

LEADING OPINIONS

Urologie

2013/2



Neuro-Urologie

Neuro-Urologie-Meeting, Zürich

Uro-Onkologie

SGU 2013, Genf

DGU 2013, Dresden

Prostatakarzinomsymposium, St. Gallen

Urocit® Tabletten

Z: Kalii citras 1080 mg (10 mEq), Tabletten.

I: Zur Alkalisierung des Harnes bei Patienten mit Nierensteinen in der Anamnese, zur Rezidivprophylaxe. **D:** Im Allgemeinen ist für die Anhebung des Urin-pHs auf einen Wert von 6–7 eine Dosis von 30–60 mEq/Tag erforderlich. **KI:** Hyperkaliämie, Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Hyperkaliämie, beeinträchtigter Magendarmtransit, Ösophagus- bzw. Darmobstruktion oder -strikturen, Magen-Darm-Ulzera, aktive Harnwegsinfektion, eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 0.7 ml/kg/min), Komedikation mit kaliumsparenden Diuretika oder ACE-Hemmern. **VM:** Ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Vor Therapiebeginn Elektrolyte im Serum bestimmen und Nierenfunktion kontrollieren. Bei Herzinsuffizienz oder anderen schweren Myokardschädigungen möglichst nicht anwenden. Vorsicht bei Myotonia congenita. **UW:** Häufig gastrointestinale Störungen, die weitgehend vermieden werden können, wenn das Präparat mit genügend Flüssigkeit eingenommen wird. **IA:** Kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, nicht-steroidale Antiphlogistika, periphere Analgetika, Digitalisglykoside, aluminiumhaltige Präparate, Präparate, die eine Verlangsamung der gastrointestinalen Transitzeit bewirken (wie z. B. Anticholinergika). **P:** Urocit® 100 Tabletten. Abgabekategorie B. Kassenzulässig (BAG LIM). Ausführliche Informationen siehe www.swissmedinfo.ch

1. Urocit® (Kaliumcitrat): aktuelle Schweizer Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch

Zulassungsinhaberin:

Pro Farma AG, Lindenstrasse 12
CH-6340 Baar, www.profarma.ch



**Kaliumcitrat in WAX MATRIX
Kassenzulässig (BAG LIM)**

Urocit®.

Rezidivprophylaxe des Nierensteins.¹



Dear Friends and Colleagues, Ladies and Gentlemen



T. M. Kessler, Zürich

Neurogenic urinary tract, sexual and bowel dysfunction is highly prevalent and affects the lives of millions of people worldwide. It has a major impact on quality of life and, besides the debilitating manifestations for patients, it also imposes a substantial economic burden for every health care system. Neuro-urology has become a well-established and highly recognized sub-speciality in the fields of neurology and urology. Therefore, it was a great honour and pleasure to organize the 2nd International Neuro-Urology Meeting, 13th to 15th June 2013, in Zurich. The world's leading experts in neuro-urology provided an overview on this rapidly developing and exciting sub-speciality. The meeting combined conventional lectures, panel discussions, live urodynamics and live surgery. Emphasis was placed on the interactive component and there were many opportunities to exchange thoughts, experiences and ideas and also to make new friendships. It was a truly international audience with participants from 21 different countries. Fortunately, several speakers agreed to summarize their unique presentations in *LEADING OPINIONS Urologie*. Great thanks go to the industrial companies and to the non-profit organisation Swiss Continence Foundation (www.swisscontinencefoundation.ch) in assisting this meeting. Without their generous support this meeting would not have been possible. Regarding the big success of the 1st and 2nd International Neuro-Urology Meeting, I am delighted to announce the 3rd International Neuro-Urology Meeting, which will be held from 28 to 30 August 2014 in Zurich.

The Swiss Continence Foundation Award, dedicated to promote the next generation in neuro-urology, could be awarded for the first time at this year's meeting. Considering the excellent contributions by young talents in neuro-urology, it was a big challenge for the international jury to select the winner. Neuro-urology needs outstanding young researchers and clinicians – they are the future! Therefore, I am excited to advertise for the second time the Swiss Continence Foundation Award honouring the best contribution of a young talent at the 3rd International Neuro-Urology Meeting. In addition, I am delighted that the 3rd International Neuro-Urology Meeting will be in honour of the retirement of Prof. Jean-Jacques Wyn-daele, one of the fathers of modern neuro-urology. Save the date. I am looking forward to meeting you in Zurich.

Best regards

Ass. Prof. Thomas M. Kessler, MD, FEBU

*Head of Neuro-Urology,
Spinal Cord Injury Center & Research,
University of Zurich, Balgrist University Hospital,
Forchstrasse 340, 8008 Zurich, Switzerland
Email: thomas.kessler@balgrist.ch*

ZYTIGA®



Zytiga® Zeit ist Leben¹

NEUE INDIKATION

Versagen der
Androgen
Deprivations
Therapie



Chemo-
therapie

DIE NEUE UND EINZIGE OPTION ...

- in Kombination mit LHRH-Agonisten und Prednison/Prednisolon
- bei asymptomatischen oder leicht symptomatischen Patienten
- mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC)
- ohne viszerale Metastasen und ohne Lebermetastasen
- nach ADT-Versagen
- wenn eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist²

Referenzen:

- de Bono JS et al., N Engl J Med 2011; 364: p1995-2005
- Ryan CJ et al., NEJM 2013;368:138-148

Gekürzte Fachinformation Zytiga®

Zytiga® Abirateronacetat 250 mg Tablette, corresp. 223 mg Abirateron **I:** In Kombination mit LHRH Agonisten u. Prednison od. Prednisolon bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasierendem Prostatakarzinom bei Progredienz nach Behandlung mit Docetaxel. In Kombination mit LHRH Agonisten und Prednison oder Prednisolon bei asymptomatischen oder leicht symptomatischen Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne viszerale Metastasen und ohne Lebermetastasen, nach Versagen einer Androgenrezeptorblockade, wenn eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. **D:** 1 g (4 Tabletten à 250 mg) pro Tag kombiniert

mit 10 mg Prednison oder Prednisolon; darf nicht mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (frühestens 2 Std. nach einer Mahlzeit; nach Einnahme mind. 1 Std. keine Nahrungsmittel). Keine Indikation für Pat. <18 J. u. Frauen. **KI:** Überempfindlichkeit auf Wirkstoff od. einen der Hilfsstoffe; Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III und IV. Schwere Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Class C). **VM:** Vorsicht b. moderater od. schwerer Einschränkung der Leberfunktion, kardiovaskulärer Erkrankung, Hypertonie, Hypokaliämie u. Flüssigkeitsretention infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses. Kontrolle/Überwachung von Körperfunktionen s. ausführliche Informationen im Kompendium. Verringerung d. Knochendichte. An-

wendung mit Chemotherapie **UAW:** Sehr häufig: Peripheres Ödem, Hypokaliämie, Hypertonie, Infektion der Harnwege. Häufig: Herzversagen, Angina pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Erhöhte ALT, AST, Bilirubin, Hämaturie, Dyspepsie, Hypertriglyceridämie, Frakturen (alle ausser pathologische Frakturen). Weitere UAW s. Kompendium. **IA:** Nahrungsmittel, Dextromethorphan, Medikamente, die durch CYP2D6 metabolisiert werden. **Packungen:** Zytiga Tabletten 250 mg 120. **Kassenzulässig (L).** **Abgabekat.:** B. Ausführliche Informationen: www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (108527) PHCH/ZYT/0513/0005

Janssen-Cilag AG

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



DGU-Kongress 2013, Dresden Seite 28



5. Prostatakarzinomsymposium, St. Gallen

Seite 32





H.-P. Schmid, St. Gallen





R. Morant, St. Gallen


Neuro-Urologie


- 
Alterations in the lower urinary tract in neurogenic bladder dysfunction
6

M. J. Drake, Bristol
- 
Electrical neurostimulation/neuromodulation for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction
9

H. Madersbacher, Innsbruck
- 
Botulinum toxin injections for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction
12

F. Cruz, Porto
- 
Neurogenic sexual dysfunction
14

J. J. Wyndaele, Antwerpen
- 
Neurogenic bowel dysfunction: evaluation and treatment
18

A. Emmanuel, London
- 
Swiss Continence Foundation Award 2013
21

U. Mehnert, Zürich

Uro-Onkologie

- 
Pathologie des Prostatakarzinoms (PCa) – Prostatabiopsie: Befund und Auswirkung für den Patienten
25

E. Compérat, Paris
- DGU-Kongress 2013, Dresden „Grenzen überwinden, Zukunft gestalten“
28
- Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) Abirateronacetat: Paradigmenwechsel in der Therapie
30
- 5. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium, St. Gallen Ein Update zu klinisch relevanten Themen
32
- 
Viele neue Therapien beim metastasierten CRPC – was ist die beste Sequenz?
38

S. Schmid, St. Gallen
- 
Radium-223, ein Alphastrahler gegen ossäre Metastasen
43

J. Müller, St. Gallen
- 
Das Prostatakarzinomsymposium zeichnet sich besonders durch die Interdisziplinarität aus
46

R. Morant, St. Gallen

Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Strasse 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. **Geschäftsführung:** Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. **Tel.:** +43/1/876 79 56. **Fax:** DW 20. **Chefredaktion:** Christian Fexa. **E-Mail:** christian.fexa@universimed.com. **Projektleitung:** Barbara Vogler-Hemzal. **Grafik:** Margit Schmid. **Lektorat:** DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda, Mag. Josef Weilguni. **Druck:** AV + Astoria Druckzentrum GmbH, 1032 Wien. **Gerichtsstand:** Wien. **Fotonachweis:** fotolia, iStockphoto, Archiv.

Editorial Board

Prof. Dr. med. T. Kessler, Zürich; Prof. Dr. J. Pannek, Nottwil; Prof. Dr. med. T. Sulser, Zürich

UNIVERSIMED
publishing medical innovation

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo CHF 14.– exkl. Versandkosten, Einzelheft CHF 8,50 exkl. Versandkosten. ISSN 2221-6499. Das Medium LEADING OPINIONS Urologie ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse sowie News. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Für unverlangt eingereichte Manuskripte und Bilder übernimmt Universimed keine Haftung. Hinweis: Für die Preisangaben sowie Angaben zu Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion keine Garantie/Haftung übernommen werden. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt. Mit der Einsendung eines Manuskriptes erklärt sich der Urheber/Einsender damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag ganz oder teilweise in allen Publikationsorganen von Universimed publiziert werden kann. Copyright: Alle Rechte liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung von Universimed. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers.



Zurich 2nd International Neuro-Urology Meeting

Alterations in the lower urinary tract in neurogenic bladder dysfunction

Neuropathic bladder dysfunction is associated with high pressures during both storage and voiding as a consequence of various mechanisms. This may affect muscle directly, due to increased workload. It may cause an attrition of innervation or trophic factors locally, including loss of individual nerve fibres and loss of diversity of transmitters. Consequently, various alterations in detrusor structure and function and local innervation have been reported. Changes may be compounded by additional factors, such as bladder management methods and recurrent infections. Overall, various stressors of rather differing character can yield a similar overall pattern of abnormal features in the lower urinary tract.



M. J. Drake, Bristol

Physiological stresses on the neuropathic lower urinary tract

The normal bladder represents a low pressure reservoir for storage of urine. The bladder contracts at the time of

voiding, but overall pressures during voiding are modest and not sustained for a long duration. In contrast, several changes can increase the pressure during storage and voiding in neurogenic lower urinary tract (LUT) dysfunc-

tion, and the exposure to the increased pressures can be protracted. For upper motor neuron lesions, detrusor overactivity is a common feature of neuropathic bladder dysfunction, giving rise to bladder contractions which may be

high amplitude and sustained. For lower motor neuron lesions, particularly those affecting the sacral part of the spinal cord, bladder compliance can be affected, as a consequence of which ongoing filling leads to continuously rising pressure. The classic feature affecting pressures during voiding is detrusor sphincter dyssynergia, where communication between the pontine micturition centre and the sacral centres controlling the LUT is impaired, leading to disco-ordination of their reciprocal activities. Urodynamically, this gives features of interruptions to urinary flow, with each interruption being associated with high detrusor pressures. Other patterns of sphincter dysfunction, such as fixed non-relaxing sphincter dysfunction, can likewise lead to increased pressure during voiding. High pressures during voiding and storage can affect muscle directly, due to the increased workload and altered physical environment. The increased pressure may also impair vascular perfusion. Within the bladder, the innervation is highly sensitive to ischemia and high pressure can be anticipated to impair blood supplies. Thus, people with acquired neurological disease are at risk of a range of potential changes affecting storage and voiding pressures with potentially profound effect on structure and function. People with congenital and perinatal neurological disease may well not develop normal structure and function in the first place.

Influences on lower urinary tract structure and function

The pathophysiological effects of neurological disease on bladder structure and function are complex with an interplay of direct and indirect influences, further compounded by other patient factors (see table 1).

Samples of detrusor muscle taken from neuropathic bladder behave very differently from control specimens, with an increased level of spontaneous activity, including fused tetanic contraction, the latter being a rare feature in normal detrusor muscle from humans.¹ Increased spontaneous activity

KeyPoints

- High pressure during storage and voiding can directly alter muscle properties, or indirectly influence organ function by attrition of innervation and other cellular structures.
- Secondary influences, such as preceding bladder management, urinary tract infections, and co-morbid conditions, may have additional consequential effects.
- The wide range of pathophysiological processes tends to result in similar appearances of failure of adaptive relaxation (during the storage phase) and impaired voiding contraction.

might reflect an up-regulation of surface muscarinic receptors on detrusor cells, reflected in denervation supersensitivity.² In addition, there appears to be increased intercellular muscle-to-muscle communication.³ This may well allow propagation of excitation, which could give rise to the fused tetanic contractions. Changes in muscle cells might also reflect changes in the overall environment, including cytokines. A range of alterations and cytokines can be anticipated, and up regulation of bradykinin is a notable example.⁴

Ischaemia during obstructed voiding is well-described in animal models.⁵ Furthermore ischemia can be seen in human specimens using near infrared spectroscopy.⁶ As a very active structure metabolically, innervation could be at particular risk from ischaemia. Denervation is a well-recognised feature of neurological disease, with global denervation being a specific finding in areflexic spinal cord injury specimens and patchy denervation being a more representative pattern in hyperreflexic spinal cord injury samples from humans.¹ It is specifically the terminals nerve en-

dings that are affected, within the detrusor fascicles and in the subepithelial (presumptive afferent) plexus.⁷ A general reduction in transmitters co-localised within the nerve fibres is evident, affecting neuropeptide Y⁸ and a whole host of transmitters.¹ The nature of neuromuscular transmission,⁹ with normally modest levels of non-cholinergic transmission in humans, may change to an increased contribution of atropine-resistant transmission (perhaps mediated by purinergic signalling)—though it is hard to ascertain with current levels of knowledge how this relates to the overall loss of nerve fibres and transmitters.

Structurally, there can be a profound infiltration of connective tissue in neuropathic specimens. In extremes cases, detrusor muscle can be almost completely lost (figure 1). This might reflect alterations in the levels of the specific connective tissue growth factors responsible for morphometric and molecular remodelling of the bladder.¹⁰ Preceding bladder management can easily be anticipated to alter structure and function.¹¹ Crucial factors will be the pressures generated during storage and voiding, the presence of foreign body in the bladder, and the tendency to recurrent infections. These clearly vary with the different management methods and chronic indwelling urinary catheterisation is regarded by many as substantially predisposing to structural changes in the bladder wall which may well be irreversible. A very wide range of factors influences the predisposition to urinary tract infection in neurogenic bladder.¹² Such

1. Primary effects of neurological disease; direct denervation, loss of inhibition, altered trophic factors
2. Indirect consequences of neurological disease; urinary tract infections, bladder management method, increased storage pressure, increased voiding pressure
3. Additional patient factors; comorbid diseases, benign prostate obstruction in men, child birth in women

Table 1: Pathophysiological influences

infection represents a further high risk factor in regards to structural bladder changes.

Multiple influences, common outcome

In general terms, the structural changes in neurogenic bladder dysfunction lead to a loss of adaptive relaxation during the storage phase, and impaired active contraction of the bladder during the voiding phase. Numerous influences can give rise to these features, which could broadly be categorised as descending, neurogenic, myogenic and viscoelastic. The descending influences are particularly crucial, since inhibitory influences on the parasympathetic supply to the bladder exert an ac-

tive suppression of detrusor contractility during storage, and are reversed in the voiding phase to give rise to the detrusor contraction for expulsion. Loss of local innervation will clearly alter the muscle behaviour, though in reality the diversity of transmitters seen in normal bladder is not fully explained and specific roles for the range of transmitters cannot be ascribed on current evidence. Myogenic alterations, reflecting bladder outlet obstruction or denervation, are directly relevant. The influence on interstitial cells may reflect some of the stresses imposed on the nerve supply and muscle, and can be readily anticipated to influence overall bladder function. The trophic influences resulting from altered innervation, epithelium, infection

and foreign bodies will impair the ability of active muscle relaxation during storage and forced generation during voiding. The convergent nature of the end point of these disparate mechanisms is illustrated in figure 2. ■

Literature:

¹ Drake MJ et al: Structural and functional denervation of human detrusor after spinal cord injury. *Lab Invest* 2000; 80: 1491-9

² Brading AF: A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50: 57-67; discussion 8-73

³ Phe V et al: Involvement of connexins 43 and 45 in functional mechanism of human detrusor overactivity in neurogenic bladder. *Urology* 2013; 81: 1108 e1-6

⁴ Forner S et al: Effects of kinin B(1) and B(2) receptor antagonists on overactive urinary bladder syndrome induced by spinal cord injury in rats. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 1737-52

⁵ Greenland JE et al: Urinary bladder blood flow changes during the micturition cycle in a conscious pig model. *J Urol* 1996; 156: 1858-61

⁶ Macnab AJ et al: Ambulant monitoring of bladder oxygenation and hemodynamics using wireless near-infrared spectroscopy. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: E98-E104

⁷ Drake MJ et al: Innervation of the detrusor muscle bundle in neurogenic detrusor overactivity. *BJU Int* 2003; 91: 702-10

⁸ Haferkamp A et al: Distribution of neuropeptide Y-containing nerves in the neurogenic and non-neurogenic detrusor. *BJU Int* 2006; 97: 393-9

⁹ Burnstock G: Purinergic cotransmission. *Exp Physiol* 2009; 94: 20-4

¹⁰ Altuntas CZ et al: Connective tissue and its growth factor CTGF distinguish the morphometric and molecular remodeling of the bladder in a model of neurogenic bladder. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303: F1363-9

¹¹ Drake MJ et al: Prospective evaluation of urological effects of aging in chronic spinal cord injury by method of bladder management. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 111-6

¹² Vasudeva P et al: Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: Some reversed, few forgotten, others ignored. *Neurourol Urodyn* 2013 Mar 4. doi: 10.1002/nau.22378. [Epub ahead of print]

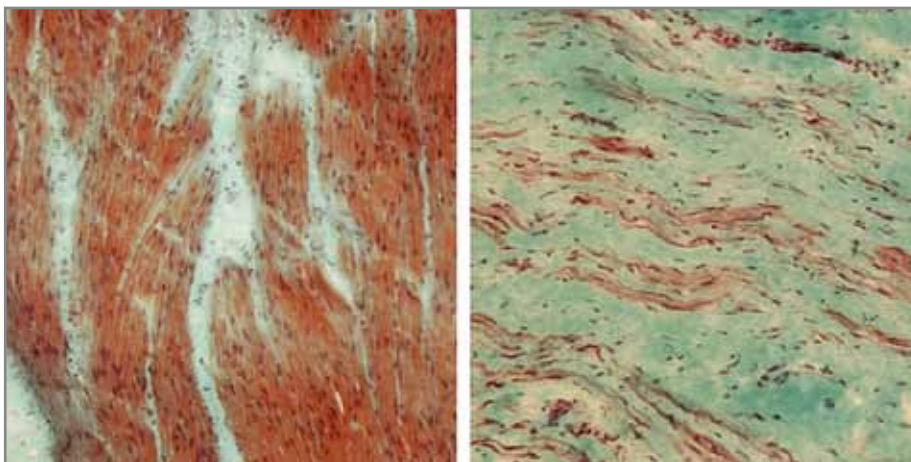


Fig. 1: Normal detrusor muscle (left) compared with the extensive connective tissue infiltration in a person with spinal cord injury (Masson trichrome stain; detrusor pink, connective tissue blue)

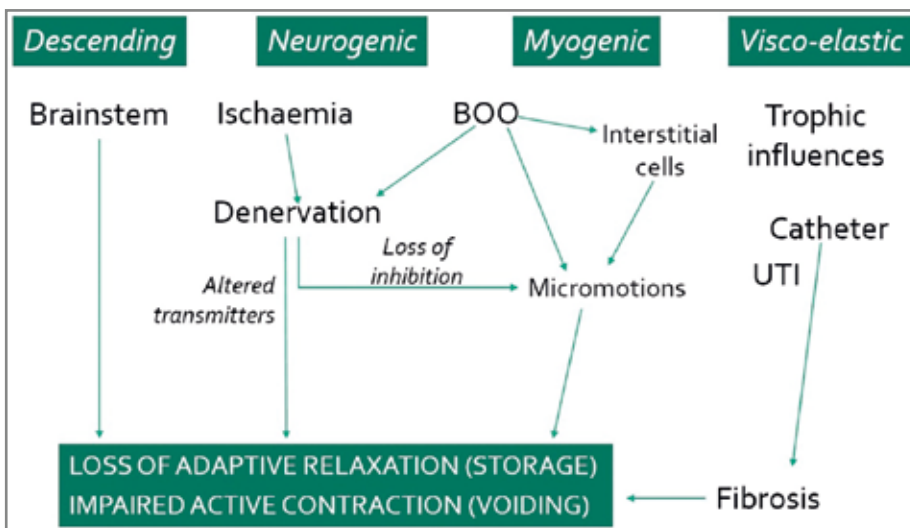


Fig. 2: Diagrammatic representation of the convergence of pathophysiological stresses giving rise to common features of storage and voiding dysfunction in the neuropathic lower urinary tract

Author:
 Marcus J. Drake
 School of Clinical Sciences, University of Bristol,
 Bristol, UK

Electrical neurostimulation/neuromodulation for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction

A variety of methods to improve neurogenic lower urinary tract dysfunction (N-LUTD) has been developed, starting already at the end of the 19th century. Electrical neurostimulation is the direct stimulation of a neuron with an immediately activating effect on the end organ, e.g. sacral anterior root stimulation induces detrusor contraction, whereas electrical neuromodulation is the stimulation of a neuron which affects the function of subsequent neurons to inhibit or to activate the aimed organ, e.g. stimulation of the pudendal nerve inhibits detrusor activity although the pudendal nerve does not innervate the bladder.



