortbildungspflicht).

ung der Erfüllung der Fortbildungspflicht).

Anhand der zahlreichen Fortbildungsveranstaltungen, die alljährlich angeboten und besucht werden, sollte es kein Problem darstellen, die erforderlichen Vorgaben entsprechend den gesetzlichen Vorgaben zu erfüllen. Leider muss man sich hierzu einmal die Zeit nehmen, sein dfp-Konto anzulegen bzw. zu aktualisieren; gleichzeitig entbindet es jeden jedoch von etwaigen Diskussionen oder berufsrechtlichen Konsequenzen.

Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas,
FEBU, FECSM
Leiter der Ausbildungskommission
der ÖGU

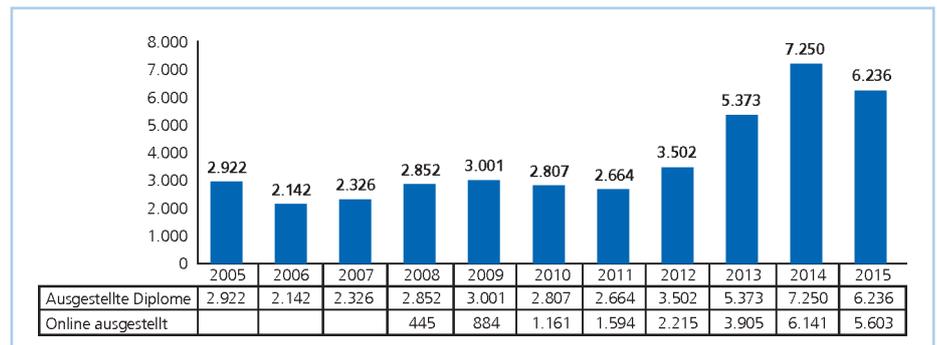


Abb. 4: Ausgestellte DFP-Diplome 2005-2015 (Quelle: Österreichische Ärztekammer; Stand: März 2016)

Aus dem Arbeitskreis für Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen

18. Winterworkshop des andrologischen Arbeitskreises

A. Gnad

Der diesjährige Winterworkshop (WWS) fand in Ebners Waldhof in Fuschl am See statt. Er stand ganz unter dem Zeichen der Begegnung junger Kollegen und erfahrener Andrologen auf Augenhöhe. Das Programm bestand aus einer bunten Mischung andrologischer Themen, die Diskussionen waren angeregt und die Atmosphäre freundschaftlich. Wie üblich am WWS wurden die Beiträge von den Mitgliedern selbst gestaltet. Ich möchte nun nochmals die Gelegenheit nutzen, mich bei allen Referenten herzlich für die Gestaltung dieser gelungenen Veranstaltung zu bedanken.

Prof. Jungwirth hat uns von den wichtigen Ergebnissen der Vasektomiestudie des andrologischen AK berichtet, die im Journal of sexual Medicine unter dem Titel: „*The effect of vasectomy on the sexual life of couples*“ veröffentlicht wurden.

In dieser Studie wurden 76 Paare vor und 3 Monate nach Vasektomie mittels Fragebögen (Frauen: FSFI, Männer: IIEF+SEAR (self esteem and relationship questionnaire)) zu ihrer sexuellen und allgemeinen Beziehungszufriedenheit befragt. Außerdem wurden postoperative Schmerzen und Komplikationen erhoben. Die Ergebnisse waren durchaus positiv und sprechen deutlich für die Vasektomie als Verhütungsmittel bei abgeschlossenem Kinderwunsch.

Die Ergebnisse in Kurzform:

- 76% der Männer waren verheiratet, 34% in Lebensgemeinschaft
- Das Durchschnittsalter Frau:Mann = 37:39 Jahre
- Anzahl der Kinder: 2,6! (überdurchschnittlich)

- Entscheidung für die Vasektomie:
 - 63% der Männer allein
 - 37% gemeinschaftlich mit der Partnerin

94,5% der Männer und 97,2% der befragten Frauen gaben an, sie würden den Eingriff wieder vornehmen lassen. Er hatte keine negativen Auswirkungen auf die Sexualität, wurde als schmerzarm beurteilt (3,5 auf der Skala von 1-10) und verbesserte die sexuelle Zufriedenheit und die Beziehung zur Partnerin signifikant.

Besonders auffällig war jedoch, dass die Hauptprofiteure der Vasektomie die Frauen waren, bei denen in sämtlichen Domänen (Sexuelles Begehren, sexuelle Erregung, Lubrifikation, Orgasmusfunktion, Allgemeine Zufriedenheit) des female sexual function index (FSFI) eine signifikante Verbesserung feststellbar war.

Kollege **Prof. Margreiter** berichtete seine ersten Erfahrungen mit Xiapex® zur Behandlung der Induratio penis plastica (IPP).

Im Zeitraum von August 2015 – Jänner 2016 behandelte er 10 Patienten mit IPP mit Xiapex® (Kollagenase-Clostridium histolyticum). Volle 4 Injektionszyklen wurden nur bei einem Patienten angewandt, abgebrochen hatten die Therapie zwei Patienten. Die Männer waren im Schnitt 52,9 Jahre alt, hatten zu 30% eine Erektile Dysfunktion. Einmal lag ein Penistrauma in der Anamnese vor und die Verkrümmung bestand im Schnitt seit 1,4 Jahren. Die ursprüngliche Kurvatur von im Schnitt 63° verbesserte sich nach durchschnittlich 1,7 Zyklen um -21° (33%) auf 42°.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren



OÄ Dr. Andrea Gnad, FEBU

oberflächliche Hauteinblutungen mit 80%, penile Schwellungen mit 50%, peniler Schmerz mit 40%, Blutblasen mit 10%.

Es zeigte sich auch, dass der deutlichste Rückgang der Krümmung bereits mit dem ersten Injektionszyklus erreicht wurde und bei nur wenigen Patienten vier Therapiezyklen notwendig waren. Besonders wichtig ist jedoch die Patientenselektion und realistische Einschätzung der Therapieziele vor Therapiebeginn.

Besonders neugierig waren alle auf den Beitrag von Frau **Dr. Kloss**, die über das in Österreich noch nicht zugelassene Medikament *Flibanserin* berichtet hatte. Es ist das erste von der FDA zugelassene Medikament für die Therapie einer erworbenen, generalisierten HSDD bei prämenopausalen Frauen. Die sogenannte Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD), ist definiert als mangelnde oder fehlende sexuelle Fantasie und Verlangen nach Sex, mit einem ausgeprägten Leidensdruck und dadurch resultierenden zwischenmenschlichen Problemen, die nicht auf eine andere psychiatrische Störung, medizinische Erkrankung oder einen Wirkstoff (z.B. Medikamente) zurückzuführen sind.

HSDD ist die häufigste Form der FSD (Female Sexual Dysfunction) und die am häufigsten anzutreffende sexuelle Funktionsstörung der Frau in der klinischen Praxis.

Es gibt bisher keine medikamentöse Therapieoption. Vorübergehend gab es das Testosteronpflaster Intrinsa® (Procter & Gamble Pharmaceuticals), dies wurde jedoch im Juni 2012 von der EMA vom Markt genommen. Die damalige Zulassung in Europa bestand für Frauen, die durch einen chirurgischen Eingriff menopausal geworden waren und eine systemische Östrogentherapie erhielten.

Flibanserin wurde von Boehringer Ingelheim als Antidepressivum entwickelt. Es war in dieser Indikation ineffektiv, ist aber mit pro-sexuellen Nebenwirkungen aufgefallen. Ab den frühen 2000er Jahren wurde Flibanserin in dieser neuen Indikation getestet. Es handelt sich dabei um einen postsynaptischen Agonisten am Serotonin Rezeptor 5-HT_{1A} und einen Antagonisten am 5-HT_{2A} Rezeptor. Am Dopamin Rezeptor D₄ schwacher Partialagonist. Es führt zu einem anhaltenden Anstieg der Basalwerte von Dopamin und Noradrenalin im präfrontalen Cortex sowie einem vorübergehenden Abfall der Serotoninlevel in einigen Gehirnbereichen (Präfrontaler Cortex, Nucleus accumbens, Hypothalamus – jedoch nicht in anderen Hirngebieten wie dem Hippocampus).

Nach den initialen Studien DAISY und VIOLET (2010) wurde von der FDA die Zulassung wegen fehlender Signifikanz des sexuellen Verlangens gegenüber Placebo verweigert. Daraufhin übernahm Sprout Pharmaceuticals die Forschung. Es gab eine weitere Phase III Studie (BEGONIA) mit geändertem Endpunkt. Es war eine retrospektive Erhebung des Sexualverlangens über die letzten 4 Wochen mittels Female Sexual Function Index (FSFI) desire domain score. Nachgewiesen wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit gegen-

über dem Placebo auch bei Sexualverlangen.

2013 gab es ebenfalls keine Zulassung durch die FDA aufgrund Sicherheitsbedenken und kurzen Studiendauern (24 Wochen Therapie). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel (11,4%), Somnolenz (11,2%), Übelkeit (10,4%), Müdigkeit (9,2%), Schlaflosigkeit (4,9%).

Daraufhin kam es zu heftigen Kontroversen mit Frauenrechtsgruppen in den USA sowie dem Vorwurf des Sexismus gegenüber der FDA („Viagra zugelassen, nicht Flibanserin“ vs. Behauptung „Unternehmen missbrauche die Aktivistinnen, um ein noch nicht als sicher bewiesenes Präparat durchzudrücken“). Weitere Studien folgten (gleiche efficacy und safety-Daten, auch wirksam bei postmenopausalen Frauen).

Im August 2015 wurde Flibanserin im dritten Anlauf von der FDA (18 zu 6 Stimmen) schließlich zu oben genannter Indikation zugelassen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Flibanserin im Schnitt 0,5-1x/Monat zu einem zusätzlichen „befriedigenden sexuellen Ereignis“ gegenüber Placebo führt. Nach 4 Wochen zeigt sich eine mäßige Wirkung, das Plateau wird meist nach 8-16 Wochen erreicht. Es gibt in ca. 10% Nebenwirkungen, muss täglich eingenommen werden, auf Alkohol muss verzichtet werden. Die Kombinationstherapie aus Psychotherapie und Pharmakotherapie ist wie bei fast allen sexuellen Funktionsstörungen besser als eine Therapieform allein – auch bei FSD/HSDD.

Dr. Buchner berichtete über das „*Post orgasmic illness syndrome (POIS)*“. Es ist ein seltenes (0,25-1%) Krankheitsbild, welches nach einem Samenerguss durch

grippeähnliche Symptome und Wahrnehmungsstörungen gekennzeichnet ist. Erstmals beschrieben wurde das Syndrom 2002 von Waldinger und Schweitzer.

POIS beginnt innerhalb von 5-30 Minuten nach Ejakulation, die Symptome erreichen ihren Höhepunkt am 2. Tag. Die Symptomatik dauert bis zu 7 Tage, die Patienten vermeiden Geschlechtsverkehr, weiters zeigt sich eine hohe Koinkidenz mit Ejaculatio praecox (22-fach höher). Ursächlich ist laut der Studie von Waldinger eine immunologische Hyperreaktivität gegen die eigene Samenflüssigkeit. Auch das sogenannte Dhat-Syndrom zeigt ähnliche Symptome. Es handelt sich hierbei um eine angstbesetzte Vorstellung, mit dem Samen seine Lebensenergie zu verlieren. Diese kulturell bedingte Sexualneurose findet man hauptsächlich in südasiatischen Ländern und wurde erstmals 1960 in einem psychiatrischen Buch beschrieben.