H. Madersbacher,
Innsbruck

Electrical neurostimulation for neurogenic LUT dysfunction

Two methods are currently used, one is anterior sacral root stimulation (SARS), the other is intravesical electrical stimulation (IVES), a third one, direct neuromuscular stimulation of the acontractile/underactive detrusor, has been used in the past.

Anterior Sacral Root Stimulation (SARS) has been developed by G. Brindley in the early 1980s to empty the unbalanced spinal reflex bladder.¹ However, to achieve both, balanced electro-micturition and continence in-between, SARS has to be combined with sacral deafferentation (SDAF). SDAF means that posterior roots from S2 to S5 have to be cut bilaterally, thus

the spinal reflex arch is interrupted and the reflex activity of the detrusor abolished. SARS, together with SDAF, which can only be applied in complete spinal cord lesions, has excellent long-term results. According to a single center experience² with 420 patients over 20 years electro-micturition with physiologic detrusor voiding pressure and minimal or no post-void residual urine was achieved in 92%, the continence rate was 83%. After SARS and SDAF the rate of urinary tract infections decreased dramatically and the upper urinary tract remained normal, improved or did not further deteriorate. SARS also enables electro-defecation in about 70% cutting down defecation time considerably.²

However, SDAF has also disadvantages. It abolishes any sensation from the lower urinary and bowel tract as well as reflex erections and may occasionally induce stress urinary incontinence. Nowadays patients are very reluctant against cutting nerves because they hope that one day the regeneration of the injured spinal cord may become possible and then all sublesional

KeyPoints

Which techniques of electrical neurostimulation/electrical neuromodulation should be used for which indication?

- For suppressing neurogenic detrusor overactivity non-invasive pudendal nerve stimulation should be tried before SNM or PNS are applied.
- For the hypocontractile and hyposensitive detrusor intravesical electrostimulation is the first-line treatment. If IVES is not successful, SNM and PNS should be considered.
- For the unbalanced spinal reflex bladder with uncontrollable reflex incontinence SDAF combined with SARS is an option with excellent results, but also relevant side effects.
- Methods used in the past and forgotten meanwhile, as direct bladder stimulation for the acontractile detrusor and direct electrostimulation of the flaccid pelvic floor to treat sphincter related fecal and urinary incontinence, should be reevaluated and further developed.

nerves would be needed. Moreover, in the era of botulinum toxin A injections the need for SDAF has somewhat decreased, though the failure rate of botulinum toxin A in these patients is around 20%.

Patients who benefit most from SARS and SDAF are paraplegic women with reflex urinary incontinence but also tetraplegic males who are not able to perform self-catheterization but who may be able to manage the external device and void by electro-stimulation into a condom urinal in order to avoid transfer out of the wheelchair.

Efforts have been undertaken to replace SDAF by sacral neuromodulation with some success, however, persisting detrusor-sphincter dyssynergia still remains a problem. Further investigations are needed.

Intravesical electrical stimulation (IVES)

Intravesical electrical stimulation (IVES) was already described in 1878 by the Danish surgeon Saxtorph³ for stimulating the „atonic bladder“. A few years later, in 1899, Frankl-Hochwart and Zuckerkandl in Vienna reported better results with intravesical electrostimulation of the neurogenic bladder compared to Faradic stimulation.⁴ It was Katona in Budapest (Hungary), who improved the technique and popularized this method since 1975.⁵ The method involves an artificial activation of bladder mechanoreceptor afferents, responsible for the normal micturition reflex. This is achieved by filling the bladder with sodium chloride as the electrical current leading medium and by inserting a monopolar electrode into the bladder, which activates the mechanoreceptor afferents. From neurophysiology we know that repeated reflex pathway activation upgrades its performance. The prerequisites for successful IVES, often ignored by those having published disappointing results in the past, are incomplete nerve lesions, intact mechanoreceptors, a detrusor still able to contract, a cortex able for perception

of afferent stimuli, and an experienced staff. Positive results with IVES have been reported in children and adults, only recently also in patients with incomplete spinal cord lesion.⁶ With IVES about 70% (re)gained bladder sensation, 50% showed improved detrusor contractility and about 30% achieved social continence. The potentials of IVES for bladder (re)habilitation are still underestimated.

Another issue is *direct electrical stimulation of the neurogenic acontractile detrusor* due to second neuron damage. In the 1970s Merrill D.C. developed the „Mentor® bladder stimulator“. ⁷ Over hundred of these devices have been implanted between 1971 and 1975 throughout the United States and in Europe. Also 11 patients with lower motor neuron lesion with chronic urinary tract infections received the implant: an extremely high PVR (1000-1800cc) was reduced in 82% to usually less than 60cc and the incidence of UTIs was reduced in 43%. It was concluded that lower motor neuron lesions, which fail more conservative treatment modalities, are suitable candidates for direct bladder stimulation. Jonas et al⁸ reported 8 patients, who had a benefit from such an implant. However, technical failures and implant infections as well as the fact that intermittent (self-)catheterization became more and more popular at this time, finished the era of direct neurogenic bladder stimulation and the method was forgotten until recently. Improved bladder physiology knowledge and modern technology encouraged neuro-urologists to reevaluate the possibility for direct bladder stimulation but further studies are necessary.⁹

Also during the 1970s Caldwell in Exeter (UK) implanted *a device for stimulating the underactive pelvic floor*,¹⁰ which was able to improve/to restore faecal and urinary continence due to neurogenic pelvic floor weakness successfully, in one of my patients for more than 20 years. With the technology of today this concept should be also reevaluated and further developed.

Sacral neuromodulation (SNM) for neurogenic LUT dysfunction

Neuromodulation of the sacral nerves has been introduced regularly from 1994 onwards and was used since then for several functional urological problems. The exact working mechanism of SNM remains unknown, but it is clear that electrical stimulation alters the afferent input into the central nervous system (CNS) and the processing of these signals, resulting in a better coordination between the different centers to balance abnormally excitatory or inhibitory reflexes.

SNM has been introduced by Schmidt and Tanagho in the 1990s. Since then, the introduction of tined leads, reducing lead migration, the buttock placement of the implantable pulse generator (IPG) reduce the occurrence of pain at the IPG site as well as new surgical implantation techniques with new device components have improved efficacy and decreased complications.^{11, 12} In regards to neurogenic detrusor overactivity and neurogenic, non-obstructive urinary retention so far the available evidence regarding the general use of SNM for N-LUTD does not allow definite conclusions. The number of investigated patients is low and there is a high heterogeneity between studies. Moreover, there is a lack of RCT. So we need well designed and adequately powered studies taking into consideration heterogeneity of N-LUTD and specific questions are needed.¹³

In regards to SNM (PNS) several issues need to be solved: uni- vs. bilateral sacral/pudendal nerve stimulation (different for detrusor overactivity and chronic retention?), automatic event driven electric stimulation for NDO, the development of an IPG with changeable battery to save costs and a device which inhibits the overactive detrusor and allows voiding without DSD.

Whether early sacral neuromodulation could prevent spinal detrusor overactivity after complete spinal cord

injury needs to be proven in controlled, multi-center medium and long term studies.¹⁴

Already in 1986 Vodusek et al¹⁵ demonstrated in paraplegic patients detrusor inhibition by *stimulation of pudendal nerve afferents*. Following this concept Spinelli et al¹⁶ presented their results with pudendal nerve stimulation to treat neurogenic bladder and bowel dysfunction: 12 patients with incomplete lesions with a follow-up of 6 months showed improvement of bladder and bowel function. In animal experiments bladder inhibition and/or voiding could be induced by pudendal nerve stimulation in chronic spinal injured cats¹⁷ considering a neural prosthesis device based on pudendal nerve stimulation to be suitable to restore micturition in SCI.

Clinical practice, placement and fixation of electrodes to the pudendal nerve by open surgery were difficult. In 2001 M. Possover¹⁸ developed a method for laparoscopic placement of electrodes to the pudendal nerve and claimed good results. However, with a closer look in 4 of his patients, using

video-urodynamics, it became obvious that the improvement of incontinence, at least in these 4 patients, was not due to suppression of detrusor overactivity but due to increased PFM/sphincter activity. The exact reasons for failures are not clear.

Electrical neuromodulation of bladder can also be achieved by *non-invasive methods*, e.g. stimulation of the post. tibial nerve or – a method we are using – by electrical stimulation of the dorsal penile/clitoral nerve, afferent branches of the pudendal nerve, with results regarding suppression of detrusor overactivity comparable to pharmacotherapy. ■

Literature:

¹ Brindley GS et al, *Paraplegia* 1982; 20: 365-81

² Kutzenberger J et al, *Artificial Organs* 2005; 29: 239-41

³ Saxtorph MH, *Clinisk Chirurgi Copenhagen: Gyldendalske Fortlag* 1878: 265

⁴ Frankl-Hochwart O, Zuckerkandl L: *Die Erkrankungen der Blase. Wien, Alfred Höbner Verlag* 1899: 101

⁵ Madersbacher H, *Neurogenic bladder, 2nd Edition* 2008, 55: 624-629

⁶ Lombardi G et al, *Spinal Cord* 2013; 51(3): 232-7

⁷ Merrill DC, *J Urol* 1974; 112: 52-6

⁸ Jonas U et al, *J Urol* 1978; 120: 565-8

⁹ Walter JS et al, *The Open Rehabilitation Journal* 2012, 5: 14-21

¹⁰ Caldwell KB, *Lancet* 1963; 2: 174

¹¹ Schmidt RA et al, *Urologe A* 1990, 29: 191-5

¹² Kessler T et al, *Current Medical Research Opinion* 2008; 24: 343-7

¹³ Kessler T et al, *Eur Urol* 2010; 58(6): 865-74

¹⁴ Sievert KD et al, *Ann Neurol* 2010; 67(1): 74-84

¹⁵ Vodusek D et al, *NeuroUrol and Urodyn* 1986; 5: 381-9

¹⁶ Spinelli M et al, *NeuroUrol and Urodyn* 2005; 24: 305

¹⁷ Tai C et al, *NeuroUrol and Urodyn* 2007; 26: 570

¹⁸ Possover M et al, *NeuroUrol and Urodyn* 2010; 29(8): 1433-8

Author:

Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Madersbacher
Dept. of Neurology, University Hospital Innsbruck

Correspondence address:

Prof. Dr. med. Helmut Madersbacher
c/o Dept. of Neurology
Anichstrasse 35, 6020 Innsbruck, Austria
Email: helmut.madersbacher@tilak.at

3rd International Neuro-Urology Meeting

In honour of Jean-Jacques Wyndaele's retirement

Zürich, Switzerland | 28 – 30 August 2014



Botulinum toxin injections for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction

Botulinum toxin A (BoNT/A) is the most potent biological toxin known to man. Nevertheless its therapeutic applications do not stop increasing. BoNT/A is commercially available as protein complexes under the trade names of Botox[®], Dysport[®] and Xeomin[®] and Prosigne[®]. Units used to measure BoNT/A potency are not equivalent between brands and comparative studies were never carried out. FDA, recognizing the potential risk of dose miscalculation, introduced non-proprietary names for each brand. Onabotulinum toxin A (onabotA), abobotulinum toxin A (abobotA) and incobotulinum toxin A (incobotA) are the non-proprietary names for the toxins available under the proprietary names Botox[®], Dysport[®] and Xeomin[®], respectively.



F. Cruz, Porto

Until now only onabotA received approval for application in the lower urinary tract. The first licence was to treat urinary urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity (NDO), a process that started in 2011 following the positive conclusion of two large regulatory phase 3 trials.^{1,2} These two studies, the long-term extension study that followed them and a pooled analysis of phase III data will be reviewed here.

Main studies

The DIGNITY (Double-blind InvestiGation of purified Neurotoxin complex In

neurogenic deTrusor overactivitY) program included two pivotal phase 3 studies where efficacy and safety of onabotA in doses of 200 and 300U were compared against placebo in about 700 patients with multiple sclerosis (MS) or spinal cord injury (SCI) and NDO leading to urinary incontinence insufficiently treated by anticholinergic drugs.^{1,2} Patients were randomized to receive 200 and 300U of onabotA or saline in 30 bladder injections of 1ml each above the trigone. Primary outcome measure was the change from baseline in the number of episodes of urinary incontinence during week 6 after treatment.

Secondary outcome measures included the change from baseline in maximum cystometric capacity (MCC), maximum detrusor pressure during first involuntary detrusor contraction (PdetmaxIDC) and quality of life using the I-QOL total score also at week 6 after injection.^{1,2} The two doses were more effective than placebo in controlling incontinence, without clinical relevant differences between them. In all secondary endpoints both doses were also more efficacious than saline without relevant differences between them. Duration of the effect was superior in the onabotA arms, again without differences between the two doses.^{1,2} However, as adverse events were more common in the 300U arm,^{1,2} health authorities in US and Europe approved onabotA 200U reconstituted in 30ml of saline and injected in 30 points above the trigone (1ml in each point) to treat NDO refractory to anticholinergic drugs.

A recent pooled analysis of the two studies gives a clear picture of the benefits of OnabotA 200U on urinary inconti-

KeyPoints

- OnabotA 200U injected in 30 sites above the bladder trigone (1ml per site) is an approved, effective treatment for NDO in patients with MS and SCI not adequately managed with anti-cholinergic drugs.
- OnabotA 200U also provides significant clinical and urodynamic improvement and increasing quality of life of MS and SCI patients.
- The effect of OnabotA 200U may last 9 months and is consistently re-observed after re-injections.

nence.³ Similar reductions in UI episodes were observed regardless of aetiology, MS or SCI, at week 6. Mean decreases of -22.6 and -19.6 episodes of incontinence per week were seen in MS and SCI patients, respectively. Dry rates were 41.5% in MS patients and 30.9% in SCI patients. These numbers are in both aetiologies much above those observed in the placebo arm (10.7% in MS and 7.3% in SCI patients, respectively). The change in the number of voluntary voids per week was examined only in the non-catheterizing MS subpopulation. At week 6, onabotA 200U decreased the number of week voids by 15 times, a number much higher than in the placebo arm, around 2 per week.³ A large proportion of patients in both etiologies treated with onabotA 200U had no involuntary detrusor contractions (IDC) compared to placebo (68.0% versus 18.5% in MS, and 58.7% versus 18.2% in SCI patients). In patients who had an IDC a substantial decrease in detrusor pressure was found, bringing maximal detrusor pressure to values well below 40cmH₂O. OnabotA 200U, in contrast with placebo, also caused a marked improvement in quality of life of both MS and SCI patients.³ The median duration of the effect of onabotA 200 U in the MS population was 295 days and in the SCI population was 253 days.³

Non-complicated urinary tract infection was the most common reported adverse event after onabotA 200U, the incidence being higher in MS patients than in SCI patients, an observation that reflects the lower percentage of patients doing clean intermittent catheterization (CIC) in the MS group. The rate of de novo CIC due to urinary retention was 31.4% after onabotA 200U (4.5% in the placebo group). About 15% of patients used CIC for ≤36 weeks, while 16.3% used CIC for >36 weeks.³ It should however be stressed that CIC was not required in about two thirds of the MS patients treated with onabotA 200U. Nevertheless, in order to investigate if it is possible to reduce urinary retention and CIC in MS patients with less severe forms of incontinence, an ongoing double blind placebo controlled trial is with onabotA 100 U was initiated. The results are expected by the beginning of 2015.

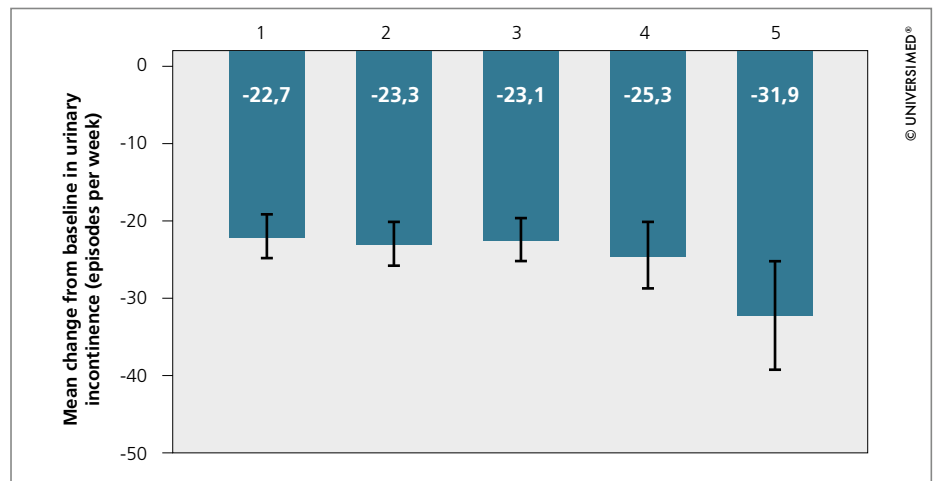


Fig. 1: Reduction of the episodes of urinary incontinence per week after 5 treatment cycles. The mean number of UI episodes/week at baseline was 31.2

OnabotA treatment and concomitant anticholinergic medication

At the time of study entry in the Dignity trials, slightly more than 50% of the patients were not taking any anti-muscarinic drug.^{1,2} These patients could not initiate an anti-muscarinic drug during the entire length of the study. Those taking anti-muscarinics at baseline had to maintain the baseline dose unchanged. This allowed a post-hoc analysis of the effect of onabotA 200U according to the situation of anticholinergic use.

Similar reductions in urinary incontinence episodes were observed after onabotA 200U regardless of anticholinergic use. The percentage of patients fully dry at week 6 was also similar among anticholinergic users and non-users. For patients treated with onabotA 200U, dry rates achieved 36.7 for anticholinergic users and 37.4 for non-users. In what concerns urodynamic outcomes, similar increases in MCC and decreases in detrusor pressure were observed among anticholinergic users and non-users. The duration of the effect of onabotA 200U was also similar in the two groups.^{3,4} In addition, the incidence of urinary tract infections and the incidence of urinary retention were similar among anti-cholinergic users and non-users. Thus, a systematic maintenance of a daily anti-cholinergic medication in NDO patients after onabotA 200U administration may not be justifiable.^{3,4}

Repeat injections of onabotA 200U

Patients who completed the two phase 3 trials could join an extension open label study. An interim analysis of this study was recently reported.⁵ The reduction of the episodes of urinary incontinence observed after the first injection of onabotA 200U was consistently maintained up to five re-injection cycles (decreases of -22.7, -23.3, -23.1, -25.3 and -31.9 episodes per week from cycle 1 to 5). Figure 1 depicts these data. The proportion of patients fully dry also remained stable, around 40% over the 5 cycles.⁵

Literature:

- ¹ Cruz F et al: Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 742-50
- ² Ginsberg D et al: Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012; 187: 2131-9
- ³ Ginsberg D et al: OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor activity regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. *Adv Ther* 2013; 30(9): 819-33. doi: 10.1007/s12325-013-0054-z. *Epub* 2013 Sep 27
- ⁴ Santos-Silva A et al: Botulinum toxin treatment for bladder dysfunction. *Int J Urol* 2013; 20(10): 956-62
- ⁵ Kennelly M et al: Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology* 2013; 81: 491-7

Author:

Francisco Cruz, MD, PhD
 Professor and Chairman of Urology
 Hospital de São João and Faculty of Medicine of Porto
 Alameda Professor Hernâni Monteiro,
 4200-319 Porto, Portugal
 Email: cruzfjmr@med.up.pt

Neurogenic sexual dysfunction

Sexuality is an important function both for procreation and for quality of life. To talk about sexuality, make the necessary diagnosis and give a proper treatment is part of the comprehensive management of many individuals who suffer a pathology of the nervous system. In this manuscript we will describe actual knowledge about this topic and give practical advice on how sexual problems can be dealt with in this group of individuals.



J. J. Wyndaele, Antwerp

Introduction

Till the 1970s very little attention was given to this function in people who suffered a neurologic pathology. The reason may have been lack of knowledge, influence of certain society rules or underestimating the importance. It was not rare that following statements were made: "Paralyzed people have no sex; why bother these patients by talking about sex. It is like showing them ice cream when you know they can't eat it; you should not love or marry a person incapable to have children in a 'normal' way." Times have changed and with a different attitude towards sexuality in general and also in neurologic patients the subject has become part of overall comprehensive management. Both in men and in women different topic will need to be discussed: sexual arousal and libido, sexual play and intercourse, fertility and reproduction. In literature more is to be found about male sexuality than about female sexuality though the latter subject gets an increasing attention.

Innervation in sexual function

More extensive research has given a better idea of what may be involved in

sexuality in the brain. MRI images have shown regions activated while patients viewed erotic videos with abstraction of regions activated while viewing sexually neutral videos.¹ Activity has been shown in anterior cingulate gyros, prefrontal cortex, thalamus, occipital temporal lobes, insula and claustrum, hypothalamus and amygdale, illustrating how broad involvement exists in the brain. The peripheral innervation in both sexes includes hypogastric, pelvic and pudendal nerves, both afferent and efferent nerve pathways and thus very much running together with information from the other pelvic organs as bladder and bowel. A review has recently discussed the control of male sexual responses, highlighting studies in spinal cord injured step by step.² Denis et al recently report the data from the literature concerning male sexual disorders in cases of acquired brain lesions (stroke, cranial trauma), extrapyramidal symptoms, medullar lesions, multiple sclerosis, peripheral lesions of the cauda equina or more distal.³ Perrouin-Verbe et al made recently a review on sexuality in women with spinal cord injury.⁴ Aisen made another overview published in 2013.⁵ However it is important to realize that sexuality mechanisms in human are not as yet completely understood.

Influence of neurologic lesion on sexual function

It is clear that the level of the neurologic lesion, its extent and progression will be mostly responsible for the individual type of dysfunction. Lesions in the brain, brainstem and spinal cord will in a different way affect sexuality. But also general factors as ageing, atherosclerosis, cardiovascular disease, previous surgery, alcohol abuse, smoking, intake of medication will have an influence. Sexuality in an individual with neurologic deficit will have personal expressions depending on gender, age, preference and partner, body image and overall quality of life. As a direct consequence of the neuropathy men and women can suffer from libido disturbance, sensory problems and difficulties to obtain orgasm. Men can experience problems with erection and/or ejaculation. Women can notice less vaginal lubrication, loss of tonicity of the pelvic floor muscles, problems with swelling of the clitoris. Secondary problems related to sexuality can be bladder and bowel function, fatigue, spasticity, muscle weakness, shaking of hand and body, diminished attention and concentration, sensory disturbances.

Tertiary sexuality related dysfunction can be cultural and psychosocial with loss of self-esteem, body image problems, demoralization, depression, changes of mood. If one partner takes up a heavy role of health care provider to the other, the relationship can change. Problems in employment and changed role pattern in the household can have a negative influence.

KeyPoints

- Sexuality in the individual with neurologic lesion is important and its diagnosis and treatment should be part of the comprehensive overall management.
- Technical testing is often not needed unless specific deficits need to be documented.
- Be careful in patients with symptoms of parkinsonism as erectile dysfunction in MSA patients is best not treated with PDE5.

It is very important to realize that individual variations prevent using lesion characteristics to predict patient's individual potential.⁶ It is unwise to speak in definite terms regarding sexual prospects early after the onset of a neurologic lesion. To predict what will be one individual's sexuality is impossible for a function that relates to so many other functions and is by definition very personal and individual.

Epidemiology

Are patients with neurologic deficit sexual active? Data are available for spinal cord lesion individuals. 87% of the patients report participating in sexual activity before injury and 67% after injury. The likelihood of participating in intercourse increases with time after the injury. Many patients are sexually inactive. Erection problems have been described in 60% in Parkinson, 98% in multiple system atrophy, 25-95% after spinal cord injury, 62-83% in multiple sclerosis and \pm 100% in diabetic neuropathy. Sexual problems in women have been described between 40 and 80% dependent on different factors. Overall it is clear that sexuality is very often affected and needs full attention as part of comprehensive management. There is a gender difference in importance given to sexuality: in men it has the second place on 11 for importance and satisfaction. In women it has the 10th place on 11. But here again individual differences exist.

Start of diagnosis

It is usually more easy for the physician or allied professional to start discussing the subject than to leave all initiative with the patient. Best is to propose to discuss it. But the patient can give a negative reply which needs to be respected. But most will be eager to discuss a problem that they carried already for some time and that created worries and/or questions.

History taking

It is good to have sufficient information from the beginning. If the individual already had sexual activity before the neuropathy the way this was done and how it was experienced is a good starting

point. Does the patient have a regular partner? What has been tried out since the neurological problems started and what was noticed as problematic?

It has proved useful to ask for expectations early. They will in most cases result in hoping for regaining most of the previous sex life, some to have children. For adolescents without previous sexual experience the approach will be somewhat different but to explain and reply to questions they may have is of great importance. Many individuals in acute rehabilitation settings discuss sexuality with allied professionals and other patients. If something important is reported to the allied professional this should best be communicated to the physician in charge as it will permit to guide the management.

Management

Which diagnostic tests are needed will depend on each individual case and the reported problems. But from a clinical point of view, as treatment options do not differ much, directly going into conservative treatment without performing many technical tests may be a good way to start. Educating will create knowledge of what is the probable cause behind the symptoms, what will be possible as treatment and why. In specialized spinal units this often starts with group lessons as applied since many decades. They have proved to be of value for all different aspects including sexuality. Counseling on an individual basis is the next step. Post injury hospitalization periods and rehabilitation are excellent times to go for initial management by discussing the topic. The PLISSIT model⁷ with consecutive Permission, Limited Information, Specific Suggestions and Intensive Therapy stands as the classical way of approach.

Male sexuality

Erection problems

An algorithm for diagnostic evaluation of erectile dysfunction (Lue TF et al, J Sex Med 2004; 1: 6-23; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1743-6109.2004.10104.x/full#f1>) gives a very complete overview.

Drugs

After counseling, treatment will start mostly with PDE 5 inhibitors, but L-arginine/Yohimbine (NO and alfa blocker), Apomorfine (dopamine agonist), Fentolamine (alfa blocker), Yohimbine (alfa blocker) have all been used. PDE 5 inhibitors are absorbed quickly. Time to maximum effect is 1 hour for Sildenafil and Vardenafil, 2 hours for tadalafil. The time of action is 4-5 hours for Sildenafil and Vardenafil and >17.5 hours for tadalafil.

With these medications interaction can occur with CYP3A4 inhibitors (itraconazol as Sporanox[®], ketoconazol as Nizoral[®], indinavir as Crixivan[®] and ritonavir as Norvir[®]), nitroglycerines and molsidomine (Coruno[®], Corvatar[®], Corvaton[®]). Vardenafil should not be taken with 1A (Rythmodan[®]) or type 3 antiarrhythmics (Amiodarone[®], Cordarone[®]) or in cardiologic problems.

There have been studies in men with different types of neuropathy:

- Traumatic spinal cord injury: 76% of the patients reported improved erections and a preference for sildenafil. Treatment with sildenafil can significantly improve key quality of life parameters. Dosis of sildenafil is often 50 mg but sometimes a higher dosage is needed. Either sacral 2-4 or thoracic 10-lumbar 2 must be spared.⁸⁻¹¹
- Multiple sclerosis: a placebo controlled trial with sildenafil in 217 men. The efficacy was excellent with 90% of 104 sildenafil patients and 24% of 113 placebo patients reporting improved erections as well as a measurable improvement in quality of life.¹²
- Spina bifida: placebo controlled trial in 8 men showed improved erectile function in 63%.¹³
- Parkinson's disease: in a randomized, cross over, placebo controlled study 50 mg sildenafil proved to be effective, (n=12) although in parkinsonism due to multiple system atrophy who had erectile dysfunction and either symptomatic or asymptomatic autonomic failure, hypotension was significantly exacerbated by sildenafil. It is therefore important to check for postural hypotension in these patients before prescribing sildenafil.¹⁴

- Diabetic: in a study of 131 men, 56% reported improved erections on active treatment compared with 10% of 127 in the placebo group. The peripheral vascular as well as the effect of advanced glycosylated end products which decrease NO activity are thought to contribute to the severity and relative intractability of erectile dysfunction in diabetics.¹⁵ Vardenafil improved erectile function in men with erectile dysfunction associated with diabetes mellitus.¹⁶⁻¹⁷ Tadalafil has a similar effect.¹⁸
- When peripheral nerve lesions with radical prostatectomy are the neurologic cause of erectile dysfunction the use of sildenafil was ineffective but with preserved innervation good results were seen.¹⁹

The possible side effects are well known: headache, flushing, dyspepsia and running nose. The use of PDE5 is contraindicated in severe hepatic impairment, conditions that predispose to priapism, bleeding disorders, cardiologic high risk. PDE5 has been studied in new indications: sildenafil as cognitive enhancer in age related cerebral conditions; PDE5A to improve recovery of cerebral function after stroke; sildenafil delays intestinal ulceration and has a protective effect in reducing gastric damage.²⁰

Intracavernosal injections

Intracavernosal injections existed before the drugs came into clinical use. Intracavernosal injections with papaverine, phentolamine are mostly replaced now by alprostadyl PGE1 in a dosage between 5-40µg. Sometimes combinations of products are used. After injection at a proper dose erection appears quickly within 5-15 min. Rigidity occurs in both corpora cavernosa but not to a major extent in the corpus spongiosum and the glans penis.

Drawbacks can be some pain in patients with preserved sensation and the risk for priapism which occurs more with injection of products other than alprostadyl. But patients must be made aware in any case that such risk exists and that treatment is an emergency. Good training and accurate application can help to avoid the development of scarring and the formation of fibrotic nodules at the injection

site. The attrition rate is higher due to dislike or fear of injections, difficulty in preparing and administration, and impression that it is overall artificial.^{21, 22}

Vacuum device

Devices gave 50% satisfaction when used for treating erectile dysfunction after spinal cord injury.²³

Other treatments and combinations

Almost no data are available on MUSE®, PDE5 plus vacuum device, PDE5 plus intraurethral alprostadil, PDE5 plus intracavernosal injection, PDE5 plus androgen supplementation, PDE5 plus alpha adrenergic receptor antagonist.

Penile prosthesis

Implantation of penile prosthesis is used less now. Studies showed that over a period of 17 years in 245 men with neurologic pathology those who had the implant for erection were successful in 75%. Other series give success of 89%, satisfaction 81%. Reinterventions are not rare.^{24, 25}

Ejaculation problems

Older studies²⁶ gave in large groups of patients with spinal cord injury ejaculation possible in 10% and 3.4% who fathered children. More recently²⁷ 80% could become ejaculation with therapy.

Vibration

Is quiet successful with frequency between 60 and 120Hz. Amplitude is important and 2.5mm peak to peak. The session is usually short with ejaculation occurring within minutes. Studies give positive results between 65 and 96%,²⁸ and improvement of sperm quality after spinal cord injury.²⁹ Attention must be given to possible autonomic dysreflexia which one can try to prevent with nifedipine.³⁰

Electroejaculation

Has been used for more than 60 years.³¹ Brindley has studied it and Seager has produced a well evaluated equipment for this purpose.³² As guideline, differentiation can be made on which technique to be used after spinal cord injury: if T12-L2 is intact both masturbation and mostly vibration may be successful. If T12-L2 is not intact electroejaculation can be used or fertilization techniques.

After spinal cord injury sperm quality gets quickly lower. That can be one of the reasons to start fertility techniques soon and also to make the utmost effort to avoid infections in the lower urinary tract/prostate and genital organs. When the basic techniques are successful they can be used at home and series of pregnancies have been described, obtained in these conditions. Is time available limited because of age and if basic techniques are not easily successful the couple may decide to search for help in the setting of a fertility clinic fairly rapidly after the neurologic problem started.

There are several other aspects on fertility, many psychological and it is needed to discuss an eventual parenthood with the couple before starting the fertilization process. Stability in the relation, financial situation, possibility to give proper care and education to eventual children are all important to discuss. Active fertility treatments should be considered if major risk factors are planned as rhizotomies or bladder neck surgery.

Treatment of sexual sensory deficiency

There is not much one can do if sensation has been lost. Possible treatment may be sexual counseling and using stimulation of the erogenic non genital zones. Kegel exercises and physiotherapy have been tried for incomplete deficits but the results remain not well documented.

Orgasm

Orgasm can be obtained by many patients. It will need a long and strong genital stimulation if the genital organs are not decentralized. Caution about autonomic dysreflexia is needed. Patients who can have orgasm often report improvement of their spasticity. Treatment can be with sexual counseling and vibration, Midodrine (alfa agonist) has been used with some success.³³

Female sexuality

It is noteworthy that studies show that 75% of women with neurologic deficit seem to adjust well without sexual counseling. The reasons for this remain speculative. But 80% reported being engaged in sexual activity after spinal cord injury,

but with many changes and many factors giving a negative influence.³⁴ Several authors have reported on sexual function in women with spinal cord injury in relation to the level and completeness of the lesion and linked these with parts of the genital reactions seen during stimulation and intercourse.³⁴⁻³⁸ Problems mentioned by the women and limitations for having intercourse are difficulty with positioning, increased spasticity, bladder incontinence, autonomic dysreflexia and problems with Foley catheters.

Treatment of vaginal lubrication problems

Sexual activity in a proper environment, relaxation is mandatory. Other techniques are: Stimulating massage during prelude. Long foreplay. Increasing reflex lubrication with oral or manual stimulation of the sexual organs, allocation of hydrosoluble lubricants. Vaseline is not recommended because of danger of infection of residual gel.

Treatment for loss or diminished sensation of the genitals and loss of orgasm

Study a drawing of the sensorial chart of the body can help to understand. Strong stimulation with vibrator or oral stimulation; treatment of genital or other body pain with drugs; avoidance of antidepressant drugs can all help. Sildenafil was studied and results are reported different in different study groups but with indication that one can not expect an overwhelming positive effect.³⁹⁻⁴⁰

Advice for intercourse

It may be worthwhile to discuss sex habits in a more specific way. Different positions for good contact and at the same time good comfort; special hygiene; bladder, bowel and skin care.

Fertility, pregnancy and childbirth

In most women fertility will not be overall changed after an initial period of neurogenic shock. This means that pregnancy is possible and there are sufficient publications showing that this happens. During pregnancy and childbirth, as well as during the post delivery period close active surveillance and care is needed. The obstetrician should be informed of things that need special attention. For

very severe neurologic lesions as high complete tetraplegia, specific monitoring might be needed. Delivery can happen transvaginally and it is not necessary to decide on cesarean unless indicated. If there is no wish for a child anticonception is needed. This can be done with the classical techniques. The pill gives the highest risk for developing thrombosis. An intrauterine device can cause increased spasticity. Sterilization can be considered if no further child is wanted. Other techniques can be used, all with their advantages and shortcomings. ■

Literature:

- ¹ Rees PM et al: Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet* 2007; 369(9560): 512-25
- ² Courtois F et al: The control of male sexual responses. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4341-56
- ³ Ohl DA et al: Electroejaculation following retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 1991; 145: 980-3
- ⁴ Denys P et al: Sexuality of men with neurologic disorders. *Prog Urol* 2013; 23: 712-7
- ⁵ Perrouin-Verbe B et al: Sexuality of women with neurologic disorders. *Prog Urol* 2013; 23: 594-600
- ⁶ Aisen ML: Neurological rehabilitation: sexuality and reproductive health. *Handb Clin Neurol* 2013; 110: 229-37
- ⁷ Madorsky JG et al: Rehabilitation aspects of human sexuality. *West J Med* 1983; 139: 174-6
- ⁸ Giuliano F et al: Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Sildenafil Study Group. Ann Neurol* 1999; 46: 15-21
- ⁹ Hultling C et al: Quality of life in patients with spinal cord injury receiving Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction. *Spinal Cord* 2000; 38: 363-370
- ¹⁰ Schmid DM et al: Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol* 2000; 38: 184-93
- ¹¹ Lombardi G et al: Ten years of phosphodiesterase type 5 inhibitors in spinal cord injured patients. *J Sex Med* 2009; 6: 1248-58
- ¹² Fowler CJ et al: A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 700-5
- ¹³ Palmer JS, Kaplan WE, Firlit CF: Erectile dysfunction in spina bifida is treatable. *Lancet* 1999; 354(9173): 125-26
- ¹⁴ Hussain IF et al: Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 371-4
- ¹⁵ Rendell MS et al: Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *Sildenafil Diabetes Study Group. JAMA* 1999; 281: 421-6
- ¹⁶ Lowentritt BH et al: Sildenafil citrate after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1999; 162: 1614-7
- ¹⁷ Vardi M, Nini A: Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24; (1): CD002187
- ¹⁸ Nagao K et al: Vardenafil allows successful intercourse initiated rapidly after dosing in Japanese patients with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6: 2851-7

- ¹⁹ Kamenov ZA: Comparison of the first intake of vardenafil and tadalafil in patients with diabetic neuropathy and diabetic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011; 8: 851-64
- ²⁰ Gur S et al: PDE5 inhibitor treatment options for urologic and non-urologic indications: 2012 update. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5590-606
- ²¹ Purvis K et al: Intracavernosal therapy for erectile failure - impact of treatment and reasons for drop-out and dissatisfaction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 287-99
- ²² Flynn RJ, Williams G: Long-term follow-up of patients with erectile dysfunction commenced on self injection with intracavernosal papaverine with or without phentolamine. *Br J Urol* 1996; 78: 628-31
- ²³ Denil J et al: Vacuum erection device in spinal cord injured men: patient and partner satisfaction. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 750-3
- ²⁴ Zermann DH et al: Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term followup. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 1): 1041-4
- ²⁵ Minervini A et al: Outcome of penile prosthesis implantation for treating erectile dysfunction: experience with 504 procedures. *BJU Int* 2006; 97: 129-33
- ²⁶ Tarabulcy E: Sexual function in the normal and in paraplegia. *Paraplegia* 1972; 10: 201-8
- ²⁷ François N et al: Genitosexual function of paraplegics. *J Urol (Paris)* 1983; 89: 159-64
- ²⁸ Rutkowski SB et al: A comprehensive approach to the management of male infertility following spinal cord injury. *Spinal Cord* 1999; 37: 508-14
- ²⁹ Hamid R et al: Effects of repeated ejaculations on semen characteristics following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2006; 44: 369-73
- ³⁰ Courtois F et al: Sexual function and autonomic dysreflexia in men with spinal cord injuries: how should we treat? *Spinal Cord* 2012; 50: 869-77
- ³¹ Horne HW et al: Fertility studies in the human male with traumatic injuries of the spinal cord and cauda equina. *N Engl J Med* 1948; 239: 959-61
- ³² Momose H et al: Electroejaculation in patients with spinal cord injury: first report of a large-scale experience from Japan. *Int J Urol* 1995; 2: 326-9
- ³³ Soler JM et al: Midodrine improves orgasm in spinal cord-injured men: the effects of autonomic stimulation. *J Sex Med* 2008; 5: 2935-41
- ³⁴ Kreuter M et al: Sexuality and sexual life in women with spinal cord injury: a controlled study. *J Rehabil Med* 2008; 40: 61-9
- ³⁵ Weinberg JS: Human sexuality and spinal cord injury. *Nurs Clin North Am* 1982; 17: 407-19
- ³⁶ Kreuter M et al: Women's sexual functioning and sex life after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011; 49: 154-60
- ³⁷ Lundberg PO et al: Sexual dysfunction in patients with hypothalamo-pituitary disorders. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 98: 81-8
- ³⁸ Lombardi G et al: Sexual rehabilitation in women with spinal cord injury: a critical review of the literature. *Spinal Cord* 2010; 48: 842-9
- ³⁹ Sipski ML et al: Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology* 2000; 55: 812-5
- ⁴⁰ Alexander MS et al: Sildenafil in women with sexual arousal disorder following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011; 49: 273-9

Author:

Jean Jacques Wyndaele

University Antwerp and University Hospital Antwerp,
Belgium

Uro UZA 10 Wilrijkstraat, 2650 Edegem, Belgium

Email: jean-jacques.wyndaele@uantwerpen.be

Neurogenic bowel dysfunction: evaluation and treatment

Recent years have seen a major increase in our understanding of bowel dysfunction in people with central neurological diseases or injury. The most commonly studied conditions are spinal cord injury, multiple sclerosis, spina bifida, Parkinson's disease and stroke. The primary symptoms relate to constipation, rectal evacuation difficulties, faecal incontinence or some combination of these. These are common problems: 42-95% of spinal cord injury (SCI) patients experience constipation and 75% faecal incontinence at least once a year;¹ in multiple sclerosis (MS) 36-54% report constipation and 29-50% faecal incontinence;² one-third of Parkinson's disease (PD) patients report chronic constipation;³ in spina bifida only 32% report normal bowel function.⁴ These symptoms have a major negative effect on quality of life, reducing social integration and independence.⁵



A. Emmanuel, London

One special complication that occurs in some patients with neurogenic bowel dysfunction (NBD) is autonomic dysreflexia, the exaggerated sympathetic nervous system response to a noxious stimulus below the level of a cord injury. Bowel management can trigger dysreflexia, but this can also be induced by inadequate bowel care, so the balance is on careful stepwise bowel management to minimise the risk of this potentially serious outcome. The need for comprehensive bowel ma-

agement is further underlined by the increasing life expectancy of neuro-rehabilitation patients, and hence the increasing burden of management of bowel function both to the individual and the wider community.