Therapeutisch wird von Hyposensibilisierungen mit autologem Samen berichtet, sowie symptomatische Therapie mit NSAR, Antihistaminika oder auch kohlehydratarmer Diät.

Dies war nur ein kleiner Auszug aus einem abwechslungsreichen und kurzweiligen Programm.

OÄ Dr. Andrea Gnad, FEBU
Vorsitzende des Arbeitskreises für
Andrologie und sexuelle
Funktionsstörungen
Univ. Klinik für Urologie und
Andrologie
Paracelsus Medizinische
Privatuniversität
Müllner Hauptstraße 48
5020 Salzburg

Buch-Empfehlung

„Himmel auf Erden und Hölle im Kopf – Was Sexualität für uns bedeutet“

Sex ist etwas Überwältigendes. Kein anderer Lebensbereich bietet eine vergleichbare Vielfalt an Erlebnis- und Erfahrungsmöglichkeiten. Aber was bedeutet Sexualität eigentlich wirklich für uns? Erotik, Lust und Leidenschaft? Fortpflanzung, Schwangerschaft und Kinder kriegen? Und gibt es da für Sie sonst noch was? Der Klinische Sexualpsychologe Christoph Joseph Ahlers betrachtet das Thema auf eine völlig andere Art und Weise: Sex als

intimste Form von Kommunikation, als intensive Möglichkeit, psychosoziale Grundbedürfnisse körperlich und seelisch zugleich zu erfüllen. Dabei handelt es sich um unsere Wünsche danach, wahrgenommen, ernstgenommen und angenommen zu werden. Das bei Leibe greifen zu können, ist die tiefere Bedeutung von Sexualität.

Denken Sie Sex neu!

Christoph Joseph Ahlers
Michael Lissek

Himmel auf Erden und Hölle im Kopf – Was Sexualität für uns bedeutet

448 Seiten. Gebunden
€ 19,99 [D] / € 20,60 [A] /
CHF 26,90(UVP)
ISBN 978-3-442-31378-5
Goldmann Verlag München
Auch als E-Book erhältlich

Aus dem Arbeitskreis Primärärzte

Altersverteilung der urologischen Fachärztinnen und Fachärzte in Österreich

C. Riedl



Prim. Univ. Doz. Dr. Claus Riedl

Die neue Ausbildungsordnung sieht eine signifikante Vermehrung von Facharzt-ausbildungsstellen in Österreich vor. Um den Bedarf an Urologinnen und Urologen für die nächsten Jahre abschätzen zu können, wurde die Altersstruktur der derzeit bei der österreichischen Ärztekammer gemeldeten Fachärzte erfasst (Abb. 1).

Aus dieser Aufstellung ergibt sich für die nächsten 10-15 Jahre ein Facharztbedarf (unter der Annahme einer gleichbleibenden medizinischen Versorgungsstruktur) von ca. 250 Fachärzten.

Das bedeutet, dass pro Jahr ca. 20 neue Fachärzte Ihre Ausbildung abschließen sollten, um den Ersatzbedarf abzudecken. Bei derzeit 36 Fachabteilungen sollte in etwa alle zwei Jahre ein Facharzt pro Abteilung seine Ausbildung beenden, durchschnittlich bedeutet das (über alle Abteilungen gesehen) bei einer Gesamtausbildungszeit von 6 Jahren 3 Ausbildungsstellen pro Abteilung.

Natürlich gibt es enorme regionale Unterschiede, wie in Abb. 2 zu sehen, die Urologinnen und Urologen nach Bundesländern aufschlüsselt.

So sind in Wien und Niederösterreich ungefähr so viele Fachärzte tätig wie im restlichen Österreich.

Die Altersverteilung pro Bundesland hilft den lokalen Facharztbedarf abzuschätzen (Abb. 3).

Wahrscheinlich ist aber dieser Unterschied durch die Zahl der in den einzelnen Bundesländern lokalisierten Fachab-

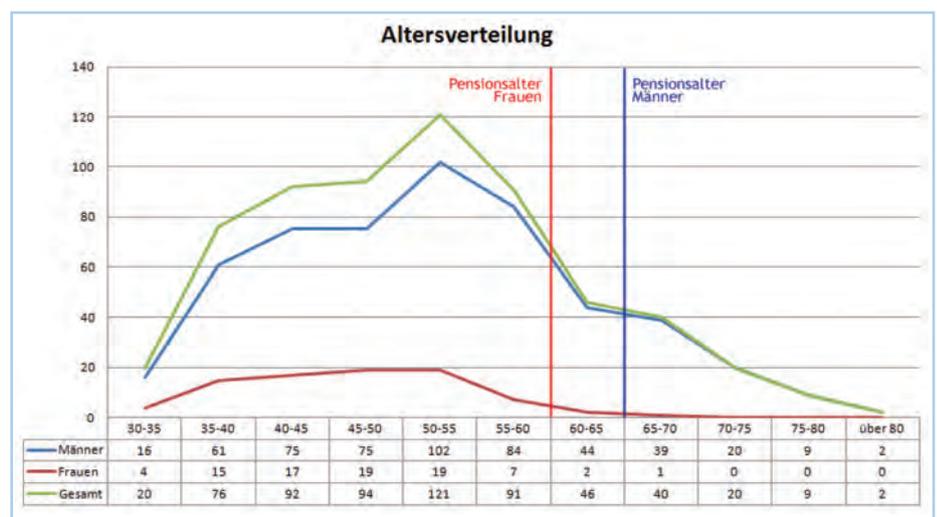


Abb. 1

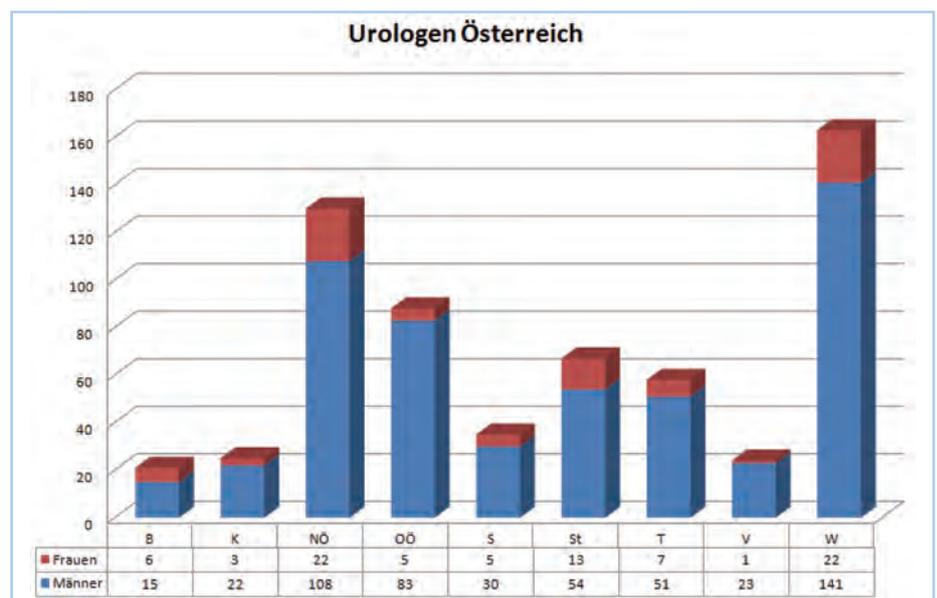


Abb. 2

teilungen, die die nächste Urologen- generation ausbilden, bereits abgebildet.

Diese Zahlen sollten die Grundlage für die Ausbildung junger Urologinnen und Urologen sein, um einerseits keinen Versorgungsmangel entstehen zu lassen, andererseits, keine „Überproduktion“ von dann vielleicht unbeschäftigten Fachärzten verantworten zu müssen.

Prim. Univ. Doz. Dr. Claus Riedl
Vorsitzender des Arbeitskreises
Primärärzte
Urologische Abteilung
Landeskrankenhaus Baden
Wimmergasse 19
2500 Baden

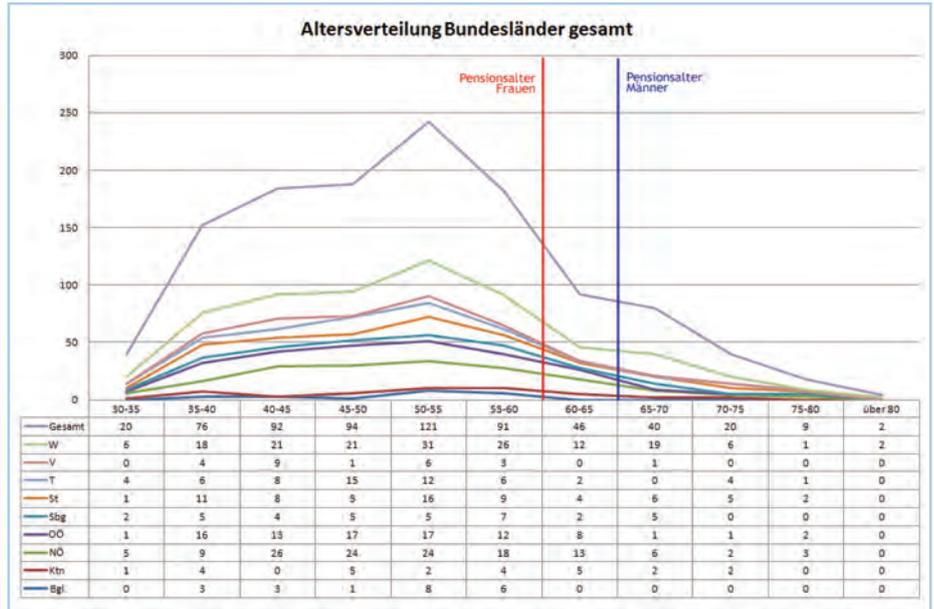


Abb. 3

**Sie wollen Ihren Patienten in eine Studie einbringen –
Hier finden Sie aktuelle
nationale und internationale Studienprotokolle und deren
Kontaktpersonen**

Cu-64 PSMA PET beim Prostata Karzinom

Studien-Koordinator Wilhelminenspital der Stadt Wien:

Univ. Prof. Dr. Siroos Mirzaei (siroos.mirzaei@wienkav.at)

Institut für Nuklearmedizin mit PET-Zentrum, Wilhelminenspital der Stadt Wien

ADONIS: Axitinib in Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma – A Non-Interventional Study of Real World Treatment Outcomes in Patients Receiving 2nd Line Axitinib after 1st Line Sunitinib

Studien-Koordinatoren LKH Oberwart:

OA Dr. Michael Szelinger (michael.szelinger@krages.at)

Ass. Dr. Damir Vukanovic (damir.vukanovic@krages.at)

Urologische Abteilung, LKH Oberwart

Studien-Koordinator Kepler Universitätsklinikum Linz Med. Campus III:

OA Dr. Volkmar Tauber (volkmar.tauber@akh.linz.at)

Urologie und Andrologie, Kepler Universitätsklinikum Linz Med. Campus III

Studienkoordinator LKH Salzburg:

Priv. Doz. Dr. Michael Mitterberger (m.mitterberger@salk.at)

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie, Paracelsus Medizinische Universität – Landeskrankenhaus Salzburg

ARAMIS: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of ODM-201 in Men with High-Risk Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Studien-Koordinator Kepler Universitätsklinikum Linz Med. Campus III:
OA Dr. Volkmar Tauber (volkmar.tauber@akh.linz.at)
Urologie und Andrologie, Kepler Universitätsklinikum Linz Med. Campus III

REASSURE: Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation

Studien-Koordinator Kepler Universitätsklinikum Linz Med. Campus III:
OA Dr. Volkmar Tauber (volkmar.tauber@akh.linz.at)
Urologie und Andrologie, Kepler Universitätsklinikum Linz Med. Campus III

Studienkoordinator LKH Salzburg:
Priv. Doz. Dr. Stephan Hruby (s.hruby@salk.at)
Universitätsklinik für Urologie und Andrologie, Paracelsus Medizinische Universität – Landeskrankenhaus Salzburg

Studienkoordinator Med. Universität Wien:
Univ. Prof. Dr. Michael Krainer (sabrina.fenkart@meduniwien.ac.at)
Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Onkologie, Med. Universität Wien

SOTIO – A Randomized, Double Blind, Multicenter, Parallel-Group, Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of DCVAC/PCa Versus Placebo in Men with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Eligible for 1st Line Chemotherapy

Studienkoordinator Med. Universität Wien:
Univ. Prof. Dr. Michael Krainer (sabrina.fenkart@meduniwien.ac.at)
Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Onkologie, Med. Universität Wien

Studienkoordinator LKH Salzburg:
Priv. Doz. Dr. Stephan Hruby (s.hruby@salk.at)
Universitätsklinik für Urologie und Andrologie, Paracelsus Medizinische Universität – Landeskrankenhaus Salzburg

PROSPER, A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Studienkoordinator Med. Universität Wien:
Univ. Prof. Dr. Michael Krainer (sabrina.fenkart@meduniwien.ac.at)
Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Onkologie, Med. Universität Wien

SPARTAN, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer

Studienkoordinator Med. Universität Wien:
Univ. Prof. Dr. Michael Krainer (sabrina.fenkart@meduniwien.ac.at)
Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Onkologie, Med. Universität Wien

PRESIDE – Eine randomisierte, doppelblinde, Phase IIIb-Studie der Wirksamkeit und Sicherheit der kontinuierlichen Gabe von Enzalutamid bei Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit Docetaxel plus Prednisolon behandelt werden und deren Erkrankung unter Enzalutamid alleine fortgeschritten ist.

Studienkoordinator Med. Universität Wien:
Univ. Prof. Dr. Michael Krainer (sabrina.fenkart@meduniwien.ac.at)
Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Onkologie, Med. Universität Wien

EMBARK – A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy

Studienkoordinator Med. Universität Wien:

Univ. Prof. Dr. Michael Krainer (sabrina.fenkart@meduniwien.ac.at)
Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Onkologie, Med. Universität Wien

Studienkoordinator LKH Salzburg:

Priv. Doz. Dr. Stephan Hruby (s.hruby@salk.at)
Universitätsklinik für Urologie und Andrologie, Paracelsus Medizinische Universität – Landeskrankenhaus Salzburg

Eine randomisierte, offene, kontrollierte, weltweit durchgeführte Multizenterprüfung der Phase III zur Untersuchung von MEDI4736, als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Tremelimumab im Vergleich zur Standard-Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit einem nicht resektierbaren schwerwiegenden Harnblasenkarzinom des Stadium IV

Studienkoordinator Hanusch-Krankenhaus, Wien:

Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU, FECSM (eugen.plas@wgkk.at)
Abteilung für Urologie, Hanusch-Krankenhaus



Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Wir möchten die Zusammenarbeit der uro-onkologischen Studienzentren in Österreich unterstützen und ersuchen um die Bekanntgabe der an Ihrer Abteilung aktuell laufenden Studientitel und der Kontaktperson.

Titel der Studie

.....
.....
.....
.....
.....

Kontakt

Titel, Name:
Krankenhaus:
Abteilung:
E-Mail:

Die laufenden Studientitel und der Name der Kontaktperson werden in den NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie veröffentlicht.

Redaktionsschluss:

Winterausgabe: 1. November	Sommerausgabe: 1. Mai
--------------------------------------	---------------------------------

Bitte schicken oder faxen Sie dieses Formular an folgende Adresse:



Per Mail: office@vermed.at Per Fax: 0316 / 42 60 71

Der Eid des Hippokrates – Ein hohles Versprechen in einer werteentleerten Welt

O. Zechner

Dieser Eid wurde erstmals durch den römischen Arzt **Scribonius Largus** im 1. Jahrhundert n. Ch. erwähnt – also lange Zeit nach dem Wirken von **Hippokrates von Kos** (ca. 400 v.Ch.). Somit verliert sich der Ursprung des Eides im Dunkel der Geschichte.

Von der Renaissance bis ins 20. Jahrhundert galt er als Schlüsseldokument ärztlicher Ethik. 1804 wurde er als Eid für Absolventen des Medizinstudiums an der Hochschule von Montpellier erstmals wörtlich rezipiert.

Seit dem 20. Jahrhundert ist das Verlesen des Eides anlässlich von Promotionsfeiern an vielen Hochschulen, vornehmlich in den USA Teil der Veranstaltung.

Inhaltlich stellt er nicht nur eine Richtlinie für ethisches Verhalten angehender und etablierter Ärzte dar, was sich insbesondere in der Ablehnung von Schwangerschaftsabbrüchen und Beihilfen zur Selbsttötung äußert, sondern kann durchaus auch als Konzept der Altersversicherung, Versorgung im Krankheitsfall und Vermeidung unziemlichen Verhaltens aufgefasst werden. Was davon in unserer Zeit noch übriggeblieben ist, das möchte ich im Folgenden untersuchen.

Dankbarkeit

Diese Tugend hat in der heutigen Zeit nahezu alle Bedeutung verloren. Die Ich-Bezogenheit und grenzenlose Gier nach kommerziellem Erfolg ächtet geradezu diese vormals in der Gesellschaft wertgeschätzte emotionelle Einstellung, welche sowohl im familiären als auch

gesellschaftlichen Gefüge ihren verdienten Platz einnahm. Nicht, dass es zu allen Zeiten auch unrühmliche Ausnahmen gab, so war es doch seinerzeit üblich, die Weitergabe von intellektuellem oder praktischem Wissen im Rahmen einer Lehre oder Ausbildung bzw. die Übermittlung von materiellen Werten in dankbarer Erinnerung zu behalten und dem Urheber eine entsprechende Wertschätzung entgegenzubringen. Diese Einstellung hat sich jedoch auf allen Ebenen unserer Gesellschaft maßgeblich geändert. So werden heutzutage potentielle Erblasser in der Regel mit faden-scheinigem Hinweis auf eventuell zu entrichtende Erbschaftssteuern geradezu genötigt, das Erbe umgehend – auch wenn sich der Erblasser noch bester Gesundheit erfreut – zu übergeben. Dies kann manchmal sinnvoll sein, es setzt allerdings absolute Freiwilligkeit des Erblassers voraus. Irritierend wird allerdings die fordernde Urgenz mancher potentieller Erben empfunden.

Auch in der Medizin hat sich diesbezüglich Grundlegendes geändert. So wurde im Internetportal „coliquio“ berichtet, dass ein Patient an einem Freitagabend in einer Praxis für Allgemeinmedizin eine Schmerzinjektion wegen akut aufgetretener Rückenschmerzen verlangt hätte, welche er umgehend zu erhalten wünschte, da er unmittelbar vor einem Flug in einen Wochenendurlaub stand. Der umsichtigen Vorgangsweise des Arztes war es jedoch zu verdanken, dass im Rahmen einer eingehenden Untersuchung ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert wurde, was eine sofortige



Univ. Prof. Dr. Othmar Zechner

stationäre Behandlung zur Folge hatte. Nach rascher und vollständiger Rekonvaleszenz trug sich der Patient jedoch mit dem Gedanken, den Arzt, der ihm wahrscheinlich das Leben gerettet hatte, auf die Kosten des entgangenen Urlaubs zu verklagen. Soweit zur Dankbarkeit „moderner und mündiger“ Patienten!

Ich behaupte nicht, dass dies die Reaktion der allermeisten Patienten wäre und habe im Laufe meiner beruflichen Tätigkeit tausende Patienten erlebt, die mir das Gefühl ehrlicher Dankbarkeit entgegenbrachten. Allerdings scheint mir schon heutzutage diesbezüglich ein Wandel in der Gesellschaft Platz gegriffen zu haben. Hauptverantwortlich für ein immanentes Misstrauen der ärztlichen Tätigkeit gegenüber sehe ich die manchmal reißerische Information in den Medien über tatsächliche oder auch nur vermeintliche Fehlbehandlungen und die überbordende aber auch qualitativ unzensurierte und auch unrichtige Information durch das Internet. Sofern ein Behandlungsergebnis den manchmal überzogenen Erwartungen der Patienten nicht entspricht – und ich spreche hier nicht von der ästhetischen Chirurgie – wird sofort ein Behandlungsfehler insinuiert. Die wachsende Anzahl diesbezüglich anhängiger Gerichtsverfahren liefert die Beispiele hierfür.

Aber wie schaut es innerhalb der ärztlichen Profession mit dem Begriff „Dankbarkeit“ aus?

„Denjenigen, der mich diese Kunst gelehrt hat, werde ich meinen Eltern gleichstellen und das Leben mit ihm tei-

len; falls es nötig ist, werde ich ihn mit-versorgen ...“, so lauten die Worte im Hippokratischen Eid, welche die Beziehung zwischen Lehrer und Schülern zur damaligen Zeit und eigentlich viele Jahrhunderte danach noch illustrieren.

Ich bin mir sicher, dass ich bei der Leserschaft weitgehende Zustimmung erfahre, wenn ich behaupte, dass von dieser Prämisse in der heutigen Zeit kaum mehr Rudimente vorzufinden sind. Dafür gibt es allerdings mehrere Gründe: Zunächst dürfen gerade wir in Österreich uns den perpetuierenden aber durchaus berechtigten Klagen der Turnusärzte in Ausbildung nicht verschließen, welche eine fundierte und praxisbezogene Ausbildung am Patienten vermissen. Alle Versuche, die Ausbildung z.B. durch Implementierung von Tutoren bzw. Ausbildungsassistenten zu verbessern, blieben lediglich Stückwerk. Ein gerüttelt Maß zur weiteren Verschlechterung hat die keineswegs unvorhersehbare Umsetzung des Arbeitszeitgesetzes beigetragen. Es fehlt schlicht an der nötigen Zeit und vermutlich auch da wie dort an den ausreichenden Personalressourcen, um eine qualitativ hochwertige Ausbildung zu garantieren. Eine solche erfordert neben entsprechender Zeit auch Muße sowie Motivation von beiden Seiten (Ausbildner und Auszubildende)! An allem mangelt es offensichtlich, denn anders ist der bedrohliche Drain von Jungärzten ins Ausland nicht zu erklären.