Evaluation

Symptom assessment depends on identifying any alarm symptoms that may signify sinister gut pathology, since issues like inflammatory bowel disease

and cancer occur with similar frequency in NBD patients as in matched non-NBD individuals. In addition anorectal problems are more common in this cohort⁶ and need to be assessed and managed along standard lines if present: issues with haemorrhoids, anal fissure and rectal prolapse. Identifying what bowel function was like prior to onset of neurogenic bowel dysfunction symptoms is important in defining expectations of bowel care.⁶ Key current symptoms to note are:

- frequency of urge to void rectum,
- bowel opening frequency,
- time spent per bowel episode,
- steps needed for emptying (laxatives, digital stimulation, carer help, etc.),
- episodes of urge faecal incontinence,
- episodes of faecal soiling,
- meal frequency and content.

These symptoms can be quantified using the validated NBD score⁷.

Digital assessment of sphincter contractile strength and pinprick assessment of perineal sensitivity obviate the need for formal anorectal physiology

KeyPoints

- Constipation and faecal incontinence occur commonly in central neurological diseases.
- The pattern of colorectal and pelvic floor dysfunction depends on the specific pattern of neurological injury.
- Conservative treatment with dietary advice, oral laxatives and suppositories is helpful in a minority of subjects.
- Transanal irrigation is superior to conservative management and is a bridging therapy before more intrusive surgical options are considered.

studies in most cases. Similarly transit measurement is not needed for most patients – the quantification of urge frequency and stool consistency provides the necessary information (urge daily or less often alongside hard pellet stool usually signifies slow transit).⁸ In treatment refractory patients, transit studies and anorectal physiology can help inform the management plan.⁹

Treatment

Although the pathophysiology of bowel symptoms varies between the patient groups, treatment options are frequently similar. A stepwise approach to care is advocated,⁶ as illustrated in Figure 1.

Conservative bowel regimen

Initial management for all subjects is medication review (especially bladder anticholinergics and anti-spasmodics) and addressing any unusual dietary patterns. In general, scheduled defaecation should be attempted once a day or on alternate days. However, knowledge of bowel frequency prior to injury is critically important in deciding on the bowel programme. Advice about optimizing fluid intake needs to be balanced by the realities of bladder management.¹⁰

Patients with an upper motor neurone type bowel will tend to have slow whole-gut transit, and a high-fibre diet will tend to cause bloating and flatulence. In general reducing the fibre intake – especially of insoluble (i.e. cereal) fibre – is helpful in improving these symptoms. Patients with lower motor neurone type bowel may find that a higher fibre diet helps improve stool consistency and therefore prevent faecal soiling.¹¹ Excessive quantities of caffeine, alcohol and foodstuffs containing the sweetener sorbitol can cause the stools to become looser and hence more difficult to manage.¹² Bowel contractions are maximal on waking up and after a meal or warm drink (the gastro-colic response), therefore many patients should optimize this with scheduled defaecation after a warm drink and breakfast. Where

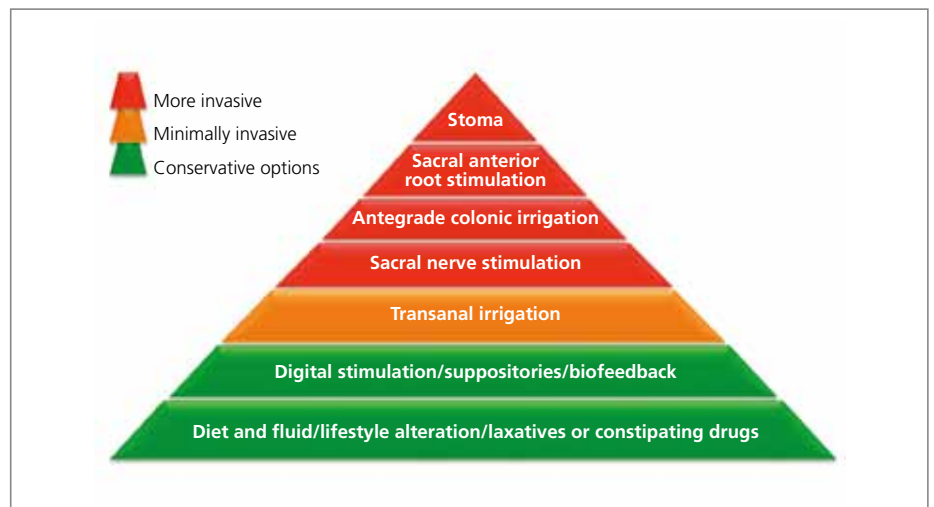


Fig. 1: Stepwise model of care for neurogenic bowel dysfunction

possible, it is best to exploit gravity to void the bowel, so where possible sitting on a toilet or commode chair is preferred. Of course in some patients this is not practicable, and toileting has to be done on the bed.

The following general components are part of the generic neurogenic bowel dysfunction programme; not all will work on a particular individual, and not all may be needed:⁶

- Abdominal massage
- Valsalva manoeuvre
- Digital anal stimulation with a lubricated, gloved finger (this process also serves as a useful check to see if there is any stool present in the rectum)
- Manual extraction of stool which can be combined with a Valsalva manoeuvre to improve effectiveness
- Anal plugs may help reduce small volume faecal incontinence
- Suppositories and enemas (retained for at least 10 minutes) may supplement the above by causing a reflex contraction of the rectum and are not needed when the rectum is empty on digital checking.

Transanal irrigation

Transanal irrigation is a recent option to allow retrograde irrigation of the rectum via a catheter passed transanally. A balloon is inflated in the anal canal to avoid leakage of the tepid tap water that is used as the washout fluid, and this is then deflated some minutes

after between 200 and 500mL has been run through. A randomized controlled trial in spinal cord injury comparing transanal irrigation with standard conservative management¹³ showed significantly better control of incontinence, time spent toileting and quality of life. Urinary tract infections were also significantly reduced. With increasing experience best practice of this technique has become established, with long-term benefit being identified in over 50% of patients with NBD.¹⁴

Electrical stimulation therapies

Sacral nerve stimulation is a minimal surgical intervention in which one or more electrodes are implanted onto sacral roots. It is thought to non-specifically modulate both afferent fibres to the cortex and directly stimulate sacral efferents. Implants have been extensively used in neurologically intact patients with faecal incontinence and constipation. A first report of its use in patients with incomplete cauda equina lesions has shown efficacy in treating faecal incontinence in some patients.¹⁵ Functional electrical stimulation with a sacral anterior root stimulator (implanted at laparotomy) is a major surgical procedure wherein electrodes are placed on the efferent sacral roots following a posterior rhizotomy (to avoid autonomic dysreflexia).¹⁶ While usually implanted for bladder management, they have been shown to significantly improve bowel function.¹⁷

Surgical stoma formation

Antegrade irrigation through an appendicostomy is an effective and practicable intervention in patients with spina bifida. Long-term efficacy is maintained in over 80% of children, but the success rates in adults are less impressive, with stenosis of the track developing in time.¹⁸ In addition, some patients find difficulty with the time taken to wash out the whole colon while seated on a commode.

Although often regarded as the last step when all other forms of manage-

ment have failed, formation of a colostomy is sometimes the preferred option of a patient with good upper limb control and who finds it difficult to avoid incontinence with laxative use. Colostomy significantly reduces time spent with bowel care and improves quality of life.¹⁹ It must, however, be borne in mind that patients with neurogenic bowel dysfunction may have significant adhesional and stoma-related morbidity.¹⁹ In addition, patients often still need to use laxatives or stoma irrigation unless they opt for a loop ileostomy. ■

References:

- ¹ Krogh K et al: Colorectal function in patients with spinal cord lesions. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1233-39
- ² Hennessey A et al: Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: 1027-32
- ³ Edwards LL et al: Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992; 42: 726-32
- ⁴ Verhoef M et al: High prevalence of incontinence among young adults with spinal bifida. *Spinal Cord* 2005; 43: 331-40
- ⁵ Glickman S, Kamm M: Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. *Lancet* 1996; 347(9016): 1651-53
- ⁶ Preziosi G, Emmanuel A: Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 417-23
- ⁷ Krogh K et al: Neurogenic bowel dysfunction score. *Spinal Cord* 2006; 44: 625-31
- ⁸ Emmanuel A: Current management strategies and therapeutic targets in chronic constipation. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 37-48
- ⁹ Emmanuel AV et al: Relationship between gut-specific autonomic testing and bowel dysfunction in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2009; 47: 623-7
- ¹⁰ Spinal Cord Medicine Consortium. Clinical practice guidelines: neurogenic bowel management in adults with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1998; 21: 248-93
- ¹¹ Emmanuel AV et al: Pharmacological management of constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21(Suppl 2): 41-54
- ¹² Chatoor DR et al: Faecal incontinence. *Br J Surg* 2007; 94: 134-44
- ¹³ Christensen P et al: A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 738-47
- ¹⁴ Emmanuel AV et al: Consensus review of best practice of transanal irrigation in adults. *Spinal Cord* 2013; 51(10): 732-8
- ¹⁵ Gestaltner K et al: Sacral nerve stimulation as an option for the treatment of faecal incontinence in patients suffering from cauda equina syndrome. *Spinal Cord* 2008; 46: 644-47
- ¹⁶ Creasey GH et al: An implantable neuroprosthesis for restoring bladder and bowel control to patients with spinal cord injuries: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1512-19
- ¹⁷ Randell N et al: Does a colostomy alter quality of life in patients with spinal cord injury? A controlled study. *Spinal Cord* 2001; 39: 279-82
- ¹⁸ Gerharz EW et al: The value of the MACE (Malone antegrade colonic enema) procedure in adult patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 544-47
- ¹⁹ Hocevar B, Gray M: Intestinal diversion (colostomy or ileostomy) in patients with severe bowel dysfunction following spinal cord injury. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008; 35: 159-66



First Announcement

Schweizerische
Gesellschaft für
Société suisse
d'Urologie



70e Assemblée annuelle
Société suisse d'Urologie SSU

70. Jahresversammlung
Schweizerische Gesellschaft für Urologie SGU

Avec | Mit
Association Suisse des Soins en Urologie ASSU
Schweizerische Interessengemeinschaft für Urologiepflege SIGUP

3.-5. September 2014
Music & Convention Center, Montreux
www.imk.ch/sgu2014

Organized by IMK Institute for medicine and communication Ltd

Author:
Anton Emmanuel
University College London and National Hospital for
Neurology & Neurosurgery Queen Square, London

GI Physiology Unit, University College Hospital
Elizabeth Garrett Anderson Wing
235 Euston Road, London NW1 2BU
Email: a.emmanuel@ucl.ac.uk

Swiss Continenence Foundation Award 2013

Beim 2nd International Neuro-Urology Meeting im Juni 2013 in Zürich wurde erstmals der mit 10.000 Schweizer Franken dotierte Swiss Continenence Foundation Award vergeben. Der Preis zählt zu den höchsten Auszeichnungen in der Neuro-Urologie und der funktionellen Urologie und dient der Förderung und Unterstützung des wissenschaftlichen und klinischen Nachwuchses auf diesem Fachgebiet. Es werden Arbeiten aus der Grundlagen- wie auch aus der klinischen Forschung nominiert und ausgezeichnet.



U. Mehnert, Zürich

Von den eingegangenen Bewerbungen für den Preis wurden die besten zehn Kandidaten eingeladen, ihre Arbeit in einer eigenen Sitzung während des 2nd International Neuro-Urology Meetings dem Publikum und einer internationalen Jury vorzustellen.

Die Jury, die über die Preisvergabe entscheidet, setzt sich aus international anerkannten Experten der Neuro-Urologie und der funktionellen Urologie zusammen. Für den Swiss Continenence Foundation Award 2013 waren dies Prof. Emmanuel Chartier-Kastler (Frankreich), Prof. Francisco Cruz (Portugal), Prof. John Heesakkers (Niederlande), PD Thomas M. Kessler (Schweiz) und Prof. Helmut Madersbacher (Österreich). Die Beurteilung der Kandidaten erfolgt nach einem standardisierten Bewertungs- und Punkteschema, wobei nicht nur die Bewerbungsunterlagen und der Studieninhalt, sondern auch der Vortrag und die anschließende Diskussion in die Bewertung einfließen. Der Kandidat mit der höchsten Punktzahl erhält den Swiss Continenence Foundation Award.

Im Folgenden sollen die Kandidaten 2013 und ihre Beiträge kurz zusammengefasst werden (Mohammad Rahnama'i, Maastricht, Niederlande,

musste aus familiären Gründen kurzfristig absagen und konnte seine Arbeit nicht vorstellen).

Bastian Amend, Tübingen, Deutschland

Herr Amend berichtete über die ersten Langzeitresultate der Frühintervention bilateraler sakraler Neuromodulation zur Prävention neurogener Detrusorüberaktivität bei querschnittgelähmten Patienten. Die initialen Ergebnisse der Tübinger Gruppe hatten grosses Aufsehen erregt und entsprechend gross war nun die Neugierde auf die ersten Langzeitresultate. Der bisherige durchschnittliche Nachsorgezeitraum betrug 65 Monate. Sechs von neun Patienten mit früher sakraler Neuromodulation profitierten weiterhin von der Therapie im Sinne einer „normalen“ Blasenkapazität und des Ausbleibens von Harninkontinenz und neurogener Detrusorüberaktivität. Elektrodendisllokation und fehlende Patientencompliance scheinen wesentliche Risikofaktoren für ein Therapieversagen zu sein. Der Implantationszeitpunkt scheint eine wesentliche Rolle zu spielen, wobei vermutet wird, dass Implantationen so früh wie möglich nach Querschnitt das Therapieergebnis optimieren können.

Célia da Conceição Duarte Cruz, Porto, Portugal

Frau Cruz präsentierte eine Studie über den Einfluss des „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) auf die molekularen Mechanismen der neurogenen Detrusorüberaktivität. Die Untersuchungen am Rattenmodell mit Rückenmarkdurchtrennung auf Höhe Th9 zeigten, dass eine BDNF-Sequestration durch intrathekale TrkB-Ig2-Applikation eine Woche nach Rückenmarkdurchtrennung, als durch den spinalen Schock noch atone Harnblasen vorlagen, zu einer signifikanten Erhöhung der Frequenz und Amplitude von Blasenkontraktionen führte. Demgegenüber resultierte eine BDNF-Sequestration durch intrathekales TrkB-Ig2 vier Wochen nach Rückenmarkdurchtrennung, als bereits eine neurogene Detrusorüberaktivität vorlag, in eine TrkB-Ig2-dosisabhängige Reduktion der Detrusorüberaktivität. So spielt der BDNF in der Phase des spinalen Schocks möglicherweise eine protektive Rolle zur Vermeidung einer neurogenen Detrusorüberaktivität, doch bei bereits entstandener Detrusorüberaktivität nach dem spinalen Schock scheint der BDNF eher zu einer Zunahme der Detrusorüberaktivität zu führen.

**Claudius Füllhase,
München, Deutschland**

Herr Füllhase berichtete über die zentralnervös vermittelten urodynamischen Effekte von Fettamidsäurehydrolase-Inhibitoren. Bei Ratten wurde eine Blasenüberaktivität durch ein chirurgisches Einengen der Harnröhre induziert. In anschließenden urodynamischen Versuchen konnte gezeigt werden, dass die Effekte von Fettamidsäurehydrolase-Inhibitoren (Reduktion der Miktionsfrequenz) durch ein vorheriges Blockieren von Cannabinoid-Typ-2-Rezeptoren im sakralen Rückenmark verhindert werden konnten. Sakrale Cannabinoid-Typ-2-Rezeptoren wurden durch die Applikation einer minimalen Dosis eines entsprechenden Antagonisten über einen zuvor implantierten Intrathekalkatheter inhibiert. Das Ergebnis der präsentierten Studie zeigt, dass die Effekte von Fettamidsäurehydrolase-Inhibitoren auf die Blase durch Cannabinoid-Typ-2-Rezeptoren im sakralen Rückenmark vermittelt werden. Somit scheinen Fettamidsäurehydrolase-Inhibitoren die Miktionsfrequenz also nicht über ein direktes Angreifen am Blasenmuskel zu reduzieren, sondern über eine Beeinflussung der nervalen Blasenkoordination.

**Youko Ikeda,
Pittsburgh, USA**

Frau Ikeda präsentierte Untersuchungsergebnisse zur bidirektionalen Kommunikation zwischen afferenten Neuronen und Urothelzellen der Harnblase am Mausmodell. Um die neuronal-urotheliale Interaktionen darzustellen, wurde ein Kalziumindikator (GCaMP) mittels Pseudorabiesvirus in die dorsalen Wurzelganglien L6–S1 bilateral eingebracht. In der Echtzeit-Ca²⁺-Bildgebung konnten GCaMP-Floureszenzen in den dorsalen Wurzelganglien, den afferenten Nervenendigungen der Lamina propria und im apikalen Bereich der Urothelzellen festgestellt werden. Keine GCaMP-Floureszenzen fanden sich in den dorsalen Wurzelganglien kranial oder kaudal von L6–S1. Diese Ergebnisse weisen erstmals auf eine bidirektionale Kommunikation zwischen afferenten Neuronen und Urothel hin, d.h. nicht nur wie weitgehend angenommen vom Urothel über die afferenten Neurone nach zentral, sondern auch entgegengesetzt von den afferenten Neuronen nach peripher zum Urothel. Diese Kommunikation hat möglicherweise einen relevanten Einfluss auf die Permeabilität und die sensorische Funktion des Urothels und scheint dadurch wiederum Ein-

fluss auf die afferente Erregbarkeit und die Blasenfunktion zu nehmen.

**Nadir Osman,
Sheffield, UK**

Herr Osman berichtete über die Entwicklung eines bioabsorbierbaren Gewebenetzes aus humanen Fibroblasten der Mundschleimhaut zur Therapie der Belastungsharninkontinenz. In der aktuellen Untersuchung wurden der Einfluss von chemischen (Ascorbinsäure-2-Phosphat) und mechanischen (Scherbelastung) Stimuli auf die extrazelluläre Matrix und die Zugbelastbarkeit des Gewebenetzes geprüft. Zuführen von Ascorbinsäure-2-Phosphat führte zu einer signifikanten Zunahme von Kollagenfasern (insbesondere Typ I und III) im Gewebenetz, unabhängig von mechanischer Stimulation. Formsteifigkeit und Festigkeit verbesserten sich signifikant durch Ascorbinsäure-2-Phosphat. Alleinige mechanische Stimulation des Gewebenetzes hingegen erzeugte keine Veränderung in Steifigkeit und Festigkeit. Nach Konstruktion eines bioabsorbierbaren Gewebenetzes und Verbesserung von dessen Zugbelastbarkeit sollen am Tiermodell die genauen Bedürfnisse von Steifigkeit und Zugbelastbarkeit des Netzes zur Therapie einer Belastungsinkontinenz *in vivo* untersucht werden.