Zur Zeit der Ausbildung meiner Generation hatten wir ungleich mehr Zeit im Spital verbracht, die Qualität der Ausbildung war nicht zuletzt vom Engagement von uns Jungen und dem Wohlwollen unserer Vorgesetzten abhängig. Es war daher keinesfalls alles so geregelt wie in der heutigen Ausbildungsordnung und daher kein „Golden Standard“, aber wenn alles zusammen gepasst hatte, so konnte schon eine exzellente Ausbildung am Ende stehen. Auf alle Fälle war uns der Begriff „burn out“ unbekannt! Und die Mehrzahl der Kollegen meiner Generation ist und war ihren Lehrern dankbar.

Es geht heute nicht mehr um das Gefühl der Dankbarkeit, wie sie allemal im Rahmen einer gesunden Familie den Adoleszenten ihren Eltern gegenüber zusteht. Nein – denn schließlich haben die Lehrer und Vorgesetzten ja auch eine gesetzliche Pflicht zur Ausbildung des Nachwuchses und ein Teil ihres Entgeltes ist diesem Titel zuzuordnen. Leider wird dieser Pflicht (s.o.) keineswegs ord-

nungsgemäß nachgekommen.

Ein weiterer Faktor liegt in der rasanten Entwicklung der modernen Medizin: Eine etablierte und über Jahre gelehrte Behandlungsstrategie kann beinahe über Nacht durch eine völlig neue Methode ersetzt und damit obsolet werden. Also warum sollte man für eine Ausbildung dankbar sein, welche ohnehin keine Anwendung mehr findet? Der viel zitierte Begriff einer „medizinischen Schule“ ist unter den herrschenden Gegebenheiten eigentlich nur mehr eine vergängliche Illusion.

Aus meiner Sicht besteht die heutige Rolle eines medizinischen Lehrers, abgesehen von der Vermittlung fachlicher Grundkenntnisse, in seiner Vorbildwirkung, das „Arztsein“ in all seinen verschiedenen Facetten von Verantwortlichkeit, Empathie, Entschluss- und Entscheidungskraft in vollem Ausdruck seiner Persönlichkeit zu leben. Wenn es gelingt, dass die Mehrzahl seiner Schüler diese Auffassungen akzeptiert und als Vorbild verinnerlicht, so wird ihm deren Respekt (nicht Dankbarkeit!) sicher sein und er verdient diesen auch.

Verantwortung

„In wie viele Häuser ich auch kommen werde, zum Nutzen der Kranken will ich eintreten und mich von jedem vorsätzli-

Eine qualitativ hochwertige Ausbildung erfordert neben entsprechender Zeit auch Muße sowie Motivation von beiden Seiten (Ausbildner und Auszubildende)! An allem mangelt es offensichtlich, denn anders ist der bedrohliche Drain von Jungärzten ins Ausland nicht zu erklären.

chen Unrecht und jeder anderen Sittenlosigkeit fernhalten ...“ so lautet ein anderer Vorsatz des Hippokratischen Eides. Wie weit hat sich doch die moderne Medizin von diesem Versprechen entfernt! Der Patient wird kaum jemals mehr in der Gesamtheit seiner Persönlichkeit als „Mensch“ gesehen, vielmehr ist er zum Kostenfaktor mutiert. Der Fokus des Interesses liegt in der Behandlung der Krankheit und der dadurch verursachten Kosten, aber auch im gegebenenfalls dadurch erzielbaren Profit – man ist geradezu versucht, den Vergleich mit der Arbeit an einem „Werkstück“ zu ziehen.

Das ursprüngliche Konzept der „Arzt-Patienten-Beziehung“ im Humboldt’schen Sinn beinhaltet die Beurteilung des gesamten Patienten inklusive seines familiären und sozialen Umfeldes. Dies sollte eigentlich auch im neuerdings viel gerühmten Konzept der „personalisierten Medizin“ enthalten sein, allein in der praktischen Umsetzung wird darunter ausschließlich eine auf die pathophysiologischen und biologischen Charakteristika des Patienten abgestimmte Therapie verstanden. Unter der Prämisse des möglichst verkürzten, stationären Aufenthaltes im Hinblick auf den gesteigerten Umsatz, werden Patienten entlassen, ohne sich davon zu vergewissern, ob das entsprechende Umfeld einer postoperativen Pflege gewährleistet ist. Die Folge davon sind die häufigen Wiederaufnahmen wegen eigentlich vermeidbarer Komplikationen. Der Vorteil für das Spital besteht aber in einer damit verbundenen Steigerung der Aufnahmezahlen.

Die unsere gesamte Gesellschaft durchdringende Kommerzialisierung hat auch vor dem Gesundheitswesen nicht haltgemacht.

Obwohl der kanadische Philosoph **Michael Sandel** davor gewarnt hat, die Prinzipien des Kommerzes im Gesundheitswesen, aber auch im Bildungswesen, anzuwenden, stehen sowohl ärztliches wie auch pflegerisches Personal nicht nur in privaten Institutionen, sondern auch in kommunalen Häusern unter der Knute ökonomischer Vorgaben.

Dies soll kein Aufruf zur Geldverschwendung oder weinerliches Nachtrauern vergangener Zeiten der unbeschwerten Negierung von Kosten sein. Wenn aber in medizinischen Institutionen das Leitprinzip nicht mehr in der Verrichtung ärztlicher Tätigkeit, sondern in der Erfüllung kommerzieller Vorgaben besteht, so ist ein fundamentaler Para-

digmenwechsel im gesamten Gesundheitswesen nicht mehr zu kaschieren.

In diesem Zusammenhang kann man allerdings auch nicht eine Reihe von Mitgliedern der Ärzteschaft exkulpiert, deren vorrangiges Interesse weniger in der Ausübung von Heilbehandlungen zum Wohle der Patienten, als vielmehr in der Mehrung ihres Honorars besteht. Da dies naturgemäß auch breiten Patientenzirkeln nicht verborgen bleiben kann, ist ein wachsendes Misstrauen unserer Profession gegenüber durchaus zu verstehen.

Damit verbunden ist auch ein Mangel an Empathie, welcher den Patienten mancherorts entgegengebracht wird. Dies muss nicht zwangsläufig einer falschen Grundeinstellung der handelnden Personen geschuldet sein, sondern mag durchaus seinen Grund in einer physischen und psychischen Überlastung als Folge von eklatantem Zeit- und Personalmangel, wie bereits eingangs geschildert, haben. Wie soll auch die Kontinuität der Betreuung zwischen Patient und jeweiligem Arzt gewährleistet sein, wenn in Folge dienstrechtlicher Vorgaben laufend wechselnde Personen vor Ort sind?

Wenn wir diesen Schilderungen der heutigen Gegebenheiten das Gebet des jüdischen Arztes **Maimonides** (1138 – 1204) gegenüberstellen, so wird deutlich, wie wenig die Gepflogenheiten der heutigen Medizin mit den früheren Ansichten gemein hat:

„Gott erfülle meine Seele mit der Liebe zur Heilkunst und allen Kreaturen. Nimm von mir die Versuchung, die das Dürsten nach Gewinn und die Ruhmsucht mir einflößen bei der Ausübung meines Berufes. Erhalte meinem Herzen die Kraft, damit es immer bereit sei, dem Armen wie dem Reichen zu dienen, dem Freund wie dem Feind, dem Gerechten wie dem Ungerechten. Gib, dass ich in dem, der leidet, nur den Menschen sehe. Gib, dass mein Geist unter allen Umständen klar bleibt...“

Die Klarheit des Geistes wird wohl jenen Kollegen erhalten bleiben, für die der Arztberuf nicht nur ein Mittel zur Sicherung der Existenz, sondern vor allem eine Berufung ist. Diese Personen sind gewillt, die evidente Mehrbelastung, welche zu allen Zeiten unserer Profession immanent war, allein durch das fokussierte Interesse an der Lösung pathophysiologischer Probleme und deren wissenschaftlicher Aufarbeitung motiviert war und ist, zu tragen. Diese Ein-

stellung war vor allem unserer Generation, der s.g. „Generation X“ zu eigen. Ich will aber keineswegs verneinen, dass es nicht auch heutzutage noch genügend Kollegen mit ähnlicher Berufsauffassung gibt. Es sollte aber nicht verschwiegen werden, dass diese Einstellung mit erheblichen Problemen im familiären und sozialen Umfeld verbunden sein kann. Gescheiterte Familienbeziehungen und ein Mangel an echten

Die weit verbreitete Verschlechterung des Arbeitsklimas im stationären Bereich ist ein drohendes Warnsignal, dass die Verantwortung zur Schaffung eines für alle Beteiligten zufriedenstellendes Umfeldes, trotz verschiedener, gesetzlicher Regulierungen – oder vielleicht gerade deswegen(!) – von den vorgesetzten Dienststellen nicht wahrgenommen wird.

Freundschaften können mit dem modernen Begriff des „Kollateralschadens“ subsummiert werden.

Wir dürfen aber nicht die Augen davor verschließen, dass die heutige „Generation Y“ wesentlich mehr Wert auf eine ausgeglichene „work-life-balance“ legt. Dem gelte es, durch eine kluge Arbeits- und Verantwortungseinteilung gerecht zu werden. Wichtig wäre auch die Motivation durch die Vorgesetzten, die vielseitigen und interessanten Facetten unseres Berufes zu erkennen, und im Rahmen eines harmonischen Arbeitsklimas das kreative Potential, welches in

unterschiedlichem Ausmaße in jedem von uns steckt, zu wecken. Dies setzt allerdings effektive Führungsqualität voraus. Allein ich sehe keinerlei Anhaltspunkte, dass von Seiten der vorgesetzten Administrationen darauf Rücksicht genommen würde! Die weit verbreitete Verschlechterung des Arbeitsklimas im stationären Bereich ist ein drohendes Warnsignal, dass die Verantwortung zur Schaffung eines für alle Beteiligten zufriedenstellendes Umfeldes, trotz verschiedener, gesetzlicher Regulierungen – oder vielleicht gerade deswegen(!) – von den vorgesetzten Dienststellen nicht wahrgenommen wird. Ein Klima, welches geprägt ist von Überbelastung, Angst vor juristischen Konsequenzen im Falle von fehlerhaften Handlungen und dem Fehlen von mentoraler Unterstützung, Rückhalt und Absicherung durch die Vorgesetzten, ist deletär für eine engagierte und motivierte Berufsausübung. Ich bin mir sicher, dass dies die wahren Gründe für das gehäufte Auftreten s.g. „burn out“-Symptome in der heutigen Ärzteschaft sind.

Diese vorab geschilderte Verantwortung zieht sich durch alle Ebenen des Gesundheitswesens, auch in Bezug auf den Pflegebereich – allein es wird den Gegebenheiten keine Rechnung getragen! Die Konsequenzen daraus betreffen nicht nur das ärztliche und pflegerische Personal, sondern haben auch ihre unausweichlichen Auswirkungen auf die Beziehung zum Patienten und werden von diesen auch zwangsläufig wahrgenommen. Wir dürfen uns also nicht wundern, dass sich diese Beziehung zu der für uns wichtigsten Gruppe der Gesellschaft maßgeblich verschlechtert hat.

Die Rolle des Arztes in der Gesellschaft

„Denn groß und erhaben ist die Wissenschaft, deren Ziel es ist, die Gesundheit und das Leben aller Kreaturen zu erhalten.“

Auch dieser Satz aus dem Gebet des Maimonides legt uns eigentlich eine immerwährende Verpflichtung auf.