Abb. 1: Die neun Kandidaten für den Swiss Continence Foundation Award 2013 (ein Kandidat fehlte aus familiären Gründen). Untere/vordere Reihe, v.l.n.r.: Claudius Füllhase (Deutschland), Véronique Phé (Frankreich), Nadir Osman (UK), Bastian Amend (Deutschland), Paul Veenboer (Niederlande). Obere/hintere Reihe, v.l.n.r.: Jai Seth (UK), Célia da Conceição Duarte Cruz (Portugal), Youko Ikeda (USA), Natalia Vásquez Peñuela (UK)

**Véronique Phé,
Paris, Frankreich**

Frau Phé präsentierte erste Resultate ihrer In-vitro-Untersuchungen zur Spontankontraktibilität von Gewebestreifen aus humanen Harnblasen mit neurogener Detrusorüberaktivität. Detrusorstreifen mit und ohne Mukosa (Urothel plus Suburothel) wurden in ein isometrisches Organbad gegeben und die Fläche unter der Kurve der aufgezeichneten Spontankontraktionen ausgewertet. Die Fläche unter der Kurve der Spontankontraktionen von Detrusor mit Mukosa zeigte eine signifikant positive Korrelation mit dem Patientenalter, der Dauer der neurogenen Erkrankung und der maximalen zystometrischen Blasenkapazität. Die Fläche unter der Kurve der Spontankontraktionen von Detrusor ohne Mukosa war signifikant grösser, wenn die Patienten zuvor mit Antimuskarinika und/oder Botulinumtoxin-A-Injektionen in den Detrusor behandelt wurden. Diese ersten Ergebnisse deuten auf eine abnormal hohe Spontankontraktibilität von Detrusorgewebe aus Harnblasen mit neurogener Detrusorüberaktivität hin, wobei die Mukosa eine wesentliche pathophysiologische Rolle zu spielen scheint.

**Jai Seth,
London, UK**

Herr Seth berichtete über die Ergebnisse von Botulinumtoxin-A-Injektionen in den Harnröhrenschliessmuskel bei Frauen mit Harnretention infolge von Fowler-Syndrom. 50 Einheiten Onabotulinumtoxin A wurden unter EMG-Kontrolle auf jeder Seite des Schliessmuskels bei 10 Patientinnen injiziert. 10 Wochen nach Injektion konnte mit der Behandlung die durchschnittliche maximale Flussrate von 8ml/sec auf 13ml/sec gesteigert werden. Die durchschnittliche Restharmenge konnte von 315ml auf 110ml, der durchschnittliche IPSS von 21 auf 15 und die durchschnittliche subjektive Belastung durch die Symptome von 6 auf 4 Punkte gesenkt werden. 6 Patientinnen benötigten ab 10 Wochen nach Behandlung keinen intermittierenden Selbstkatheterismus mehr. Wesentliche Nebenwirkungen gab es nicht. So könnten Onabotulinumtoxin-A-Injektionen in den Harnröhrenschliessmuskel eine vielversprechende, ambulant durchführbare Therapieoption für Patientinnen mit Fowler-Syndrom darstellen.



Abb. 2: Der Gewinner des Swiss Continence Foundation Award 2013 Claudius Füllhase (Mitte). Neben ihm die beiden Stiftungsratspräsidenten der Swiss Continence Foundation, Thomas M. Kessler (l.) und Ulrich Mehnert (r.)

Frau Vásquez präsentierte Untersuchungsergebnisse zur Verbesserung der Kontrolle des Harnröhrenschliessmuskels nach inkompletter Querschnittlähmung mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS). Dabei wurde der Effekt von zwei verschiedenen TMS-Schemata (Schema 1: 5Hz TMS über dem Motorkortex unterhalb der Motorschwelle des Analsphinkters; Schema 2: TMS über dem Motorkortex plus simultane Stimulation des Nervus dorsalis penis knapp über der Motorschwelle des Analsphinkters mit einem Intervall von 40ms bei 2,5Hz) auf den Pudendo-Anal-Reflex (PAR) und motorisch evozierte Potenziale (MEP) des Analsphinkters bei Patienten mit inkompletter Querschnittlähmung und einer Kontrollgruppe aus gesunden Männern untersucht. Obwohl das TMS-Schema 1 bei den gesunden Kontrollen noch zu einer verbesserten Bahnung des PAR führte, zeigte sich diese Anwendung bei den Querschnittpatienten als ungeeignet. Das TMS-Schema 2 zeigte bei den gesunden Kontrollen sowohl eine verbesserte Bahnung der Schliessmuskel-MEP als auch des

**Natalia Vásquez Peñuela,
London, UK**

PAR. Trotz inkonsistenter initialer Ergebnisse bei den Querschnittpatienten aufgrund der hohen Variabilität der Läsionshöhe und des Läsionsausmasses scheint das TMS-Schema 2 praktischer und vielversprechender bei der Untersuchung und neuroplastischen Verbesserung der Sphinkterkontrolle zu sein.

PAR. Trotz inkonsistenter initialer Ergebnisse bei den Querschnittpatienten aufgrund der hohen Variabilität der Läsionshöhe und des Läsionsausmasses scheint das TMS-Schema 2 praktischer und vielversprechender bei der Untersuchung und neuroplastischen Verbesserung der Sphinkterkontrolle zu sein.

**Paul Veenboer,
Utrecht, Niederlande**

Herr Veenboer berichtete von Resultaten einer Querschnittstudie über die Funktion des oberen und unteren Harntrakts bei erwachsenen Patienten mit spinaler Dysraphie. Von den 134 untersuchten Patienten hatten 56,1% zum Untersuchungszeitpunkt eine chronische Niereninsuffizienz Stadium I-IV, bei 4 Patienten mussten insgesamt 5 Nieren entfernt werden. 52% wurden konservativ behandelt, 32,8% hatten einen chirurgischen Eingriff an der Harnblase (17,9% Detrusormyektomie, 14,2% Enterozystoplastie, 0,75% Indiana-Pouch) und 35,8% einen am Blasenauslass erhalten. 76,5% der Patienten verwendeten zum Untersuchungszeitpunkt den intermittierenden Selbstkatheterismus, 5,2% waren mit einer Katheterableitung versorgt. Harninkontinenz trat bei 59,5% auf (vorwiegend gelegentlich). Bei 91,8% wurde zum Untersuchungszeitpunkt eine urodynamische Untersuchung durchgeführt, wobei 66,7% dieser Patienten akzeptable Harnblasenkapazitäten, intravesikale Drücke und Bla-

sencompliance aufwiesen. Im Vergleich zwischen konservativ und chirurgisch behandelten Patienten zeigte sich in Bezug auf urodynamische Parameter und Stadium der chronischen Niereninsuffizienz kein signifikanter Unterschied, doch bei den chirurgisch behandelten Patienten fanden sich tendenziell etwas bessere urodynamische Ergebnisse.

And the winner is ...

Aufgrund der sehr hohen Qualität der Beiträge der Kandidaten fiel die Entscheidung äusserst knapp aus. Claudius Füllhase erhielt schliesslich die meisten Punkte und war somit Gewinner des ersten Swiss Continenence Foundation Awards.

Die Verleihung der Teilnehmerurkunden und des Swiss Continenence Foundation Awards fand im Rahmen des Gala-Dinners des 2nd International Neuro-Urology Meetings statt.

Jeder Preisträger des Swiss Continenence Foundation Awards wird Mitglied im Swiss Continenence Foundation Award Alumni Circle und ist damit bei allen kommenden International Neuro-Urology Meetings als Ehrengast eingeladen.

In den nächsten Jahren werden hoffentlich noch zahlreiche Preisträger folgen, sodass aus dem Swiss Continenence Foundation Award Alumni Circle ein internationaler und interaktiver Kreis junger Akademiker wird, der die Versorgung und Forschung auf dem Gebiet der Neuro-Urologie und der funktionellen Urologie fortführt und erweitert.

Die aktuelle Bewerbungsfrist und Bewerbungsanforderungen entnehmen Sie bitte der Website www.swisscontinenencefoundation.ch

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung!

Wenn Sie die Arbeit der Swiss Continenence Foundation unterstützen und sich an der Förderung des Nachwuchses auf dem Gebiet der Neuro-Urologie und der funktionellen Urologie beteiligen möchten, würden wir uns über einen Spendenbeitrag sehr freuen. Ein Spendenformular finden Sie online ebenfalls unter www.swisscontinenencefoundation.ch. ■

Dr. med. Ulrich Mehnert
Neuro-Urologie, Zentrum für Paraplegie
Universität Zürich, Uniklinik Balgrist
Forchstrasse 340, 8008 Zürich, Schweiz

Tel.: +41/44/386 37 21, Fax: +41/44/386 37 31
E-Mail: ulrich.mehnert@paralab.balgrist.ch

The Swiss Continenence Foundation Award

promoting the next generation in the field



For details, please visit:

www.swisscontinenencefoundation.ch



Pathologie des Prostatakarzinoms (PCa)

Prostatabiopsie: Befund und Auswirkung für den Patienten

Die Prostatabiopsie (PB) ist ein wichtiger Schritt in der Behandlung des PCa. Sie enthält wichtige Details, die zur Behandlung des Patienten unabdingbar sind. In den letzten Jahren gab es wiederholte erfolgreiche Versuche, sowohl von pathologischer als auch von urologischer Seite, die Behandlung des PCa möglichst zu standardisieren, um die bestmögliche Therapie für die Patienten zu erzielen.



E. Comperat, Paris

Senden der Biopsie

Laut Leitlinien der EAU (European Association of Urology) sind 10–12 Standardbiopsien erforderlich, wenn eine PB durchgeführt werden soll. Über diese 10–12 Gewebentnahmen hinaus können je nach Protokoll zusätzliche gezielte („Target“) PB entnommen werden. Im Idealfall wird nach einer Magnetresonanztomographie Untersuchung der Prostata gezielt im pathologischen Bereich biopsiert. Um Probleme jeglicher Art zu vermeiden, sollen die PB mit Patientennamen auf jedem Behälter in Formalin fixiert und eventuell mit Tinte markiert in die Pathologie gesendet werden. Diese Markierung muss vom Urologen durchgeführt werden, idealerweise sollte die externe Seite der PB nahe dem extraprostatatischen Gewebe markiert sein. Jeder Behälter sollte nur eine PB beinhalten, denn im Falle mehrerer Biopsien entstehen Probleme technischer, aber auch pathologischer Natur, auf die wir noch näher zu spre-

chen kommen. Vor allem sind das Einbetten und Schneiden multipler Biopsien in einem Block ohne Materialverlust und folglich ohne Informationsverlust unmöglich. Darüber hinaus ist eine klinische Information (PSA, vorangegangene Behandlungen wie Hormon- oder Radiotherapie, HIFU-Therapie, BCG-Instillationen etc.) an den Pathologen weiterzuleiten. Der Grund hierfür sind Veränderungen im Prostatagewebe, die zu Fehleinschätzungen des mikroskopischen Präparats führen können. So ist beispielsweise bekannt, dass Hormontherapien Zellveränderungen im Tumorgewebe herbeiführen, die den Pathologen eventuell zu einer falschen Einschätzung des Gleason-Grads (GG), der die Differenzierung des Tumors beschreibt, und infolgedessen den Urologen zu einer womöglich nicht adaptierten Therapie verleiten können.¹

Die International Society of Uro pathology (ISUP) erstellt regelmässig Leitlinien für das korrekte Befunden von uropatho-

logischen Präparaten. Im Jahr 2005 modifizierte die Gesellschaft den GG, der von Donald Gleason in den 60er-Jahren publiziert und 1974 von ihm modifiziert worden war.² Die Gründe waren vielfältig. Bestimmte Unterarten des PCa, wie z.B. das muzinöse, das hyperplastische oder das pseudohyperplastische PCa, waren nicht ausreichend klassifiziert worden, die pathologischen Techniken hatten sich, vor allem mit der Immunhistochemie, geändert, aber auch die Entnahme des Prostatagewebes war präziser geworden, und so musste der GG neuen modernen Standards angepasst werden. Gleason stellt sein System auf 5 Stufen, GG 1–5, GG 1 ist der am besten differenzierte Tumor, 5 der am schlechtesten und deswegen auch aggressivste. Jedes PCa muss daher einen Gleason-Score (GS) erhalten, der aus 2 GG besteht, dieser GS entspricht der Differenzierung des Tumors.

In der Sitzung der ISUP, an der über 70 Uro pathologen aus mehr als 20 Nationen teilnahmen, mussten diese einen Fragenkatalog mit den aktuellsten Problemstellungen zum GG beantworten. Sobald es eine Zwei-Drittel-Mehrheit gab, wurde die jeweilige Antwort als Konsentsentscheidung angenommen; dies wurde nicht für alle Fragestellungen erreicht (Abb. 1 und 2).

KeyPoints

- Der GS ist nach wie vor ein wichtiges Kriterium in der Behandlung von Patienten.
- Der modifizierte GS scheint besser mit den klinischen Fakten zu korrelieren.
- Internationale Übereinstimmung auf pathologischer Ebene ist in weiten Teilen erreicht.

Etablierung des GS

Nicht verwendete GS

Die Spezialisten kamen zu dem Ergebnis, GG 1 aus der Klassifikation zu nehmen. Seit der Erfindung der Immunhistochemie ist klar, dass Läsionen, die von früheren Pathologen als GG 1 angesehen wurden, letztendlich benignen Veränderungen des Prostatagewebes entsprechen, die in der Folge meist als Adenose diagnostiziert werden. Ein GS 2 (1+1) sollte daher in Befunden nicht mehr verwendet werden. Der GG 2 ist sehr selten und kann eventuell in radikalen Prostatektomiepräparaten gesehen werden. Im Rahmen einer PB-Befundung sollte dieser Grad nicht mehr verwendet werden, da des Öfteren Tumordrüsen falsch interpretiert werden und statt eines tatsächlichen GG 4 ein GG 2 diagnostiziert wird. Der Konsens war „rarely if ever“ für GS 5 (2+3) oder (3+2). Am besten ist es, diesen GS in der Befundung der PB zu vermeiden.

Gleason-Grad 3

Der häufigste GG ist 3. Die Tumordrüsen haben unterschiedliche Durchmesser, sind gut differenziert und nicht konfluierend. In der alten Klassifikation gab es im GG 3 auch einen Platz für kribri-forme Veränderungen, in der neuen, modifizierten Version sind diese Aspekte ab sofort als GG 4 zu diagnostizieren. Gewisse Ausnahmen mit wohlgeformten Drüsen, deren Umfang regelmässig ist und deren Verzweigungen gleichmässig sind und aus wenigen Zellschichten innerhalb der Tumordrüse bestehen, können eventuell noch als GG 3 betrachtet werden. Die Kriterien sind allerdings sehr strikt. Im Falle von schaumförmigen Zellen tendieren die Pathologen dazu, den Tumor in die Kategorie des GG 4 einzuordnen, jedoch sollte nicht der Zellaspekt, sondern die Architektur den Ausschlag geben: Schaumzellförmige PCa mit einer tubulären Architektur sollten nach wie vor als GG 3 klassifiziert werden, sollte die Architektur hingegen kribri-form verzweigt sein, ist der Tumor als GG 4 zu betrachten.

Gleason-Grad 4

GG 4 umfasst relativ viele Läsionen, meist sind die Tumordrüsen konflu-

rend, schlecht geformt, bilden Massive und ihre Lumina sind schlecht erkennbar. Die Aspekte können vielfältig sein. Das Duktalkarzinom und das intraduktale Karzinom sind Unterarten, die relativ schlecht erforscht sind und derzeit



Abb. 1: Alte Version des Gleason-Grades

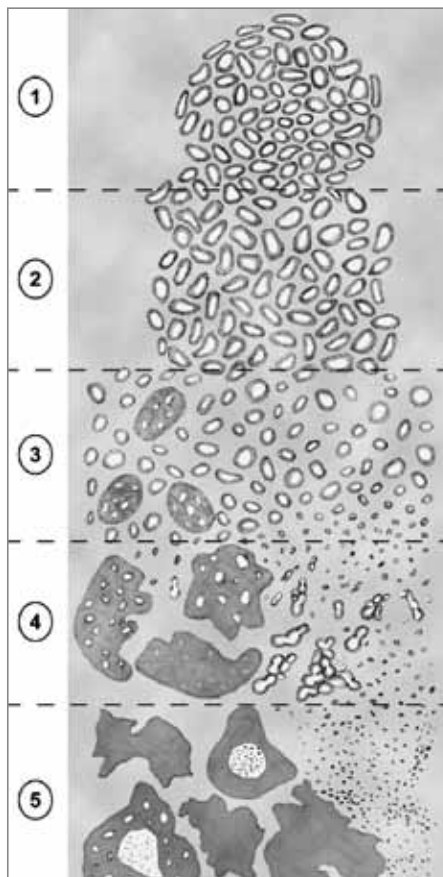


Abb. 2: Modifizierter Gleason-Score 2005

im Zentrum intensiver wissenschaftlicher Arbeiten stehen. Beide Tumorvarianten gehören in die Kategorie GG 4. Die Duktalkarzinome sind oft sehr gross, in neueren Studien konnte gezeigt werden, dass in bis zu 31% der Fälle eine Erhöhung des postoperativen PSA-Werts gefunden werden kann.³ Die Präsenz von Tumornekrose oder die Stadien pT2 oder pT3 scheinen keinen Einfluss auf die Prognose zu haben, andererseits handelt es sich um eine aggressive Unterart. Das intraduktale PCa ist relativ schwer zu diagnostizieren, weil die Abgrenzung zum High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasm (HGPIN) bzw. zum duktalem PCa oft nicht einfach ist, und jenes zudem meist zudem mit einer infiltrierenden Komponente des PCa assoziiert ist. Diese Subgruppe gilt ebenfalls als GG 4, wird aber leider selten in pathologischen Befunden erwähnt. Es ist derzeit unklar, ob sich das intraduktale PCa direkt vom HGPIN ableitet. In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass diese Tumoren zu einem biochemischen Rezidiv führen, das Tumolvolumen meist gross ist und die chirurgische Resektionen oft nicht im gesunden Bereich erfolgt sind.⁴ Es ist ebenfalls erwiesen, dass es sich um eine relativ therapieresistente Unterart handelt. Bettendorf konnte den häufigen Verlust einer Allele und Mutationen in p53 und RB1 nachweisen.⁵

Gleason-Grad 5

GG 5 charakterisiert schlecht oder undifferenzierte Tumoren, die entweder in Form einzelner atypischer Zellen vorhanden sind oder sich relativ massiv ausdehnen. Tumordrüsen mit Komedonekrose sollen ebenfalls als GG 5 betrachtet werden.

Anwendung des GS

Jeder PB sollte ein GS zugeteilt werden. Der GS wird aus dem am weitesten verbreiteten GG und dem aggressivsten GG zusammengesetzt. Letzterer sollte die 5%-Grenze überschreiten. Falls es sich hauptsächlich um einen GG 4 und/oder 5 handelt, kann ein inferiorer Teil von GG 3 unberücksichtigt bleiben. In der Konklusion des Befundes muss der aggressivste GS angeführt werden. Leider besteht international kein Konsens und

viele Pathologen wenden andere Regeln an, wie einen Durchschnitts-GS oder den am häufigsten vorkommenden GS. Der Urologe sollte immer Rücksprache mit dem Pathologen halten, um sicherzustellen, wie Letzterer seinen End-GS erstellt.

End-Gleason-Score

Einige Beispiele:

98% GG 3 + 2% GG 4 = 6 (3+3)

50% GG 3 + 25% GG 4 + 25% GG 5 = 8 (3+5)

55% GG 3 + 45% GG 4 = 7 (3+4)

Bezüglich des End-GS sind mehrere Optionen möglich, allerdings wird empfohlen, den höchsten GS zu verwenden: 5PB 6 (3+3), 1PB 8 (4+4) -> Final=8 (4+4)

Cave: Es ist auch möglich, 7 (3+4) anzugeben, obwohl dies nicht empfohlen wird.

Fragmentierte Biopsien

Im Falle einer fragmentierten Biopsie pro Behälter wird ein Mittelwert aus beiden Fragmenten befundet [(z.B.: 1 grosses Fragment 6 (3+3) + 1 kleines Fragment 8 (4+4) = 7 (3+4)].