Ich möchte an dieser Stelle nicht auf die Problematik des Schwangerschaftsabbruches eingehen, den schon Hippokrates explizit abgelehnt hat. Dies würde den Rahmen dieses Feuilletons ebenso sprengen, wie die Auseinandersetzung mit den ethischen Problemen, welche sich aus der Rolle des Arztes im Rahmen der assistierten Selbsttötung ergeben – ein Vorgehen, welches auch von Hippo-

krates explizit abgelehnt wurde. Diese Problematik wurde in einer vorigen Ausgabe dieses Journals in einem Interview mit dem Moralthologen **Prof. Virt** bereits behandelt.

Mir liegt vielmehr daran, darauf hinzuweisen, dass wir Ärzte nicht nur die moralische, sondern auch die professionelle Verpflichtung hätten, die Methoden der modernen Lebensmittelproduktion zu kritisieren.

Insbesondere der Umgang mit zur Schlachtung bestimmten Tieren ist eine Schande, und Nationen, welche sich eines hohen zivilisatorischen und kulturellen Standards rühmen, nicht würdig.

Ausschließlich im Interesse kommerziellen Profites werden lebende Tiere, zusammengepfercht auf engstem Raum über tausende Kilometer transportiert und manchmal sogar noch verschifft, um am Ende in Schlachthöfen, die voll sind vom Geruch von Blut und dem Geschrei angsterfüllter Tiere, ihr Leben, oftmals nur unzureichend betäubt, auszuhacken. Der Liedermacher **Reinhard Mey** hat in seinem Lied „Erbarme dich“ auf das Leid von Pferden auf einem Transport von über 3.000 km von Litauen nach Sardinien aufmerksam gemacht.

Jedem, der nur halbwegs mit physiologischen Vorgängen vertraut ist wird klar sein, dass dieses Fleisch, von permanenter Adrenalinausschüttung und durch gegenseitige Einwirkung malträtiert, nur von minderer Qualität sein kann. Ob man von Hühnern, welche in Massen, manchmal sogar noch in engen Käfigen gehalten und mit konstanten Antibiotikagaben „zusatzernährt“ werden, noch von Lebensmittel sprechen kann, wage ich zu bezweifeln.

Es wäre nun gerade unsere Aufgabe als Ärzte, auf die eminenten Gefahren dieser perpetuierenden Medikation von Antibiotika im Hinblick auf die Entwicklung multiresistenter Keime und die daraus resultierende, tödliche Gefahr für die Menschen hinzuweisen.

Eigentlich ist es hoch an der Zeit, dass auf Veranlassung der Humanmedizin kontrollierte Studien unternommen werden, welche die Qualität des Fleisches, welches von unter exzessiven Stressbedingungen geschlachteten Tieren mit jenem vergleicht, welches durch eine stressfreie Tötung nach sorgfältiger Tierhaltung gewonnen wird. Ich bin davon überzeugt, dass dabei substantielle Unterschiede erkannt würden – allein es gibt bislang noch keine diesbezüglichen Untersuchungen. Warum wohl??

*Ob man von Hühnern,
welche in Massen,
manchmal sogar noch
in engen Käfigen
gehalten und mit kon-
stanten Antibiotika-
gaben „zusatzernährt“
werden, noch von
Lebensmittel sprechen
kann, wage ich zu
bezweifeln.*

Wir dürfen die Aufgabe des verantwortungsvollen Umganges mit Nutztieren und die entsprechende Obsorge nicht nur den Tierschutzorganisationen überlassen, sondern müssen kraft unseres Wissens und vertrauend auf die noch vorhandenen Reste unseres sozialen Ansehens, unsere Stimme erheben. Es gehört zu unseren ureigensten Aufgaben, die Bevölkerung auf diese drohenden Gefahren hinzuweisen, und dem Bewusstsein Platz zu bahnen, dass das tägliche, „billige“ Fleisch am Teller nicht nur ungesund ist, sondern durchaus auch gefährlich sein kann.

Es ebenso sollten gerade wir Ärzte, die tagtäglich mit dem Leiden von Patienten konfrontiert sind, unsere Augen vor den unnötigen und allein der grenzenlosen Profitgier geschuldetem Qualen der Nutztiere nicht verschließen.

Darüber hinaus müssen wir Humanmediziner darauf achten, dass von den Veterinärmedizinern keinesfalls Antibiotika in der Tierzucht verwendet werden, welche beim Menschen zur Anwendung kommen. Die fatalen Ergebnisse, welche durch die Verabreichung von Tetracyklinen als Wachstums promotoren oder Chinolonen in der Massenmedikation durch eine dramatische, bakterielle Resistenzentwicklung zu Tage kamen, sollten schon längst unsere Aufmerksamkeit geschärft haben – aber hat es das wirklich?

Der sich besonders mit Tierethik beschäftigende Moralthologe **Michael**

Rosenberger hat in seinem Buch „Der Traum vom Frieden zwischen Mensch und Tier“ in extenso diese Problematik dargelegt und praktikable Lösungsvorschläge angeboten.

Spielt der Hippokratische Eid überhaupt noch eine Rolle in der heutigen Medizin?

A.W. Bauer hat in seinem medizinhistorischen Kommentar zu diesem Eid (1993) darauf hingewiesen, dass diese ethisch normierten Anweisungen unter Berücksichtigung der äußerst beschränkten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Antike nicht zuletzt dazu dienen, dem Arzt Richtlinien zum Erhalt seiner Existenz und zu seiner Absicherung zu vermitteln. Er wies allerdings darauf hin, dass dieser Eid als gültige normative Richtschnur für das Handeln des heutigen Arztes unter den gewandelten wissenschaftlichen und sozialen Aspekten der Gegenwart nicht mehr dienen kann. Er schließt den Kommentar mit den Worten: „... dass uns die Geschichte nicht aus der Verantwortung für unsere Zeit entlässt.“

Aber können wir es uns wirklich so einfach machen – was kümmern uns die antiken Attitüden, wir haben die gesetzliche Legitimation zum Schwangerschaftsabbruch und in manchen Ländern wird die Assistenz zum Suizid als honorifique, ärztliche Handlung angesehen?

Tatsächlich besteht der ärztliche Beruf aus einer ununterbrochenen Folge von Eingriffen in das individuelle Schicksal der Menschen, sei es in der Kurierung von lebensbedrohlichen Erkrankungen, wiederherstellenden Maßnahmen nach schweren Verletzungen oder Korrekturen von angeborenen oder erworbenen Missbildungen. In der Genetik eröffnen sich uns in Zukunft noch viel dramatischere Optionen, welche fakultativ nicht nur den einzelnen Menschen, sondern vielleicht auch nachfolgende Generationen beeinflussen. Warum stünde es uns nicht auch zu, menschliches Leben zu beenden? Wenn es am Anfang des Lebens gesetzlich ermöglicht ist – warum nicht auch am Ende?

Was meine Person betrifft stehe ich nicht an zu erklären, dass der Hippokratische Eid seine Gültigkeit nach wie vor in substantiellen, ethischen Belangen behalten hat, und bin mir sicher, dass er im Gewissen vieler Kollegen diesen Platz ebenso wenig verlassen hat. Es steht allerdings außer Frage, dass er unter den

Gegebenheiten der modernen Gesellschaft nicht mehr Wort für Wort umgesetzt werden kann.

Was meine Ausführungen über den Umgang mit Nutztieren in diesem Artikel betrifft, so sehe ich auch in der Humanmedizin einen Bezug auf den Inhalt des

Gebetes des Maimonides, der 1500 Jahre nach Hippokrates gelebt hat und zum Schutz auch der anderen Lebewesen („Kreaturen“) aufgerufen hat.

Ich bin zutiefst davon überzeugt, dass unsere Profession als noch immer angesehene Gruppe der Gesellschaft sich der

Verantwortung nicht entziehen darf, einen sorgsameren und würdigeren Umgang mit diesen Mitgeschöpfen einzufordern – gerade weil sie als „billige“ Lebensmittel zu Unrecht zu wenig wertgeschätzt werden.

O. Z.

Maximilian Stoll (1742-1788)

Der vierte Arzt, der mit dem Titel „**Sydenham**“ geehrt wurde, hat dieses „Ehrenzeichen“ von mir erhalten, und zwar aus Verzweiflung. Endlich war – unter der **Kaiserin Maria Theresia** (1717-1780) – durch holländische Hilfe (**Gerard van Swieten**, Leiden, 1700-1772) die Wiener Universität moderner geworden. Man erreichte – wie **Lesky** schreibt – unter **Johann Peter Frank** (1745-1821) französisches, Pariser Niveau und eine gewisse Annäherung an die „moderne, kausale Medizin. Da wurde die Wiener Medizin zurückgeführt zur Theorie der „Entstehung der Krankheiten auf Grund von Störungen in den vier Körperflüssigkeiten“. Diese „Theorie“ ist sehr alt und man führt sie zurück bis auf **Hippokrates**. Mehr als ein Drittel des 19. Jahrhunderts lang verliert die Wiener Medizin an „moderne, kausale Medizin“. Erst nach dem Tod von **Andreas Joseph Freiherr von Stiff** (1760-1836) geht es wieder aufwärts zur berühmten „Zweiten Wiener Schule“.

Man weiß aber, dass einige bedeutende Mediziner damals Stoll sehr schätzten, und offensichtlich nicht nur, weil er bereits sehr früh die Perkussion (1761) von **Leopold Joseph Auenbrugger** (1722-1809) verwendete, die **Corvisart** dann als die erste „ergänzende Untersuchung“ in der „modernen, kausalen Medizin“ verwendet.

1913 schreibt **Max Neuburger** (1868-1955) ein Feuilleton in der „*Wiener Medizinischen Wochenschrift*“ Heft 17 (Seiten 1091-1093) und Heft 18 (Seiten 1147-1150) mit dem Titel: „*Anton de Haen und Maximilian Stoll als Neuropathologen*“. Das Feuilleton beginnt mit: „Die erste Wiener Schule brachte die Traditionen eines Boerhaave und van Swieten auch dadurch zum Ausdruck, dass sie den **Krankheiten des Nervensystems** ihr reges Interesse zuwandten.

Hatte doch Boerhaave sogar Spezialvorlesungen über Nervenleiden gehalten und van Swieten eine überraschend große Zahl von einschlägigen Beobachtungen mustergültig in seinen „Kommentarien“ aufgezeichnet. Den Wegen beider folgte der Ahnherr der Wiener Klinik, Anton de Haen, welcher bereits mehrmals gebührend als Frühvertreter der Elektrotherapie gewürdigt worden ist ...“

Und was noch zu vermerken ist, dass Stoll sehr viel publiziert hat, was noch besonders hervortritt, da er in **Joseph Eyerel** (Kaiserheim in Schwaben, 1745 geboren, gestorben in Wien 1821) der nicht nur Schüler von Stoll war, sondern auch sein fleißiger „Compiler“ (Zusammenbringer, Sammler). Nebenbei war Eyerel eine gute Hilfe und einer der gelehrtesten Ärzten seiner Zeit, wie **Joseph Jakob Edler von Plenck** (1733-1807) aus der Josephinischen Akademie schreibt, dem Eyerel gleichfalls geholfen hat. Dazu kommen noch eine große Zahl von Übersetzungen der Werke von namhaften Ärzten aus dem Französischen, dem Italienischen und aus Latein.

Bezüglich der Biographie von Stoll möchten wir uns – in erster Linie – an das „*Biographische Lexikon hervorragender Ärzte usw.*“ (1962) halten, und zwar an einen Bericht des **Berliners Julius Leopold Pagel** (1851-1912).

Obwohl Stoll nicht zu jenen gehört, die die große Änderung in der Medizin, der „modernen, kausalen Medizin“, anstrebten, wird er doch zu den hervorragenden Repräsentanten der älteren, der „ersten Wiener Schule“ gezählt. Und dies, obgleich er in Baden, Deutschland, geboren ist, gehört er zu dieser großartigen holländischen Gruppe in Wien. Sein Vater **Johann Georg Stoll** war Scherer, Wundarzt, und so erhielt er schon als 9-jähriger Knabe von seinem Vater Unterricht in den „kleinen chirurgischen Ver-



Maximilian Scholl (1742-1788)

[„Maximilian Stoll“ von Unbekannt - <http://ihm.nlm.nih.gov/images/B10760>. Lizenziert unter Gemeinfrei über Wikimedia Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Maximilian_Stoll.jpg#/media/File:Maximilian_Stoll.jpg]

richtungen“. Zur Ausführung dieser Tätigkeit tritt Maximilian 1761 in den Jesuiten-Orden zu Rottweil ein. Es gibt zwei Deutsche Biographien, die Maximilian Stoll dort als Wundarzt arbeiten lassen. Bei Schönbauer tritt er in den Klöstern als Schüler und Lehrer auf. Nach einem Aufenthalt in Ingolstadt ist er 1765 als Magister in Hall tätig. Er ist wegen seiner „zu freien“ Ansichten erst einmal nach Eichstadt versetzt worden, jedoch schließlich – auf eigenen Wunsch – 1767 ganz aus dem Orden entlassen. Stoll begann dann ein Medizinstudium in Straßburg und setzte dann ein Jahr später in Wien unter de Haen sein Studium fort. Er promovierte 1772. Anschließend war er Physicus (Kreisarzt) im Honter Komitat (Bezirk) in Ungarn. In dieser Zeit hatte er die Gelegenheit, große Erfahrung über die zweckmäßige Behandlung von Fieberkranken zu sammeln. Stoll erkrankte selbst an Wechselfieber und kehrte in Folge dessen nach 2-jährigem Aufenthalt in Ungarn 1774 nach Wien zurück und widmete sich ausschließlich

der ärztlichen Praxis. Er vermählte sich hier mit der Tochter des Wiener Arztes **Molitor von Mühlfeld**. Zugleich hielt er ärztliche Vorlesungen – ohne von der Fakultät dazu befugt zu sein – für Privatstudenten. Nach dem Tod von **Anton de Haen** 1776 wurde er Arzt am Dreifaltigkeits-Hospital und wirkte daselbst bis 1784 als klinischer Lehrer. Mit Schließung der kleinen Spitäler in Wien zugunsten des neuen „Allgemeinen Krankenhauses“ fühlte er sich zurückgesetzt, da er trotz seiner Stellung als medizinischer Ordinarius nur 12 Betten bekam. Die Direktion des Krankenhauses bekam – trotz seines ausgezeichneten Rufes – nicht er sondern **Joseph Freiherr von Quarin** (1733-1814), der nicht sehr freundlich zu Stoll war.

Eine zweite „nicht sehr erfreuliche Situation“ für mich wurde damit geschaffen, dass Stoll in der Wiener Fakultät nicht nur ältesten Hippokratismus für die Entstehung der Krankheiten einführte. Und dies erfolgte im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts zu einer Zeit, in der in Paris sich die „moderne, kausale Medizin“ bereits in den Kliniken ausgebreitet hatte („diese von der modernen Medizin erobert waren“). In der Pagel'schen Biographie von Stoll erwähnt dieser, „dass Stoll's Hauptverdienst in der sorgfältigen Beobachtung der **epidemischen Krankheitsconstitutionen** bestehe.“ (Wie man „**constitution**“ aus dem Englischen oder dem Französischen in die deutsche Sprache übersetzt ist mir bis jetzt noch nicht genau gelungen. Es spielt nur in der „klassischen Medizin“ (vom 16. bis ins frühe 19. Jahrhundert) neben der sich „entwickelten Pathologie“ insbesondere das Wetter eine große Rolle beim Entstehen von Krankheiten.

Die Ärzte, die so für das Wetter schwärmen nennt man Epidemisten. Und sie halten nicht viel von „Ansteckungen“ von Krankheiten. Wenn wir von Hippokrates absehen, war wahrscheinlich **Ballou** der erste prominente Epidemist und bei weiten nicht so mächtig wie ein Thomas Sydenham, den ich leider manchmal nicht sehr gut verstehe.

Tragisch ist die Situation in Wien gewesen (wie Erna Lesky schreibt) in den Dreißiger-Jahren des 19. Jahrhunderts. Man wusste, dass sich eine schreckliche Cholera-Epidemie vom Osten Europas nach Westen bewegt. Die Regierung hatte versucht, mit Militärkontrollen um Wien, die Stadt zu schützen. Doch mächtige Epidemisten (vor allem Schüler von Stoll ziehen – aus welchen Überlegungen auch immer – das Militär zurück,

Wien war daher überhaupt nicht geschützt – viele Kranke und viele Todesfälle waren das Resultat.

Für uns moderne Mediziner ist dies kaum zu verstehen. Nicht einmal zwanzig Jahre später ist längst die Bakteriologie geboren und sie erzielt in 20 bis 30 Jahren ihren ersten Höhepunkt mit **Louis Pasteur** (1822-1895), **Joseph Lord Lister** (1827-1912) und **Heinrich Hermann Robert Koch** (1843-1910).

Wir können – nicht nur wegen der so rasch entstandenen Bakteriologie – die Epidemisten ad acta legen. Es wurden ja die Ärzte beauftragt, das Wetter in den Zeitschriften festzuhalten. Lassen wir das Resultat dieser Aufzeichnungen lieber Lesky beurteilen. Sie schreibt, dass nur der Tourismus einen Vorteil hatte und zwar, weil er auf diese Weise die Zahl der Sonnentage billig erhalten konnte.

Da Stoll's Werk von so vielen Seiten geschätzt wurde, musste auch ich etwas Positives anführen können. Und es war wieder einmal Paris, das mir dabei half. Ich hatte nicht verstanden, warum ein Meister wie Corvisar – neben Boerhaave – einen Maximilian Stoll so schätzte. Ich hatte aus Paris Kopien eines Teils des Buches von **Othmar Keel** „*L'avènement de la Médecine Clinique Moderne en Europe 1750-1815 (Politiques, institutions et savoirs)*“, herausgegeben von der Bibliothèque d'Histoire de la Médecine et de la Santé, gedruckt von der Universität in Montréal. Es wurden vom 7. Kapitel – mit dem Titel „*Les innovations d'Auenbrugger et leur réception par l'École Clinique des Paris*“ die Seiten 231-243 geschickt. Es wird dort sehr viel berichtet von Auenbrugger und Corvisart, viel auch von **Joseph Skoda** (1805-1881) und sehr viel auch von Stoll. Es scheint, dass Corvisart mehr nach dem größeren Verfahren von Auenbrugger arbeitete, während wahrscheinlich Stoll ein einfacheres Verfahren benutzte. Der Ordinarius der (internen) Medizin an der Universität in Wien, Professor M. Stoll, arbeitete offensichtlich sehr intensiv in Wien und vielleicht sogar mit einem einfacheren Verfahren und deshalb vielleicht das große Interesse von Corvisart für die Arbeit in Wien. Was wir außerdem hier noch festhalten können ist, dass der Spruch „der Prophet wird im eigenen Land nicht geschätzt“ für die Erfindung von Auenbrugger, nicht mehr verwendet werden kann. Dies war nun Letzte der vier Ärzte.

Warum wir diese vier berühmten Ärzte Thomas Sydenham gegenüber gestellt haben, geschah deshalb, weil ich einige

„Probleme“ mit „Aussprüchen“ des berühmten englischen Arztes hatte. Es fehlte oftmals der Beweis für eine Reihe von bestimmten Behauptungen.

Es sollte sicherlich eine Auszeichnung sein, für einen sehr tüchtigen Arzt und tüchtigen Hippokratiker. Nummer 1 (**Guillaume de Baillou** – 1538-1616) und 2 (**Giorgio Baglivi** – 1668-1707) stammen aus der Literatur. Die Nummer 3 (**Charles Barbeyrac** – 1629-1699) war einer der berühmtesten Kenner der hippokratischen Medizin, überraschend klug bereits in seiner Jugend, der nur deshalb nicht Professor an der Universität von Montpellier werden konnte, weil er Protestant war. In einer „Privatschule“ lehrte er die Medizin des Hippokrates, und viele Ärzte aus Europa „pilgerten“ deshalb nach Montpellier. Auch Sydenham war dort hin gepilgert für einen Aufenthalt von ungefähr zwei Jahren. Nummer 3 war deshalb sein wichtigster Lehrer.

Maximilian Stoll, die Nr. 4, wurde für Wien von uns ausgewählt wegen der 30 verlorenen Jahre am Anfang des 19. Jahrhunderts. Stoll war längst tot – es waren aber seine Schüler, die für den Rückfall in die hippokratische Lehre verantwortlich waren.

Natürlich versteht man jetzt – in der modernen Medizin – manches viel besser. Aber gab es nicht unter manchen strengen Hippokratikern oder Galenikern die Forderung, dass eine Aussage erst gültig ist, wenn sie durch Experimente bewiesen ist, wie dies z.B. unsere Nummer 2 (Giorgio Baglivi) verlangte. Es ist daher die Frage, ob die einmal verwendete Verleihung des Titels ein „Sydenham“ zu sein wirklich eine Auszeichnung ist. Die vier hier angeführten Ärzte haben Sydenham's Leistung nicht zu fürchten.

Vor ein paar Jahren haben wir einige Bücher der Munk's Roll erworben, darunter die drei ersten Bände mit der Zeit 1518-1825, der Mitglieder des Royal College of Physicians, und darin den entsprechenden Bericht von Thomas Sydenham, und dessen Absetzung als Fellow. 1648 macht er sein Bachelareat und erst 1676, nach 28 Jahren sein Doktorat. Das wäre für einen Fellow nicht tragbar. Und es wird seine Fellowship zurückgenommen und dafür bekommt er ein Licentiat.