Multiple PB

Ein weiteres Problem sind multiple PB. Hier gibt es keinen Konsens bzgl. des Befundes, entweder es wird für jede PB (wobei Fragmentierung nicht ausgeschlossen werden kann) ein eigener GS angegeben oder man entscheidet sich für einen Durchschnittswert. Die Handhabung sollte mit dem Pathologen abgesprochen werden.

Tumurlänge

Beim Messen der Tumurlänge im Falle eines einzigen zusammenhängenden Tumorfokus wird empfohlen, die Länge jeder Biopsie und die Länge des jeweiligen Tumorfokus anzugeben.⁶ In der Konklusion des Befundes ist es wünschenswert, die Gesamtsumme sowohl der Biopsien als auch des Tumorgewebes zu messen, Letzteres kann auch in Prozentwerten angegeben werden. Komplizierter ist die Sachlage, wenn es sich um mehrere nicht zusammenhängende Tumorerde in derselben PB handelt. Es wird empfohlen, die Gesamtlänge des Tumors anzugeben und nicht die Herde zu

addieren, leider gibt es auch hier von einander abweichende Praktiken, eine Absprache mit dem betreffenden Pathologen ist notwendig. Ein minimaler Tumorerde ($\leq 1\text{mm}$) muss klar im Befund aufgelistet werden. Eine immunhistochemische Untersuchung ist nicht erforderlich und bleibt dem Ermessen des Pathologen überlassen. Bei gezielten Biopsien („Targetbiopsie“) ist es wünschenswert, diese extra nach denselben Kriterien zu befunden. Prognosefaktoren, die von einer PB abgeleitet werden, sind die Anzahl der positiven PB, die Tumurlänge, der GS und eventuelle histologische aggressive Unterarten.

Auswirkung des modifizierten Gleasonsystems auf die Behandlung

Bevor das neue Gleasonsystem eingeführt wurde, konnten Studien zeigen, dass die Variabilität unter Pathologen einen Kappa-Wert zwischen 0,16 und 0,8 hatte, wobei die meisten gut geführten Studien kappas zwischen 0,43 und 0,45 hatten. In einer Studie, die vom European Network of Uropathology (ENUP) mit dem modifizierten GS 2011 durchgeführt wurde, konnte ein weighted kappa von 0,43 erreicht werden, was Resultaten vor der Änderung des Systems entspricht.⁷ In einer darauffolgenden Studie, die vom ENUP pilotiert wurde, wurden europäische Pathologen zu denselben Fällen befragt wie in der vorhergehenden Studie. Interessanterweise hatten Pathologen, die nicht exklusiv Uropathologie betrieben, eine Tendenz, höhere GS zu befunden, als solche, die auf Urologie spezialisiert waren. Probleme bei der Befundung bereiten vor allem kleine GG-4-Herde.⁸

Die ISUP konnte ein „Upgrading“ 7 Jahre nach Einführung des modifizierten Gleasonsystems feststellen. Statt wie früher in 48,4% der Fälle wurde nur noch in 22% ein GS 6 zugeteilt. In einer dänischen Studie wurde eine Erhöhung des GS 7 von 20,2% auf 57,1% festgestellt. Andererseits gab es vermehrt GS-7-Werte, mit einem Anstieg von 25,5% auf 67,9%. Dies wirkt sich natürlich auch auf Nomogramme und Klassifikationen wie die von D'Amico aus, mit einer Erhöhung des „intermediate risk“ um 9,9–13,9%.⁹

Eine amerikanische Studie zu radikalen Prostatektomien konnte zeigen, dass Patienten mit „upgraded“ modifiziertem Gleason 7 (3+4), der 34% der Fälle ausmachte, ein mittleres Risiko für einen postoperativen PSA-Anstieg ($p \leq 0,003$) und ein mittleres Risiko für Metastasenentwicklung hatten ($p \leq 0,04$). Diese Resultate zeigen, dass der modifizierte GS den Krankheitsverlauf besser reflektiert.¹⁰ Eine Studie rund um die Epstein-Gruppe bewies, dass der modifizierte GS ein sehr guter Indikator für einen PSA-Anstieg nach Prostatektomie ist. Sie zeigte ebenfalls, dass der modifizierte GS in PB und Prostatektomie besser korreliert. Die Autoren schlugen ein 5-Gruppen-System vor, um das Risiko für eine Progression zu evaluieren.¹¹ ■

Literatur:

¹ EAU Guidelines 2012: www.uroweb.org

² Epstein JI et al; ISUP Grading Committee: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(9): 1228-42

³ Seipel AH et al: Histopathological features of ductal adenocarcinoma of the prostate in 1,051 radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2013; 462(4): 429-36

⁴ Clouston D et al: In situ and intraductal epithelial proliferations of prostate: definitions and treatment implications. Part 2: intraductal carcinoma and ductal adenocarcinoma of prostate. *BJU Int* 2012; 110(Suppl 4): 22-4

⁵ Bettendorf O et al: Chromosomal imbalances, loss of heterozygosity, and immunohistochemical expression of TP53, RB1, and PTEN in intraductal cancer, intraepithelial neoplasia, and invasive adenocarcinoma of the prostate. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47(7): 565-72

⁶ Amin M et al: Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005; (216): 20-33

⁷ Egevad L et al: Interactive digital slides with heat maps: a novel method to improve the reproducibility of Gleason grading. *Virchows Arch* 2011; 459(2): 175-82

⁸ Egevad L et al: Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology* 2013; 62(2): 247-56

⁹ Røder MA et al: Changes in preoperative characteristics in patients undergoing radical prostatectomy - a 16-year nationwide analysis. *Acta Oncol* 2013 Aug 19. [Epub ahead of print]

¹⁰ Dong F et al: Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(6): 838-43. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182486faf.

¹¹ Pierorazio PM et al: Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 2013; 111(5): 753-60

Autorin:

Dr. med. Eva Compérat
Department of Pathology
La Pitié-Salpêtrière, UPMC Paris VI



Dresden

DGU-Kongress 2013

„Grenzen überwinden, Zukunft gestalten“

Unter diesem Motto trafen sich dieses Jahr in Dresden rund 7.300 Urologen aus aller Welt zum 65. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU). Die Grenzüberwindung drückte sich unter anderem darin aus, dass dieser Kongress erstmals gemeinsam mit der Jahrestagung der europäischen urologischen Grundlagenforscher (ESUR) stattfand. Neben Tumoren der Blase, Nieren und Hoden rückten die Urologen vor allem das Prostatakarzinom und die PSA-gestützte Früherkennung von Prostatakrebs ins Zentrum ihrer wissenschaftlichen Tagung.

PSA-Wert: Spricht er nur für Überdiagnostik?

Darüber hinaus fasste die DGU auch dieses Jahr wieder ein „heisses Eisen“ an. Beachtung fand in diesem Zusammenhang die Diskussion über die Bedeutung des PSA-Wertes und eines Screenings beim Prostatakarzinom. Eine Diskussionsveranstaltung hatte sich ausdrücklich zum Ziel gesetzt, ein wenig Sachlichkeit in die Auseinandersetzung um diesen Biomarker zu bringen. Diese Auseinandersetzung ist dringend nötig, denn die Zahl der Männer, bei denen Prostatakrebs entdeckt wird, hat sich in

den vergangenen Jahrzehnten mehr als verdoppelt – ein Hauptgrund dafür ist das PSA-Screening. Allerdings birgt der Test ein gewisses Dilemma: Zum einen lassen sich mit ihm Prostatakarzinome früher identifizieren und besser behandeln und daher lässt sich womöglich die Sterblichkeit reduzieren. Zum anderen haben Prostatakarzinome häufig eine so günstige Prognose, dass eine Behandlung nicht immer erforderlich ist. Dr. med. Klaus Koch, Leiter des Ressorts Gesundheitsinformation am Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), präziserte aus seiner Sicht: Der „relevanteste Scha-

den“ des Screenings ist nach 11 Jahren Beobachtungszeit „die Überdiagnose“. Er begründete dies mit den Resultaten der europäischen Screeningstudie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC), in der Daten von 162.000 Männern ausgewertet worden waren.

Auch PSA-Befürworter Stöckle bestreitet diese Zahlen nicht. Sie würden aber nur eine vorläufige Auswertung der Studie wiedergeben. Da das Prostatakarzinom zu den langsam wachsenden Tumoren gehört, steht die Mehrzahl der Todesfälle noch aus. Demnach könnte sich die Relation zwischen To-

desfällen und Operationen dadurch deutlich verändern: „Sie werden sehen: Wenn im nächsten Jahr die 13-Jahres-Ergebnisse kommen, wird da immer noch eine relativ grosse Zahl stehen. Aber das werden dann vielleicht nur noch 20 statt 35 sein, die man operieren muss, um einen zu retten. Bei der ersten Publikation der europäischen Screeningstudie 2009 musste man noch 49 operieren, um einen zu retten. Das heisst, diese Zahl reflektiert nicht die Effektivität des Tests“, so der DGU-Präsident weiter.

So selten wie möglich – so häufig wie nötig

Letztendlich sprach sich die DGU klar gegen ein PSA-Massenscreening zur Früherkennung von Prostatakrebs aus. Sie plädierte stattdessen für den differenzierten Einsatz des Bluttests. Für Männer hiesse das, sich ab 45 Jahren zunächst ausführlich über die Früherkennungsuntersuchungen zu informieren, um sich dann bewusst dafür oder dagegen entscheiden zu können. Damit ist aber auch gemeint, dass der Arzt mit seinem Patienten ausführlich über die Möglichkeiten und Grenzen dieses Tests sprechen sollte. Die Referenten verwiesen in diesem Zusammenhang noch einmal ausdrücklich auf die Studie von Vickers et al¹, die mithilfe einer umfangreichen Fall-Kontroll-Studie einen einfachen Algorithmus erstellt haben, mit dessen Hilfe unnötige Screenings minimiert werden könnten. Folgende Empfehlungen wurden ausgesprochen:

- Männer mit einer normalen Lebenserwartung sollten den PSA-Test erstmals zwischen Mitte und Ende 40 vornehmen lassen. Bei einer PSA-Konzentration von weniger als 1µg/l

sollten die Tests mit Anfang 50 und im Alter von 60 Jahren wiederholt werden.

- Männer mit PSA-Werten von 1µg/l sollten den Test häufiger wiederholen, Literaturangaben entsprechend etwa alle 2 bis 4 Jahre.
- Besondere Aufmerksamkeit sollte zudem Männern zwischen 45 und 55 Jahren mit PSA-Konzentrationen im obersten Zehntel ihrer Altersgruppen zuteilwerden, da sie knapp 50% der Todesfälle bei den Männern unter 70 bis 75 Jahren ausmachen.
- Sollte der Wert dagegen selbst im Alter von 60 Jahren noch dem Median entsprechen oder darunter liegen, könne auf weitere Screenings verzichtet werden.

PROBASE soll Klarheit bringen

Einen Weg zu einer mehr fokussierten Diagnostik und Therapie erläuterte Prof. Dr. med. Peter Albers, Direktor der Urologischen Klinik am Universitätsklinikum Düsseldorf und Leiter der Studie PROBASE (Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a “baseline” PSA value in young men – a prospective multicenter trial): „PROBASE schafft vielleicht einen Ausweg aus dem heutigen Dilemma um PSA.“ Ziel der PROBASE-Studie ist eine Optimierung des Prostatakrebscreenings mithilfe des PSA-Werts. Sie untersucht die Hypothese, ob in Abhängigkeit von der Höhe eines einmalig bestimmten PSA-Werts im Alter von 45 Jahren ein risikoadaptiertes Vorgehen bei der Prostatakrebsvorsorge möglich ist. Sie wurde als Nachfolgestudie der bereits publizierten grossen europäischen Screeningstudie entwickelt und stellt aktuell die weltweit grösste Studie ihrer Art

dar. In die Studie sollen ab 2014 an vier Studienzentren bundesweit über einen Zeitraum von fünf Jahren insgesamt 50.000 Männer eingeschlossen werden.

In der folgenden 15-jährigen Nachbeobachtungszeit werden die Teilnehmer gleichmässig nach dem Zufallsprinzip zwei Gruppen zugeordnet werden: In der Gruppe A wird der erste PSA-Test im Alter von 45 Jahren durchgeführt, in der Gruppe B im Alter von 50 Jahren. Die sich anschliessenden risikoadaptierten PSA-Untersuchungen sind in beiden Gruppen gleich: Liegt der Ausgangs-PSA-Wert unter 1,5ng/ml, werden im Abstand von je fünf Jahren weitere PSA-Tests vorgenommen. Männer mit einem Ausgangs-PSA-Wert von 1,5 bis 2,99ng/ml haben ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko und werden in zweijährigen Abständen untersucht. Liegt der PSA-Wert über 3ng/ml, folgen weitere Untersuchungen. Aus dieser grossen Studie sind dann wirklich optimierte Erkenntnisse zum PSA-Wert zu erwarten. Allerdings gilt bis dahin erst einmal, mit dem Patienten zu diskutieren und gemeinsam abzuwägen. ■

Literatur:

¹ Vickers AJ et al, *BMJ* 2013; 346: f2023

Bericht:
Bettina Reich

Quelle:
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie,
25.–28. September 2013, Dresden

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC)

Abirateronacetat: Paradigmenwechsel in der Therapie

Noch vor zehn Jahren gab es für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) kaum sinnvolle Therapieoptionen. Wichtige Erkenntnisse über die Genese dieses Tumors führten jedoch zu neuen Behandlungsmöglichkeiten und Medikamenten im Therapiealgorithmus bei CRPC. Eine der interessantesten Substanzen in diesem Zusammenhang ist Abirateronacetat (Zytiga®), wie in Dresden im Rahmen des DGU-Kongresses zu hören war.

„Wir erleben einen Paradigmenwechsel beim metastasierten und kastrationsresistenten Prostatakarzinom“, betonte Prof. Dr. med. Axel Merseburger, Hannover. Während bis 2010 eigentlich nur Docetaxel in dieser Situation zur Verfügung stand, hat sich dies nun gewandelt. Eine Vielzahl von Substanzen ist bereits in diesem Stadium des PCa zugelassen oder die Zulassung steht kurz bevor.

Deutlicher therapeutischer Fortschritt

Seit 2011 gibt es mit der Zulassung von Abirateronacetat (AA) und Cabazitaxel Möglichkeiten zur Zweitlinien-therapie, so Merseburger weiter. Während Chemotherapeutika infundiert werden müssen, handelt es sich bei Abirateronacetat um eine orale Hormontherapie. Die Zulassung des ersten steroidalen Androgen-Biosynthese-Inhibitors basiert auf der Phase-III-Studie COU-AA-301, in der 1.195 Patienten mit mCRPC nach Versagen einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie Abirateronacetat oder Placebo – jeweils in Kombination mit Prednison/Prednisolon – erhalten hatten (AAP vs. PP).^{1,2} AAP verlängerte gegenüber PP das Gesamtüberleben signifikant um 4,6 Monate (median

15,8 vs. 11,2 Monate, HR = 0,74, $p < 0,0001$). AAP schnitt auch bei allen sekundären Endpunkten signifikant besser ab als PP (radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur PSA-Progression, PSA-Ansprechen gesamt/bestätigt, alle $p < 0,0001$). Unerwünschte Ereignisse unter AA wie Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Hypokaliämie hatten einen WHO-Schweregrad 1 oder 2 und lagen auf dem Niveau des Kontrollarms. Merseburger verwies darauf, dass die Kombination aus guter Wirksamkeit und Verträglichkeit die Lebensqualität der Patienten signifikant steigerte.³

Veränderte sekundäre Hormonmanipulation 2013

Die Veränderungen, die die sekundäre Hormonablation betreffen, sind ebenfalls einschneidend, erläuterte Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend, München: „Viel spricht für eine Fortführung der Androgendeprivation.“ In den aktuellen S3-Leitlinien wurde der Begriff „hormonrefraktäres PCa“ durch „kastrationsresistentes Prostatakarzinom“ (CRPC) ersetzt, da eine Hormonabhängigkeit bestehen bleibt.⁴ Allerdings konnte für die Fortführung der Androgendeprivation mit-

tels LHRH-Analoga trotz PSA-Progresses nur ein geringer Überlebensvorteil gezeigt werden. Kortikosteroide, die auch in der Monotherapie eine antineoplastische Effektivität entfalten, stellen eine aktive Option dar, so Gschwend. Den grössten Umbruch brachte jedoch die Therapie mit AA, denn der Kastrationsresistenz liegen vermutlich mehrere Mechanismen, wie die Überexpression des Androgenrezeptors und des an der Androgen-Biosynthese beteiligten Enzyms CYP17 unter der Androgendeprivation, zugrunde.⁵ Hier setzt Abirateronacetat an: Sein aktiver Metabolit, Abirateron, unterdrückt effektiv die Androgenproduktion in Hoden, Nebennieren und Tumorgewebe. Indem die Substanz mit niedrig dosierten Kortikosteroiden kombiniert wird, lässt sich einerseits die antineoplastische Aktivität erhöhen, aber andererseits werden auch potenzielle mineralokortikoid Nebenwirkungen reduziert.

AA-Einsatz vor der Chemotherapie

Ende 2012 konnte ein weiterer therapeutischer Fortschritt beim mCRPC erzielt werden: durch die Indikationserweiterung von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison

und Prednisolon für die Behandlung des mCRPC bei Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. Die Zulassung beruht auf der Studie COU-AA-302. In dieser wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abirateronacetat (n=546) vs. Placebo (n=542) bei asymptomatischen oder leicht symptomatischen, chemo-naiven Patienten mit progredientem mCRPC verglichen. Es wurde ein signifikanter Vorteil von Abirateron in Bezug auf das radiologisch bewertete progressionsfreie Überleben (rPFS) von median 16,5 vs. 8,3 Monate beobachtet (HR=0,53; p<0,0001). Der Benefit zeigte sich in allen vorab definierten Subgruppen, so Gschwend. Zum Zeitpunkt der 3. Interimsanalyse (425 Todesfälle) betrug das Gesamtüberleben (OS) median 35,5 vs. 30,1 Monate (HR=0,79; p=0,0151).^{6,7} Zudem zeigte Abirateron eine signifikante Überlegenheit bei allen sekundären Endpunkten (Tab. 1).

Klinisches Bild des Patienten entscheidend

Die Frage, wie lang die Therapie fortgeführt werden sollte, beantwortete Prof. Dr. med. Manfred Wirth, Dresden, so: „Bei Patienten, die noch von der Therapie profitieren, sollte die Therapie fortgeführt werden.“ Zu

dieser Bewertung gelangen auch patientenrelevante Outcomeergebnisse (PROs). So hatten mehr als die Hälfte der Patienten unter Abirateron zum Zeitpunkt der letzten Interimsanalyse der COU-AA-302-Studie noch keine Opiattherapie begonnen, da offensichtlich keine Schmerzen vorlagen. Eine Post-hoc-Analyse belegt eine signifikant verzögerte Progression des Tumorschmerzes unter Abirateron sowie eine signifikant verzögerte Verschlechterung der Funktionalität/Lebensqualität.⁸ Dies ist laut Wirth ein Zeichen, dass die Therapie klinisch noch greift. Die bisherige Bewertung des Progresses, die vor allem auf einem Anstieg des PSA-Werts beruht, sollte seiner Meinung nach zwar mit in die Bewertung einfließen, aber nicht als alles entscheidender Faktor. „Wenn der Patient einen guten Performance-Status zeigt und offensichtlich klinisch anspricht, ist es sinnvoll, weitere Therapieschritte mit dem Patienten zu diskutieren und gegebenenfalls mit einer Chemotherapie zu warten.“

Neue Option in den europäischen Leitlinien aufgenommen

„Abirateron verlängerte nicht nur das Überleben signifikant, sondern erzielte auch erhebliche palliative Effekte. Zudem handelt es sich um eine orale, gut verträgliche Therapie, die sich für eine ambulante Betreuung eignet“, so Prof. Dr. med. Kurt Miller, Berlin. Die Sub-

stanz bereits vor der Chemotherapie einzusetzen ist nicht nur vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet worden,⁹ sondern auch die europäische Leitlinie empfiehlt zur Therapie des mCRPC die Zugabe von Abirateronacetat zur bestehenden Androgenprivatation als mögliche Option bei unzureichendem Ansprechen nach maximaler Hormonblockade und Antiandrogenentzug, ohne weitere Hormonmanipulation.¹⁰ ■

Literatur:

¹ Fizazi K et al, ECCO 2011: Abstr. 7000 (oral presentation)
² Logothetis C et al, J Clin Oncol. 2011; 29(Suppl): Abstr. 4520 (oral presentation)
³ Harland S et al, ECCO 2011: Abstr. 7001 (oral presentation)
⁴ S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF-Register-Nummer 043-022OL, Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011, Stand 30.9.2011
⁵ Merseburger AS et al, N Engl J Med 2013; 368(2): 138-48
⁷ Rathkopf DE et al, J Clin Oncol 2013; 31(Suppl 6): Abstr. 5
⁸ Basch E et al, 37th ESMO Congress, Abstr. 8950
⁹ Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet), <http://www.gba.de/informationen/beschluesse/1765/>.
¹⁰ Heidenreich A et al: Guidelines on Prostate Cancer. © European Association of Urology 2013, Update March 2013: www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines

	Abirateron Median (Monate)	Placebo Median (Monate)	HR	p-Wert
Koprimäre Endpunkte				
Radiologisch progressionsfreies Überleben	16,5	8,3	0,53	<0,0001
Gesamtüberleben	35,3	30,1	0,79	0,0151
Sekundäre Endpunkte				
Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie (krebsbedingter Schmerz)	NR	23,7	0,71	0,0002
Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie	26,5	18,8	0,61	<0,0001
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Status	12,3	10,9	0,83	0,0052
Zeit bis zur PSA-Progression	11,1	5,6	0,5	<0,0001

Tab. 1: Koprimäre und sekundäre Endpunkte in der Studie COU-AA-302 unter Abirateronacetat vs. Placebo (jeweils plus Prednisolon/Prednisolon)⁷

Bericht:
Bettina Reich

Quelle:
DGU-Kongress 2013,
Symposium der Firma Janssen-Cilag,
27. September 2013, Dresden

5. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium

St. Gallen



Ein Update zu klinisch relevanten Themen

Rund 120 klinische Onkologen, Urologen und Radioonkologen trafen sich am 7. November 2013 in St. Gallen zum 5. Interdisziplinären Prostatakarzinomsymposium der Deutschsprachigen Europäischen Schule für Onkologie (DESO). Das wissenschaftliche Komitee, bestehend aus dem Urologen Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid, dem Radioonkologen PD Dr. med. Ludwig Plasswilm und den klinischen Onkologen Prof. Dr. med. Silke Gillessen und Dr. med. Rudolf Morant, alle St. Gallen, präsentierte ein interdisziplinäres Programm mit einem umfassenden Update, Analysen und News zu klinisch relevanten Themen rund um das Prostatakarzinom.