Univ. Doz. Dr. Peter P. Figdor
Urologisches Archiv Wien der ÖGU
Landstraßer Hauptstraße 148/1/G1
1030 Wien

FORTBILDUNGSTAGUNG
der Österreichischen Gesellschaft für

UROLOGIE UND ANDROLOGIE

mit Jahreshauptversammlung der ÖGU



LINZ, OBERBANK DONAU-FORUM, 4.–5.11.2016




Veranstalter:
Fortbildungskommission der Österreichischen
Gesellschaft für Urologie und Andrologie

Wissenschaftliches Programm:
Primar Univ.-Prof. Dr. Steffen Krause
Vorstand der Klinik für Urologie und Andrologie
Kepler Universitätsklinikum GmbH

Gesamtorganisation:
ghost.company | **convention.group**
2380 Perchtoldsdorf | Donauwörther Straße 12/1
T: +43 1 869 21 23 518 | F: +43 1 869 21 23 510
office@conventiongroup.at | www.conventiongroup.at

Anmeldung & Information:
www.conventiongroup.at/uro







Arbeitsgemeinschaft für
Urogynäkologie und
rekonstruktive Beckenbodenchirurgie



Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und rekonstruktive Beckenbodenchirurgie

AUB JAHRESTAGUNG 2016

23.–24. September 2016 | Congress Casino Baden

Tagungspräsidentin:
Prim. Dr. Ingrid Geiss
Gynäkologie und Geburtshilfe
LK Littenfeld

Gesamtorganisation:
ghost.company
conventiongroup
2380 Perchtoldsdorf
Donauwörther Straße 12/1
T: +43 1 869 21 23 512
www.conventiongroup.at

Termine

8.-10. 9. 2016, Saarbrücken, D
28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie e.V.
www.dga-jahrestagung.de

12.-13. 9. 2016, Hall in Tirol
Minimally Invasive Percutaneous Stone Therapy Clinical Workshop
www.urocampus.at

14.-17. 9. 2016, Wien
ÖÄK Zertifikatslehrgang Basismodul Sexualmedizin
www.arztakademie.at/sexualmedizin-lehrgang

15.-17. 9. 2016, Innsbruck
Androgens 2016
www.androgens2016.net

16. 9. 2016, Wien
Workshop: Praxisnahe Sexualmedizin aus der Urologie
www.arztakademie.at/sexualmedizin-workshops

28. 9. - 1. 10. 2016, Leipzig, D
68. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
www.dgu-kongress.de

21.-22. 10. 2016, Linz
26. Jahrestagung der MKÖ
www.kontinenzgesellschaft/jahrestagung

Erfahrungen mit Xiapex® zur Behandlung der Induratio penis plastica (IPP)

M. Margreiter

Einleitung

Etwa 3,5% aller 40- bis 70jährigen und 6,5% aller über 70jährigen Männer sind von Induratio penis plastica (IPP), auch Peyronie-Krankheit genannt, betroffen. Es handelt sich dabei um eine Fibrose innerhalb der Tunica albuginea des Corpus cavernosum, die mit einer Krümmung beziehungsweise Verformung des Penis einhergeht. Bei entsprechender Prädisposition kommt es durch ein auslösendes Ereignis, wie etwa ein Mikrotrauma, zu immunologischen Reaktionen und zur Proliferation von Fibroblasten, welche weiter zu Myofibroblasten transformieren. Es folgt eine vermehrte Einlagerung von Kollagen Typ I und III und die Bildung einer ungeordneten Matrix bei fehlender physiologischer Narbenrückbildung. Durch diese Plaques verliert die Tunica albuginea an Elastizität, weshalb sich der Penis verkrümmt.

Am Anfang befindet sich der Patient in der aktiven Phase, die 12 bis 18 Monate andauert und nicht selten mit Schmerzen im Penis, vor allem im erigierten Zustand, verbunden ist. In dieser Zeit nehmen Verformung und Ablagerungen

zu und die Plaques manifestieren sich als tastbare Knoten am Penischaft. Vor allem im Rahmen einer Erektion wird die Verkrümmung sichtbar und kann unterschiedliche Winkel und Verformungen aufweisen. Bei Erreichen der chronischen Phase verschwindet der Schmerz und die Verformung bleibt stabil.

Vielfältige Therapieformen

Zu Beginn gilt es, mittels konservativer Therapie die Symptome zu lindern und den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. In der aktiven Phase ist die Gabe von Medikamenten (Kalium-4-aminobenzoat ist für die Indikation IPP zugelassen) und Vitaminen angezeigt, die die Entzündungsreaktion und den Umbauprozess stoppen oder eliminieren sollen. Die Wirksamkeit der oralen Behandlung darf jedoch nicht zu enthusiastisch gesehen werden. Auch PDE-5 Hemmer werden häufig als „off-label“-Therapie eingesetzt. Des Weiteren stehen Iontophorese, Stoßwellen- und Injektionstherapien zur Verfügung.

Ein chirurgischer Eingriff ist möglich, wenn ein Patient seit mindestens einem

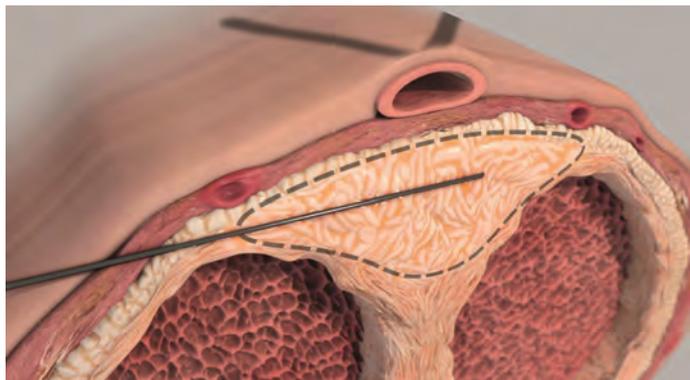


Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Markus Margreiter

Jahr mit einer IPP konfrontiert und davon drei Monate von einer konstanten Verformung betroffen ist. Neben dem Ausmaß der Krümmung müssen mögliche Uhrglasverformungen, die Penislänge, die erektile Funktion sowie die Erwartungen des Patienten berücksichtigt werden. Im Rahmen eines Eingriffs wird der Penis mittels Plikationsnaht begradigt oder die Verformung mit Hilfe von Inzision oder Exzision behoben und anschließend mit unterschiedlichen Materialien gedeckt. Besteht beim Patienten neben der IPP auch eine signifikante erektile Dysfunktion, bietet sich eine Kombination aus Penisrekonstruktion und Schwellkörperimplantaten an.

Behandlung mittels Kollagenase

Seit mehr als einem Jahr ist in Österreich ein neues Medikament zur Behandlung der Induratio penis plastica zugelassen, das bereits seit Ende 2011 in der



Intralésionale Injektion von Xiapex® (Copyright Swedish Orphan und Biovitrum – SOBi)

Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur Anwendung findet. Es handelt sich dabei um ein Enzym des Bakteriums *Clostridium Histolyticum* mit kollagenauflösender Wirkung (Kollagen Typ I und III), das unter dem Handelsnamen Xiapex® vertrieben und direkt in die Plaques injiziert wird (siehe Grafik). Der Patient erhält im Abstand von ein bis drei Tagen zwei ambulante Injektionen in Kombination mit einer ambulanten Penismodellierung. Diese wird im Anschluss zu Hause sechs Wochen lang vom Patienten fortgeführt. In den Zulassungsstudien wurden vier Behandlungszyklen durchgeführt, wobei viele Patienten bereits nach ein bis zwei Zyklen relevante Verbesserungen verzeichneten. Xiapex® sollte nur in die Peyronie Plaques injiziert werden und man muss darauf achten, ein Injizieren in die Harnröhre, Nerven, Blutgefäße, Corpora cavernosa oder andere kollagenhaltige Strukturen des Penis zu vermeiden.

Anwendungserfahrungen

Im Zeitraum August 2015 bis Jänner 2016 wurden zehn Patienten im Alter von 30 bis 67 Jahren mit Xiapex® behandelt, wobei ein Patient bereits vier Zyklen absolvierte. 30% der behandelten Personen waren neben der IPP von ED betroffen, ein Patient hatte ein Penistrauma erlitten. Durchschnittlich konnte die Verkrümmung um 21 Grad verbessert werden (von 63 auf 42 Grad).

Zu den Nebenwirkungen, die im Rahmen der Behandlungen auftraten, zählten Ekchymosen (80%), leichte Schwellungen (50%), leichte Schmerzen (40%) sowie Blutbläschen (10%).

Conclusio

Die intraläsionale Kollagenaseninjektion führt zu einer potenziell klinisch relevanten Verbesserung der Penisverkrümmung. Im Allgemeinen wird die Therapie gut vertragen, wobei die Nebenwirkungen

in erster Linie vorübergehend und lokal an der Injektionsstelle auftreten. Eine Kombination von intraläsionaler Injektion und anschließender Operation ist ebenso denkbar wie eine Behandlung in frühen Erkrankungsstadien. In Verbindung mit den bisherig publizierten Studien unterstützen die eigenen Ergebnisse den Einsatz von Xiapex® bei der Behandlung der IPP. Weitere große randomisierte Studien werden notwendig sein, um die idealen Kandidaten für die Therapie zu identifizieren. Sowohl für konservative als auch für operative IPP Therapien gilt es, den Patienten über realistische Behandlungserfolge und Ziel aufzuklären.

Korrespondenzadresse:

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr.
Markus Margreiter
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Früher Einsatz von Abirateron sinnvoll

Dr. med. Norbert Hasenöhl

Aktuelle Daten zeigen, dass Patienten in einem früheren Krankheitsstadium – wenig Schmerzen, eher niedriges PSA, Gleason-Score unter 8 – noch mehr von Abirateron profitieren.

Abirateron kann Leben verlängern

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie (COU-AA-302), an der 1.088 Chemotherapie-naive Männer mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem mCRPC teilnahmen, konnte die lebensverlängernde Wirkung von Abirateronacetat plus Prednison (AA+P) versus Plazebo plus Prednison (P) gezeigt werden

[2]. Patienten in der Verumgruppe erhielten täglich 1.000mg Abirateronacetat plus 2x5mg Prednison. Am Ende einer Beobachtungszeit von mehr als vier Jahren zeigte sich unter AA+P ein signifikant längeres Gesamtüberleben (OS) als unter Prednison allein (34,7 vs. 30,3 Monate; p=0,0033).

Wer profitiert am meisten?

Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse ging man nun der Frage nach, welche Patientenpopulationen am meisten von einem Einsatz von Abirateron profitierten [3]. Prof. Kurt Miller präsentierte die Ergebnisse dieser Stratifizierungsanalyse am EAU in München. Zunächst wurden einige prognostische Faktoren erhoben, die sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse signifikant waren. Dies waren Schmerz (gemessen anhand des „Brief Pain Inventory Short Form“-Scores, kurz BPI-SF), PSA, Performance

(ECOG), Gleason-Score, Hämoglobin, LDH, alkalische Phosphatase und Alter. Es wurden dann drei Parameter gewählt, die nicht nur signifikant, sondern auch Prostatakarzinom-spezifisch waren, nämlich Schmerz (BPI-SF), Gleason-Score und PSA. Anhand dieser Parameter wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: Gruppe 1 (n=264) wies einen BPI-SF von 0 oder 1 (kein Schmerz), ein PSA <80ng/ml und einen Gleason-Score <8 auf. Gruppe 2 (n=824) war dadurch definiert, dass sie zumindest einen der drei folgenden Parameter zeigte: einen BPI-SF von ≥2 (leichter Schmerz), ein PSA ≥80ng/ml oder/und einen Gleason-Score ≥8.

In beiden Gruppen waren etwa gleich viele Patienten enthalten, die AA+P bzw. nur P erhalten hatten.

Folgende Endpunkte wurden nun im Vergleich der beiden Gruppen (und innerhalb der Gruppen im Vergleich

* Zytiga®-Tabletten enthalten 250mg Abirateronacetat, das in vivo schnell zur pharmakologisch wirksamen Substanz Abirateron umgewandelt wird.

Produkte / Neuheiten

AA+P vs. P) erhoben: OS, radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS), Zeit bis zur Chemotherapie, Zeit bis zum Opiatgebrauch und Zeit unter Therapie.

Es stellte sich heraus, dass Gruppe 1 bezüglich all dieser Endpunkte mehr von AA+P profitierte als Gruppe 2, wenngleich in beiden Gruppen ein signifikanter Nutzen feststellbar war. So zeigte sich in Gruppe 1 unter AA+P ein OS von 53,6 Monaten, unter P von 41,8 Monaten (Δ 11,8 Monate; HR: 0,61; $p=0,0055$); in Gruppe 2 lag ein OS von 31,2 vs. 28,4 Monaten vor (Δ 2,8 Monate; HR: 0,84; $p=0,0321$; s. Abb. 1).

Klinisch signifikante Unterschiede gab es auch hinsichtlich des rPFS (HR 0,41 vs. 0,59) und hinsichtlich Zeit bis zur Chemotherapie (HR 0,64 vs. 0,71).

Die Zeit bis zum Einsatz von Opiaten lag in Gruppe 2 bei 30,5 vs. 19,3 Monaten ($p=0,0001$), in Gruppe 1 war sie in der AA+P-Gruppe noch gar nicht erreicht und lag in der P-Gruppe bei 41,0 Monaten ($p=0,0409$).

Fazit

Aus diesen Daten lässt sich der Schluss ziehen, dass es sinnvoll ist, Patienten mit mCRPC möglichst früh mit Abirateron zu behandeln, weil sich so die größten Therapieerfolge erzielen lassen.

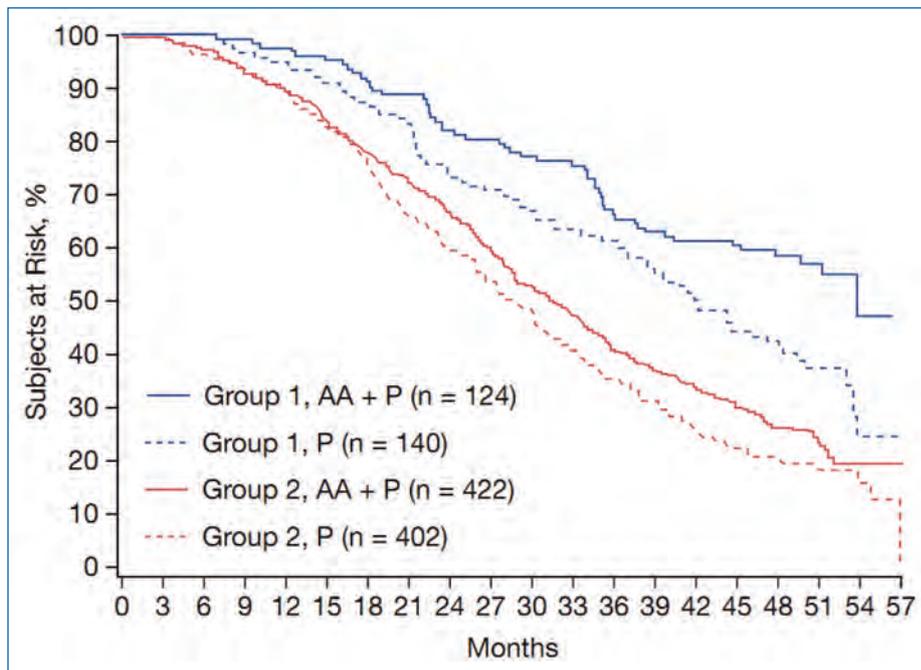


Abb. 1: OS-Vergleich in der Post-hoc-Analyse. Quelle: [3]

Literatur:

- [1] Fachinformation Zytiga® 250mg Tabletten. Stand: Januar 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(2): 152-160. doi:10.1016/S1470-2045(14)71205-7
- [3] Miller K et al.: 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. Poster #775, EAU Congress, Munich 2016.

Für weitere Informationen:



Janssen-Cilag Pharma GmbH
 Vorgartenstraße 206B
 1020 Wien
 Tel.: 01 / 610 30-0
 Fax: 01 / 616 12-41

Fachkurzinformati^on zu Seite 5

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, Kartoffelstarre, 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-medikament^ose 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 Nierenfunktionsst^orungen (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:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga. ATC Code: H01BA02. **Packungsgr^oen:** 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:** 04/2014. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gew^ohnungseffekten entnehmen Sie bitte der ver^offentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformati^on zu Seite 9

Uridrox 600 mg Filmtabletten Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 600 mg Prulifloxacin. **Sonstige Bestandteile:** Kern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei), Magnesiumstearat. Hülle: Hypromellose, Propylenglycol, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisenoxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Uridrox ist zur Behandlung von durch empfindliche Erreger verursachten Infektionen bei folgenden Indikationen geeignet: Akute unkomplizierte Infektionen der unteren Harnwege (einfache Zystitis). Komplizierte Infektionen der unteren Harnwege. Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis. Akute bakterielle Rhinosinusitis. Akute bakterielle Sinusitis sollte nach aktuellen nationalen oder regionalen Richtlinien zur Behandlung von Atemwegsinfektionen adäquat diagnostiziert werden. Zur Behandlung von bakterieller Rhinosinusitis sollte Uridrox nur bei Patienten angewendet werden, bei denen die Symptome weniger als 4 Wochen dauern und wenn andere Antibiotika, die gew^ohnlich zur Initialbehandlung empfohlen werden, bei dieser Infektion als nicht geeignet erachtet werden oder keine Wirkung zeigten. Bei der Auswahl der antibiotischen Behandlung von Infektionskrankheiten beim Patienten sollte das lokale Empfindlichkeitsmuster auf Antibiotika berücksichtigt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen andere, verwandte Antibiotika des Chinolon Typs oder einen der sonstigen Bestandteile. Kinder vor der Pubertät oder Jugendliche unter 18 Jahren mit nicht abgeschlossener Skelettentwicklung. Patienten, in deren Anamnese Sehnerkrankungen vorkommen, die mit der Verabreichung von Chinolonen verbunden sind. Schwangerschaft und Stillzeit. **ATC-Code:** J01MA **Zulassungsinhaber:** A.C.R.A.F. S.p.A. Viale Amelia, Rom, Italien. **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.** Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, zu Nebenwirkungen und Gew^ohnungseffekten sind der ver^offentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformati^on zu den Seiten 37 und 77, 78

FACHKURZINFORMATION ZYTIGA 250mg Tabletten. Bezeichnung des Arzneimittels: ZYTIGA 250 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 189 mg Lactose und 6,8 mg Natrium. Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Povidon (K29/K32), Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdozylsulfat. **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-hältigen Chemotherapie progredient ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein k^onnen, schwere Leberfunktionsst^orung [Child-Pugh Klasse C]. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. Vertrieb für ^osterreich: JANSSEN CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstrae 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 ver^offentlichten Fachinformation.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf ZYTIGA zu melden. PHAT/MDMK/0316/0002

Fachkurzinformati^on zu Seite 11

JEVTANA 60 mg Konzentrat und L^osungsmittel zur Herstellung einer Infusionsl^osung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml des Konzentrates enthält 40 mg Cabazitaxel. Jede Durchstechflasche mit 1,5 ml (Nominalvolumen) Konzentrat enthält 60 mg Cabazitaxel. Nach der initialen Verdünnung mit dem gesamten L^osungsmittel enthält jeder ml der L^osung 10 mg Cabazitaxel. Hinweis: Sowohl die Durchstechflasche mit JEVTANA 60 mg/1,5 ml Konzentrat (Füllvolumen: 73,2 mg Cabazitaxel/1,83 ml) als auch die Durchstechflasche mit L^osungsmittel (Füllvolumen: 5,67 ml) enthalten eine Überfüllung, um einen Flüssigkeitsverlust während der Zubereitung zu kompensieren. Diese Überfüllung gewährleistet, dass sich nach Verdünnung mit dem **GESAMTEN** Inhalt des beigefügten L^osungsmittels eine L^osung ergibt, die 10 mg/ml Cabazitaxel enthält. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Durchstechflasche mit L^osungsmittel enthält 573,3 mg Ethanol 96 %. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Konzentrat: Polysorbat 80, Citronensäure. **L^osungsmittel:** Ethanol 96 %, Wasser für Injektionszwecke. • **Anwendungsgebiete:** Jevtana ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hormonrefraktarem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Cabazitaxel, gegen andere Taxane oder gegen Polysorbat 80 oder einen der sonstigen Bestandteile; Bei einer Neutrophilenzahl kleiner als 1.500/mm³; Schwer eingeschränkte Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 3-Fache ULN); Gleichzeitige Impfung mit einem Gelbfieberimpfstoff. • **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boetie, 75008 Paris, Frankreich. • **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Taxane, ATC-Code: L01CD04 • **Stand der Information:** April 2016. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gew^ohnungseffekten sind der ver^offentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Fachkurzinformati^on zu Seite 59

Bezeichnung des Arzneimittels: Spedra 50 mg Tabletten, 100 mg Tabletten, 200 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 50 mg, 100 mg bzw. 200 mg Avanafil. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Fumarsäure, Hypromellose, Niedrigsubstituierte Hypromellose, Calciumcarbonat, Magnesiumstearat, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Für die Wirksamkeit von Spedra ist eine sexuelle Stimulation erforderlich. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die irgendeine Form organischer Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) einnehmen. Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5(PDE5)-Inhibitoren, einschließlich Avanafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es m^oglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann. Ärzte sollten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen vor der Verschreibung von Spedra das m^ogliche kardiale Risiko bei der sexuellen Aktivität berücksichtigen. Die Anwendung von Avanafil ist kontraindiziert bei - Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder eine lebensbedrohliche Arrhythmie erlitten haben, - Patienten mit anhaltender Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) oder Hypertonie (Blutdruck > 170/100 mmHg), - Patienten mit instabiler Angina, Angina während des Geschlechtsverkehrs oder mit kongestivem Herzversagen (Stauungsinsuffizienz) im Stadium 2 oder h^oher, klassifiziert nach der New York Heart Association (NYHA), - Patienten mit schwerer Leberfunktionsst^orung (Child-Pugh-Stadium C), - Patienten mit schwerer Nierenfunktionsst^orung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), - Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) unter dem Verlust des Sehverm^ogens auf einem Auge leiden, unabhängig davon, ob diese Episode in Zusammenhang mit einer vorherigen Exposition gegenüber eines PDE5-Inhibitors steht oder nicht. - Patienten mit bekannten erblichen degenerativen Netzhauterkrankungen, - Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden (u. a. Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Saquinavir und Telithromycin). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel bei erektiler Dysfunktion, ATC-Code: G04BE10. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der ver^offentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2016

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies erm^oglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angeh^orige von Gesundheitsberufern sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der ver^offentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformati^on zu Umschlagseite 4

Inkontant 15 mg/30 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 15 mg/30 mg Trospiumchlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Carboxymethylstarre-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisstarre, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (pflanzlich); E 171 (Titandioxid), Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusor-Instabilität oder der Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakiurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Trospiumchlorid oder einen der sonstigen Bestandteile, Harnverhaltung, nicht ausreichend behandeltes oder unbehandeltes Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmie, Myasthenia gravis, schwerer chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn), toxischem Megakolon, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Urologika, inkl. Spasmolytika ATC-Code: G04B D09. **Inhaber der Zulassung:** Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., A-6067 Absam/Tirol. **Abgabe:** Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gew^ohnungseffekte entnehmen Sie bitte der ver^offentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** 04/2014.

Wirkstoff: Trosipiumchlorid

Inkontan passt!



green
box

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

Fachkurzinformation siehe Seite 79



Montavit

HARNINKONTINENZ
INDIVIDUELL THERAPIEREN