Primärprävention

In der Theorie ist die Primärprävention gemäss Prof. Dr. med. Bernd Schmitz-Dräger, Nürnberg-Fürth, eine einfache Sache: „Wir nehmen Flavonoide und unterstützen damit die Entgiftung der Zelle. Wir nehmen Polyphenole und schützen die DNA. Wir nehmen Vitamin C, Vitamin E, Selen und β -Carotin und andere Anti-

oxidanzien und können damit die reaktiven Sauerstoffradikale unschädlich machen.“ In der Praxis sieht das Ganze dann aber viel ernüchternder aus. Verschiedene Metaanalysen mit z.T. bis zu 250.000 Probanden zeigen keinerlei protektive Effekte für die Nahrungssupplementierung mit Vitamin C, Vitamin E, Selen und β -Carotin bezüglich Inzidenz und Mortalität –

im Gegenteil, die Mortalität der Probanden, die Vitamin E oder β -Carotin supplementierten, scheint sogar höher zu sein.¹⁻³ Hingegen gibt es Hinweise darauf, dass eine massvolle Ernährung, eine Reduktion des Verzehrs von Milchprodukten, eine asiatische oder mediterrane Ernährung der Entstehung von Prostatakrebs vorbeugen.⁴ Auch Schwarztee scheint einen

„Eine ungezielte Supplementierung mit Vitaminen und Spurenelementen scheint nicht nur keinen Benefit zu bringen, sondern sogar mit Nachteilen verbunden zu sein und sollte in der Primärprävention des Prostatakarzinoms deshalb nicht mehr empfohlen werden.“

B. Schmitz-Dräger, Nürnberg-Fürth



gewissen präventiven Effekt zu haben,⁵ ebenso wie regelmässige körperliche Aktivität.⁶ Auch über den Kalzium-Vitamin-D-Pathway scheint es einen präventiven Effekt zu geben, die Sonnenexposition korreliert nämlich invers mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms.⁷ Die Datenlage für die Chemoprävention mit 5 α -Reduktasehemmern bleibt eindeutig: Die Einnahme von Finasterid oder Dutasterid korreliert hochsignifikant mit einem verminderten Nachweis von PCA.^{8,9}



„Wenn man alt genug wird, ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, mit einem Prostatakarzinom zu versterben, die Wahrscheinlichkeit, dass man an einem Prostatakarzinom stirbt, liegt aber nur bei etwa 3%.“

A. Semjonow, Münster

Neue Marker

Seit der Entdeckung des prostataspezifischen Antigens (PSA) wird nach zusätzlichen Parametern gesucht, um die Aussagekraft des PSA zu erhöhen. Seit her haben sich allerdings auch die Erwartungen an die Marker verändert. Während die Marker in den 1980er-Jahren helfen sollten, ein Prostatakarzinom nicht zu spät zu entdecken, sollen die Marker heute helfen, nur die signifikanten Prostatakarzinome, die eine Behandlung benötigen, zu entdecken. Es geht also darum, die Trennschärfe zu erhöhen und die Prostatakarzinome, die eine schnelle Therapie notwendig machen, von denjenigen zu unterscheiden, die im weiteren Verlauf den betroffenen Männern mutmasslich keine Probleme machen werden. Mehrere Studien, darunter die laufende PRIAS-Studie¹⁰, versuchen mit einer

sog. Active Surveillance die Rate der „Übertherapien“ zu reduzieren, indem die kurative Therapie so lange verzögert wird, als dem Patienten daraus kein Nachteil erwächst.

PSA dient nach wie vor der Erkennung der Risikogruppen, die mithilfe der neuen Marker dann weiteruntersucht werden. Aktuell werden in erster Linie das PCA3 (Prostate Cancer Gene 3) und das [-2]proPSA, eine Subgruppe des freien PSA, verwendet, welche in

einer Population mit hohem PSA und benigner Biopsie beide eine höhere Treffsicherheit haben als das Gesamt-PSA und als der Quotient aus freiem PSA und Gesamt-PSA.^{11, 12} Beide sind unabhängig von der Höhe des PSA und vom Prostatavolumen und behalten ihre Voraussagekraft auch bei Folgebiopsien.^{13, 14} „Bezüglich der Aussagekraft sind PCA3 und proPSA gleichwertig und eine Kombination der beiden bringt wahrscheinlich keinen Vorteil“, so Prof. Dr. med. Axel Semjonow, Münster. Präanalytisch ist für das proPSA zu beachten, dass die Blutprobe innerhalb von 3 Stunden zentrifugiert werden muss und bis zur Bestimmung gekühlt (4°C für max. 48 Stunden) oder eingefroren (-20°C) werden sollte.

„Bei der chirurgischen Therapie des Hochrisiko-Prostatakarzinoms kommt ‚nerve sparing‘ selbstverständlich nicht infrage, hier muss eine weite Exzision der Prostata mit extrafasziärer Dissektion sowie Samenblasen- und Blasenhalresektion vorgenommen werden. Zudem müssen möglichst viele Lymphknoten reseziert werden, da das Staging so wesentlich verbessert werden kann.“

„Ich schliesse mit meiner revolutionärsten Nachricht für Sie: Passen Sie den PSA-Grenzwert für das Messverfahren, das Sie verwenden, an und verwenden Sie nicht generell den Grenzwert 4. Damit werden Sie die Aussagekraft des Gesamt-PSA erheblich steigern können“, so Semjonow.

Das lokalisierte, nodal-positive Hochrisiko-Prostatakarzinom aus operativer Sicht

Rund 15–25% der Patienten mit einem Prostatakarzinom haben ein Hochrisiko-Karzinom (cT3/4 und/oder PSA >20ng/ml und/oder Gleason Score 8–10 und/oder cN1). Werden diese Patienten in kurativer Absicht operiert, liegt das karzinomspezifische 10-Jahres-Überleben bei 80–90%.^{15–17} „Die Hochrisikogruppe ist allerdings sehr heterogen und gewisse Patienten haben eine besonders gute Prognose. Dazu gehören die Patienten, bei denen man intraoperativ einen organbegrenzten Tumor findet, was immerhin in 22–63% der Fall ist“,¹⁶ so Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid, St. Gallen. Mit einem einfachen, von Briganti, Spahn et al konzipierten Nomogramm, welches das PSA, den Gleason-Score, das klinische Stadium und das Alter des Patienten berücksichtigt, lässt sich die Chance, dass es sich um einen organbegrenzten Tumor handelt, vorhersagen,¹⁸ um so die Patienten zu identifizieren, deren Prognose durch die ra-

„Bei der chirurgischen Therapie des Hochrisiko-Prostatakarzinoms kommt ‚nerve sparing‘ selbstverständlich nicht infrage, hier muss eine weite Exzision der Prostata mit extrafasziärer Dissektion sowie Samenblasen- und Blasenhalresektion vorgenommen werden. Zudem müssen möglichst viele Lymphknoten reseziert werden, da das Staging so wesentlich verbessert werden kann.“

H.-P. Schmid, St. Gallen



Aktuelle Studientätigkeit der SAKK im Bereich Prostatakarzinom

Seit ca. 6 Jahren besteht in der Schweizer Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung, SAKK, eine eigene Projektgruppe für die urogenitalen Tumoren. Die Projektgruppe, die vom Urologen Prof. Dr. med. George Thalmann, Bern, und der Onkologin Prof. Dr. med. Silke Gillessen, St. Gallen, präsiert wird, ist multidisziplinär aufgebaut und auf verschiedenen Gebieten aktiv, mit einem speziellen Fokus auf das Prostatakarzinom. Derzeit sind drei Phase-III-Studien offen für die Patientenrekrutierung.

STAMPEDE – Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy

STAMPEDE ist eine randomisierte, internationale, in England entwickelte Multicenterstudie. Das Studienprotokoll untersucht traditionelle und innovative Therapiekonzepte bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom, die eine Hormontherapie beginnen, und versucht neue Erstlinientherapien zu etablieren.

Einschlusskriterien

- Neu diagnostizierte Hochrisikopatienten mit mindestens zwei Risikokriterien (T3/4 oder PSA ≥ 40 ng/ml oder Gleason-Summen-Score 8–10, die mit radikaler Radiotherapie behandelt werden sollen)
- Neu diagnostizierte Patienten mit Metastasen oder Lymphknotenbefall (Stadium T_{any} N+ M0 oder T_{any} N_{any} M+)
- Vorbehandelte Patienten mit PSA-Anstieg

(PSA ≥ 4 ng/ml und PSA-Verdopplungszeit < 6 Monaten oder PSA ≥ 20 ng/ml) oder Metastasen oder solche, die nodal-positiv sind

Studiendesign

Als Hormontherapien sind die bilaterale Orchidektomie, LHRH-Agonisten oder -Antagonisten erlaubt. Nicht erlaubt ist die antiandrogene Monotherapie. Für den Einschluss in die Studien sollte die Orchidektomie resp. der Beginn der medikamentösen Hormontherapie nicht mehr als 12 Wochen zurückliegen.

„Die Studie ist genial konzipiert und erlaubt eine schnelle Rekrutierung. Der Standardarm ist immer die Androgendprivationstherapie (ADT) allein und in den weiteren Armen wird ADT plus 1 andere Therapie oder ADT plus 2 andere Therapien untersucht. Zeigt sich, dass ein Arm nicht funktioniert, wird er geschlossen. Im Gegenzug können für neu entwickelte Substanzen ohne den Aufwand eines neuen Protokolls jederzeit neue Arme geöffnet werden. Im Prinzip kann die Studie also endlos weitergeführt werden“,

so Prof. Silke Gillessen, St. Gallen. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Studienarme.

Zwischenergebnisse

Aktuell wurden bereits mehr als 4.000 Patienten mit einem mittleren Alter von 65 Jahren rekrutiert. Der grösste Teil der Patienten befindet sich in einem sehr guten Allgemeinzustand, 52% wiesen bei Studieneinschluss Knochenmetastasen auf. Geschlossen wurden inzwischen bereits die Arme mit Celecoxib, da kein Benefit in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben gefunden wurde.

Zuweisung und Informationen

Kolleginnen und Kollegen mit potenziellen Kandidaten für diese Studien werden gebeten, ihre Patienten an einen der folgenden Kollegen zu überweisen: daniel.engeler@kssg.ch, aurelius.omlin@kssg.ch, raeto.strebel@ksgr.ch, richard.cathomas@ksgr.ch. Weitere Informationen, auch bzgl. anderer beteiligter Schweizer Zentren, bei simona.berardi@sakk.ch.

dikale Prostatektomie trotz Hochrisiko-Konstellation sehr gut ist. Dabei hängt die Prognose auch von der Anzahl weiterer Hochrisikofaktoren ab. So haben z.B. Patienten mit einem Gleason-Score von 8–10, aber einem PSA < 20 ng/ml und einem cT1 nach radikaler Prostatektomie ein karzinomspezifisches Überleben (CSS) nach 10 Jahren von 93%, während solche mit drei Hochrisikofaktoren (PSA > 20 ng/ml, Gleason-Score > 7 und $> cT3-4$) nach 10 Jahren nur noch ein CSS von 78% aufweisen.¹⁹

Patienten mit schlechteren postoperativen Parametern (Samenblasenbe-

fall [pT3b], Lymphknotenbefall [pN1] oder positive chirurgische Schnittränder [SM+]) benötigen nach der radikalen Prostatektomie eine adjuvante Therapie. Für die Prognose spielt hier das Ausmass des Lymphknotenbefalls eine wesentliche Rolle.

Das lokalisierte, nodal-positive Hochrisiko-Prostatakarzinom aus radioonkologischer Sicht

Patienten mit einem lokalisierten Hochrisiko-Prostatakarzinom haben auch ein erhöhtes Risiko für Mikrometastasen in den angrenzenden Lymphknoten.

In der primären Radiotherapie haben zahlreiche randomisierte Studien zur externen Strahlentherapie eine bessere Tumorkontrollrate durch den Einsatz einer höheren Dosis belegt,²⁰ sodass aktuell eine lokale Dosis von 74–78Gy empfohlen wird. Begleitend wird für diese Patientengruppe eine hormonablativ Therapie für die Dauer von 2 bis 3 Jahren empfohlen.¹⁷ Die kombinierte Tele-HDR-Brachytherapie ist eine Alternative zur alleinigen externen Bestrahlung und bietet die Möglichkeit einer weiteren lokalen Dosisescalation.²¹ Inwieweit hier eine begleitende Hormontherapie nötig ist,

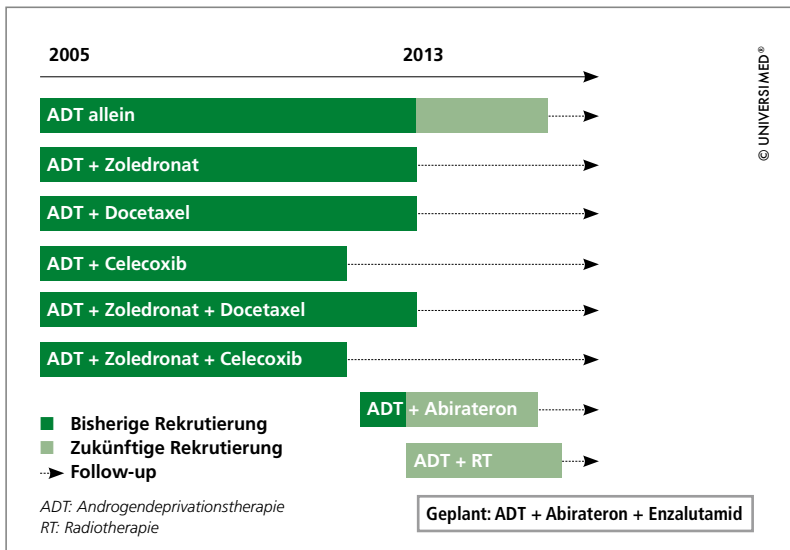


Abb. 1: STAMPEDE-Studie: Studienarme (Stand 2013)

SAKK 08/11 – Erhaltungstherapie nach Docetaxel für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC)

Diese von der Projektgruppe „Urogenitale Tumoren“ konzipierte multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie untersucht die Erhaltungstherapie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die auf die Chemotherapie mit Docetaxel zumindest mit einer Stabilisierung oder einer Regression reagiert haben. Die geprüfte Substanz Orteronel ist wie Abirateron ein nichtsteroidaler CYP-17-Inhibitor, der aber selektiv die 17,20-Lyase hemmt.

Einschlusskriterien

Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem, unter Docetaxel nicht progredientem Prostatakarzinom und weitergeführter ADT.

Studiendesign

Nach Randomisation erhalten die Patienten Orteronel oder Placebo. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind die Lebensqualität, die Toxizität, das PSA-Ansprechen und das Gesamtüberleben. Geplant sind 196 Patienten aus 22 Zentren.

Zuweisung und Informationen

Patienten können für die Teilnahme an der Studie zugewiesen werden an: christian.rother-

mundt@kssg.ch, aurelius.omlin@kssg.ch, silke.gillessen@kssg.ch, richard.cathomas@ksgr.ch. Weitere Information geben heike.kenner@sakk.ch und simona.berardi@sakk.ch.

SAKK 09/10: Radiotherapie für Patienten mit PSA-Anstieg nach Prostatektomie

„Diese multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie untersucht Nutzen und Risiken einer intensivierten Salvage-Radiotherapie bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv nach Prostatektomie ohne makroskopischen Befund“, so PD Dr. med. Ludwig Plasswilm, St. Gallen.

Einschlusskriterien

Patienten mit einem biochemischen Rezidiv nach Prostatektomie ohne makroskopischen Befund, in gutem Allgemeinzustand

Studiendesign

Die Patienten werden durch Randomisation einer Strahlentherapie mit insgesamt 64Gy (32x2Gy) oder mit insgesamt 70Gy (35x2Gy) zugeteilt. Endpunkte sind die Tumorkontrolle, die Toxizität und die Lebensqualität durch die intensivierte Strahlentherapie.

Zuweisung und Informationen

Patienten können zugewiesen werden an: daniel.aebersold@insel.ch, george.thalmann@insel.ch, daniel.zwahlen@ksgr.ch, pirus.ghadjar@charite.de. Weitere Informationen bei der SAKK (www.sakk.ch). ■

ist nicht geklärt. Die biochemischen Kontrollraten 5 Jahre nach Strahlentherapie liegen generell bei 60–75%. Dank des Einsatzes moderner Bestrahlungstechniken liegt die Rate an urogenitalen und gastrointestinalen Spätnebenwirkungen (Grad 3) deutlich unter 5%.

Die postoperative Radiotherapie kann entweder als adjuvante Therapie unmittelbar nach der radikalen Prostatektomie oder als Salvage-Therapie bei Anstieg des PSA-Werts aus dem Nullbereich durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem post-

operativen Stadium pT3b und/oder pN1 und/oder SM+ bewirkt die adjuvante Radiotherapie eine signifikant bessere biochemische Kontrolle und bringt eventuell auch bezüglich des metastasenfren Überlebens einen Benefit.¹⁷ „Eine adjuvante Radiotherapie (RT) soll folglich Patienten mit pT3-Tumoren und positivem Schnittrand, solchen mit pT3-Tumoren und negativem Schnittrand und Patienten mit pT2-Tumoren und positivem Schnittrand angeboten werden“, fasste Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Gregor Goldner, Wien, die Empfehlungen zusammen.

Lokalisiertes, nodal-positives Hochrisiko-Prostatakarzinom – additive Hormontherapie

Neben der chirurgischen Behandlung und der Radiotherapie gehört zum multimodalen Vorgehen bei Patienten mit einem lokalisiertem, nodal-positiven Hochrisiko-Prostatakarzinom auch die additive (adjuvante) Hormontherapie. Der Stellenwert bzw. das optimale Timing der additiven/adjuvanten Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie ist aber, nicht zuletzt wegen der dürftigen Datenlage, noch umstritten. Die einzige prospek-

„Dank der technischen Errungenschaften konnten wir in den letzten Jahren die Anpassung an die Geometrie des Zielvolumens verbessern und so bei besserem Schutz der Risikoorgane die Strahlendosis sukzessive steigern.“



G. Goldner, Wien

tive randomisierte Studie zur additiven Hormontherapie ist die Messing-Studie²³, die einen signifikanten Überlebensvorteil unter der sofortigen Hormontherapie zeigte. Die Kritikpunkte sind allerdings zahlreich: Die Studie ist sehr klein, sie ist underpowered, die Hormontherapie wurde erst sehr spät gegeben, es gibt keine Angaben zur Toxizität oder zur Lebensqualität und die Daten konnten bisher nicht reproduziert werden. In aktuellen Therapieserien wird auf biochemisch rezidivfreie Überlebensraten von bis zu



„Der Stellenwert der adjuvanten Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie ist noch umstritten. Klar ist aber, dass die Kombination der externen Strahlentherapie mit einer hormonablativen Therapie die Prognose deutlich verbessert.“

T. Steuber, Hamburg

28% verwiesen, betrachtet man Patienten mit maximal einer Lymphknotenmetastase oder aber Mikrometastasen, werden Heilungsraten von bis zu 38% berichtet.²⁴⁻²⁶ „Eine adjuvante Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie kann also in Erwägung gezogen, aber nicht pauschal empfohlen werden. Nutzen und Risiken müssen immer sorgfältig abgewogen werden“, so Prof. Dr. med. Thomas Steuber, Hamburg.

Für Patienten mit einer Strahlentherapie ist die Datenlage viel eindeutiger. Hier empfehlen die Guidelines zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablativen Therapie von 36 Monaten Dauer, wobei 6 Monate davon neoadjuvant erfolgen können, da mit der kombinierten Behandlung die Prognose signifikant verbessert werden kann.¹⁷ ■

Literatur:

- ¹ Nicastro HL, Dunn BK: Selenium and prostate cancer prevention: insights from the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *Nutrients* 2013; 5: 1122-1148
- ² Jiang L et al: Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer* 2010; 62: 719-727
- ³ Bjelakovic G et al: Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD007176
- ⁴ Pelsler C et al: Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 697-707
- ⁵ Geybels MS et al: Dietary flavonoid intake, black tea consumption, and risk of overall and advanced stage prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1388-1398
- ⁶ Kenfield SA et al: Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 726-732
- ⁷ van der Rhee H et al: Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1422-1436
- ⁸ Higgins B, Thompson IM: The Prostate Cancer Prevention Trial: current status. *J Urol* 2004; 171: S15-S17
- ⁹ Andriole GL et al: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192-1202
- ¹⁰ <https://www.prias-project.org/> und http://klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/DOMAIN/prostatazentrum.klinikum.uni-muenster.de/pdf/Flyer_Info_Aktive_Ueberwachung_K3.pdf
- ¹¹ Marks LS et al: PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69: 532-535
- ¹² Mikolajczyk SD et al: A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 6958-6963
- ¹³ Grosskopf et al: ASCO CaP Symposium 2007.
- ¹⁴ Stephan C, Semjonow A et al: Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem* 2013; 59: 306-314
- ¹⁵ Cooperberg MR et al: Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003; 170: S21-S25
- ¹⁶ Yossepowitch O et al: Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007; 178: 493-499
- ¹⁷ Bolla M et al: Longterm results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with

locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-106

- ¹⁸ Briganti A, Spahn M et al: Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61: 584-592
- ¹⁹ Briganti A, Spahn M et al: Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risks analysis. *Eur Urol* 2013; 63: 693-701
- ²⁰ Zelefsky MJ et al: Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 125-129
- ²¹ Galalae RM et al: Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 135-141
- ²² Swanson GP et al: Predominant treatment failure in post-prostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2225-2259
- ²³ Messing EM et al: Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472-479
- ²⁴ Steuber T et al: Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011; 107: 1755-1761
- ²⁵ Briganti A et al: Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009; 55: 261-270
- ²⁶ Touijer KA et al: Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol* 2013 [Epub ahead of print]

Die Webcasts aller Vorträge sind im Internet unter <http://web.oncoletter.ch/sg-pro-2013-interdisziplinaires-prostatakarzinomsymposium.html> gratis abrufbar.

Bericht:
Dr. med. Sabina M. Ludin

Quelle:
5. Interdisziplinäres
Prostatakarzinomsymposium,
7. November 2013, St. Gallen



47. Alpenländisches Urologensymposium

UNGEKLÄRTES AUS DEM UROLOGENALLTAG

Mittwoch, 26. März 2014 - Samstag 29. März 2014
Werfenweng, Salzburg

Anmeldung unter <http://aoc-genuss.jimdo.com/anmeldung/>

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

werte Freundinnen und Freunde des Alpenländischen Symposiums!

Ich freue mich sehr, Sie zu einer der wichtigsten Fortbildungsveranstaltungen, zum 47. Alpenländischen Symposium einzuladen.

Wie jedes Jahr bringt dieser traditionsreiche Kongress Urologen aus den Alpenländern zusammen, um wissenschaftliche Erkenntnisse auszutauschen und zu diskutieren. Die kollegial-freundschaftliche Basis hat ihn zu einem der wichtigsten deutschsprachigen Fortbildungsveranstaltungen gemacht.

Als Kongressmotto habe ich „Ungeklärtes aus dem Urologenalltag“ gewählt, und ich hoffe, dass das hochkarätige Präsentatorenboard Licht in so manche dunkle urologische Nische werfen wird. Diese verbirgt einerseits Situationen wie „täglich gesehen - nie verstanden“, andererseits die vielen diagnostischen und therapeutischen Labyrinth, die durch die Verfügbarkeit einer Unzahl von neuen Methoden entstanden sind.

Da die Expertendiskussion in Roundtables ideal geeignet erscheint, die Positions- und Meinungsvielfalt komplexer Fragestellungen zu repräsentieren und im Idealfall daraus ein breiter Konsens entsteht, haben wir dieser Präsentationsform wieder viel Platz im Programm eingeräumt.

Dazu kommen Vorträge von Opinion Leaders zu wichtigen, uns täglich betreffenden, aber vielfach nicht im Vordergrund stehenden Themen wie Blasenfunktion/Bladder Signaling, Risikovermeidungsstrategien bei chirurgischen Eingriffen, neue Optionen in der Strahlentherapie und bei der Gerinnungshemmung. Auch das im Vorjahr gut angenommene Kamingespräch soll in einer Diskussion über urologische Grenzbereiche mit anderen Fächern (Onkologie, interventionelle Radiologie) fortgesetzt werden.

Als zentralen Veranstaltungsort, der für alle Urologen der Alpenländer gut erreichbar ist, habe ich Werfenweng, ca. 50km südlich von Salzburg, gewählt. Die Infrastruktur ist in einem 2013 neu eröffneten Hotel optimal für unser Symposium.

Wir freuen uns sehr, Sie im März 2014 in Werfenweng begrüßen zu dürfen.

Mit besten Grüßen
Claus Riedl

*Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Claus Riedl
Vorstand der Urologischen Abteilung
Landeskrankenhaus Baden-Mödling*

*OA Dr. med. Paul Engelhardt
Ass. Dr. med. Stephan Seklehner
Symposiumssekretäre*

Viele neue Therapien beim metastasierten CRPC – was ist die beste Sequenz?

In den letzten Jahren wurden fünf neue Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom entwickelt. Aktuell stellt sich nun die Herausforderung, diese Fülle an neuen Therapieoptionen in der optimalen Sequenz und für den jeweils richtigen Patienten einzusetzen. Im Folgenden soll ein Überblick über die neuen Substanzen und deren Wirkmechanismen gegeben werden.



S. Schmid, St. Gallen

A. Omlin, St. Gallen

Am fortgeschrittenen Prostatakrebs sterben in der Schweiz jedes Jahr mehr als 1.300 Männer. Diese Zahl entspricht in etwa der Anzahl an Frauen, welche an Brustkrebs versterben (Bundesamt für Statistik 2006–

2010, Krebsmortalität). Dennoch waren bis noch vor einigen Jahren die Therapiemöglichkeiten für das fortgeschrittene, kastrationsresistente Prostatakarzinom (CRPC) auf Symptomlinderung und Palliation limi-

tiert. Erstmals konnte 2004 für die Chemotherapie mit Docetaxel, verglichen mit dem bisherigen Standard Mitoxantron, ein Überlebensvorteil gezeigt werden.¹ Seither wurden zusätzlich fünf neue Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen entwickelt, welche alle in Phase-III-Studien einen Überlebensvorteil zeigen konnten. Dies hat dazu geführt, dass Patienten mit fortgeschrittenem kastrationsresistentem Prostatakarzinom heute signifikant länger leben als noch vor wenigen Jahren.²

Die detaillierten Daten zu den jeweiligen neuen Medikamenten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Androgendeprivation – noch notwendig bei Kastrationsresistenz?

Das Rückgrat jeder Behandlung bei CRPC-Patienten bleibt die Androgendeprivation mit einem LHRH-Agonisten oder -Antagonisten resp. der Orchiektomie. Mit der erfolgreichen Entwicklung von neuen antihormonellen Behandlungen, die bei

KeyPoints

- Für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom konnte in den letzten vier Jahren insgesamt für fünf Substanzen ein Gesamtüberlebensvorteil gezeigt werden.
- Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom leben im Schnitt länger als noch vor wenigen Jahren, mit einem mittleren Überleben von ca. 30–35 Monaten.
- Eine optimale Sequenz der neuen Therapien kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht empfohlen werden. Die Therapien sollen im Sinne der Zulassungsstudien eingesetzt werden, bis zusätzliche prospektive Daten vorliegen.
- Die Bestimmung des PSA alleine zum Therapiemonitoring ist ungenügend. Bei PSA-Anstieg ohne radiologisch- oder klinisch-symptomatische Progression können Therapien bei guter Verträglichkeit fortgeführt werden.
- Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollten interdisziplinär besprochen werden, um individuell die beste Therapieauswahl zu ermöglichen. Auch sollten diesen Patienten klinische Studien angeboten werden, um weitere Fortschritte in der Behandlung zu erreichen.

supprimiertem Testosteron weiterhin eine zusätzliche antitumoröse Wirkung haben, spricht man heute nicht mehr vom hormonrefraktären, sondern vom kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) aktivieren sehr potent den Androgenrezeptor, deshalb wird die Androgendeprivation weitergeführt, um das Testosteron auf einem niedrigen beziehungsweise nicht mehr nachweisbaren Blut-Level zu halten.

Taxan-Chemotherapeutika: Docetaxel und Cabazitaxel

Docetaxel

Docetaxel in Kombination mit Prednison ist das erste Medikament in der Therapie des CRPC, für welches in der TAX-327-Studie 2004 erstmals ein Überlebensvorteil gegenüber Mitoxantron und Prednison gezeigt werden konnte.^{1,3} Docetaxel ist ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Taxane, welches seine Wirkung durch Bindung an die Mikrotubuli entfaltet.

In der TAX-327-Studie wurden zwei verschiedene Therapieregimes mit Mitoxantron verglichen: ein dreiwöchentliches Schema (3w: 75mg/m² alle 3 Wochen) sowie ein wöchentliches Schema (1w: 30mg/m² in 5 von 6 Wochen). Ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Mitoxantron konnte nur im 3w-Arm gezeigt werden, auch war die Toxizität mit Ausnahme der Hämatotoxizität im 1w-Arm nicht deutlich verringert, sodass sich grundsätzlich das 3w-Schema als Standard durchgesetzt hat.

In einer kürzlich erschienenen Publikation wurde ein zweiwöchentliches

Schema (2w: 50mg/m² alle 14 Tage) mit dem klassischen 3w-Schema verglichen, wobei sich nun eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure = TTTF), ein längeres Gesamtüberleben sowie eine geringere Toxizität im 2w-Arm zeigten. Das 2w-Docetaxel-Regime stellt sicher für ältere, fragilere Patienten eine gute Option dar.⁴

Cabazitaxel, ein neues Taxan

Cabazitaxel wies in präklinischen Studien in Docetaxel-resistenten Zelllinien eine gute Antitumoraktivität auf,⁵ was in einer 2010 publizierten Phase-III-Studie auch im klinischen Setting bestätigt werden konnte. In der TROPIC-Studie zeigte sich in Docetaxel-vorbehandelten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil für Cabazitaxel verglichen mit Mitoxantron, sodass diese Substanz nun in der Zweitlinientherapie für CRPC-Patienten zugelassen ist.⁶ Das Toxizitätsprofil unterscheidet sich von demjenigen von Docetaxel mit etwas vermehrter Diarrhö und febriler Neutropenie, aber dafür weniger Neuropathien. In einer aktuell noch laufenden Studie mit einem Non-Inferiority-Endpunkt wird geprüft, ob eine geringere Dosis von Cabazitaxel (20mg/m² vs. 25mg/m²) die gleiche Wirksamkeit und allenfalls ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist (NCT01308580). Cabazitaxel ist in der Schweiz zugelassen für Patienten mit mCRPC, welche nicht auf Docetaxel angesprochen haben oder mit Progression innerhalb von sechs Monaten nach Ende der Therapie mit Docetaxel.

Neue Hormontherapien Abirateron Acetate und Enzalutamid

Abirateron Acetat

Abirateron Acetate (Abirateron) ist ein CYP17-Inhibitor, welcher die Androgenbiosynthese in den Nebennieren, den Gonaden sowie im Tumor selbst inhibiert. Über ein negatives Feedback kommt es zu einer ACTH-Aufregulierung und konsekutiv zu einem sekundären Mineralokortikoidexzess-Syndrom. Dadurch erklärten sich auch die typischen Nebenwirkungen der Substanz – Hypertonie, Hypokaliämie und Hypervolämie –, welche durch die konkomitierende Gabe von Prednison meist verhindert werden können. Die Wirksamkeit von Abirateron plus Prednison wurde 2011 in einer grossen Phase-III-Studie mit der von Prednison alleine (COU-301) in Docetaxel-vorbehandelten Patienten verglichen.^{7,8}

Mittlerweile gibt es auch Phase-III-Daten zum Einsatz in chemotherapie-naiven, asymptomatischen oder wenig symptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasen, wobei sich ebenfalls klar ein Vorteil gegenüber Prednison alleine dokumentieren liess (COU-302).⁹ Abirateron plus Prednison ist in der Schweiz zugelassen für die Behandlung von asymptomatischen oder leicht symptomatischen CRPC-Patienten ohne viszerale Metastasen und nach Kostengutsprache für Patienten, welche nach einer Therapie mit Docetaxel progredient sind.

Enzalutamid (Zulassung in der Schweiz für Anfang 2014 erwartet)

Enzalutamid ist ein Zweitgenerations-Antiandrogen, welches potent die Bin-

Medikament	Vor Docetaxel	Post Docetaxel	Post Docetaxel und Enzalutamid	Referenzen
Abirateron plus Prednison	<u>COU-AA-302</u> (versus Prednison alleine) N: 1.088 OS: 35,3 Mo. vs. 30,1 Mo., HR: 0,79 (95% CI: 0,66–0,96). Trend zu längerem OS in der Abirateron-Gruppe, präspez. Signifikanzwert zum Zeitpunkt der Entblindung nicht erreicht R-PFS: Noch nicht erreicht in Abirateron-Gruppe 16,5 vs. 8,3 Mo, HR: 0,53 (95% CI: 0,45–0,62) PSA-PFS: 11,6 vs. 5,6 Mo. PSA-Abfall $\geq 50\%$ (bestätigt): 62% vs. 24% QoL (FACT-P): Benefit zugunsten von Abirateron	<u>COU-AA-301</u> (versus Prednison) N: 1.195 OS: 15,8 vs. 11,2 Mo. (HR: 0,74, 95% CI: 0,64–0,86) R-PFS: 5,6 vs. 3,6 Mo. PSA-PFS: 10,2 vs. 6,6 Mo PSA-Abfall $\geq 50\%$ (bestätigt): 29% vs. 6% QoL (FACT-P, BFI): Benefit zugunsten von Abirateron	<u>Noonan</u> : retrospektiver Multicenter-Review N: 30 OS: 12,5 Mo. PFS: 3,6 Mo. (PSA, radiografisch, symptomatisch) PSA-Abfall $\geq 50\%$ (unklar, ob bestätigt): 3% QoL: keine Daten <u>Loriot</u> : retrospektive Studie (2 Institutionen) N: 38 OS: 7,2 Mo. PFS: 2,7 Mo. PSA-Abfall $\geq 50\%$ (bestätigt): 8% QoL: keine Daten	Ryan C, <i>NEJM</i> 2013 De Bono, <i>NEJM</i> 2011, <i>Fizazi, Lancet Oncology</i> 2013 Noonan K, <i>Annals of Oncology</i> 2013 Loriot Y, <i>Annals of Oncology</i> 2013
Enzalutamid	<u>PREVAIL</u> (versus Placebo), Interimsanalyse (vorläufige Daten, Pressemitteilung Oktober 2013) N: 1.700 OS: 32,4 vs. 30,2 Mo., HR: 0,7 (95% CI: 0,59–0,83) PSA-Abfall $\geq 50\%$: keine Daten QoL: keine Daten	<u>AFFIRM</u> (versus Placebo) N: 1.099 OS: 18,4 Mo. vs. 13,6 Mo., HR: 0,63 (95% CI: 0,53–0,75) PFS: – R-PFS: 8,3 vs. 2,9 Mo. – PSA-PFS: 8,3 vs. 3 Mo. PSA-Abfall $\geq 50\%$ (bestätigt): 54% vs. 2% QoL (FACT-P): 43% vs. 18%	<u>Bianchini</u> : retrospektive Studie (2 Zentren) N: 39 OS: nicht erreicht zum Zeitpunkt des Cut-offs PFS: 2,8 Mo. PSA-Abfall $\geq 50\%$ (bestätigt): 12,8% (95% CI: 5,6%–26,7%) QoL: keine Daten <u>Schrader</u> : Retrospektive Studie (3 Zentren) N: 35 OS: 7,1 Mo. PFS: 4 Mo PSA-Abfall $\geq 50\%$: 28,6% (unklar, ob bestätigt oder nicht) QoL: keine Daten	Scher H, <i>NEJM</i> 2012 Bianchini D, <i>EJC</i> 2013 Schrader AJ, <i>European Urology</i> 2013
Medikament	TAX-327-Zulassungsstudie	Post Abirateron		Referenzen
Docetaxel plus Prednison	<u>TAX-327</u> (3w und weekly Schema versus Mitoxantron): N: 1.006 OS: 19,2 vs. 17,8 vs. 16,3 Mo., HR: 0,76 (95% CI: 0,62–0,94) PFS: NA PSA-Abfall $\geq 50\%$ (bestätigt): 3w: 45%, 1w: 48%, M: 32% QoL: FACT-P: Verbesserung zugunsten beider Docetaxel-Arme; PPI: Verbesserung zugunsten Docetaxel 3w	<u>Mezynski J</u> : Retrospektive Serie (monozentrisch) N: 35 OS: 12,5 Mo PSA-PFS: 4,6 Mo PSA-Abfall $\geq 50\%$ (bestätigt): 26% QoL: keine Daten		Tannock, <i>NEJM</i> , 2004 Berthold DR, <i>JCO</i> , 2008 Mezynski J, <i>Annals of Oncology</i> , 2012
Medikament	TROPIC-Zulassungsstudie nach Docetaxel	Post Docetaxel post Abirateron		Referenzen
Cabazitaxel plus Prednison	<u>TROPIC</u> (versus Mitoxantron): N: 755 OS: 15,1 Mo. vs. 12,7 Mo., HR: 0,7 (95% CI: 0,59–0,83) PFS (kombinierter Endpunkt): 2,8 Mo. vs. 1,4 Mo. – PSA-PFS: 6,4 Mo. vs. 3,1 Mo. – R-PFS: 8,8 Mo. vs. 5,4 Mo. PSA-Abfall $\geq 50\%$ (bestätigt): 39,2% vs. 17,8% (nur in Patienten mit initialem PSA 20) QoL: Schmerz Ansprechen (evaluiert mit PPI): 9,2% vs. 7,7%	<u>Pezaro C</u> : Retrospektive Serie (monozentrisch) N: 59 (37 erhielten Abirateron vor Cabazitaxel) OS: 14 Mo. PFS: 5,8 Mo. PSA-Abfall $\geq 50\%$: 41%		De Bono, <i>Lancet</i> , 2010 Pezaro C (accepted <i>Eur Urol</i> 12/2013)
Sipuleucel-T-Zulassungsstudie				
Sipuleucel-T	<u>IMPACT</u> (versus Placebo) N: 512 OS: 25,8 vs. 21,7 Mo., HR: 0,78 (CI 0,61–0,98) PFS: kein Unterschied zwischen den Gruppen (3,7 Mo. vs. 3,6 Mo.) PSA-Abfall $\geq 50\%$ (bestätigt): 2,6% vs. 1,3% QoL: keine Daten			Kantoff PW, <i>NEJM</i> 2010

Tab. 1: Therapieoptionen für das kastrationsresistente metastasierte Prostatakarzinom im Überblick

derung von Androgenen am Androgenrezeptor (AR) inhibiert. Zusätzlich zur potenten Blockade verhindert Enzalutamid zudem den AR-Transport in den Nucleus, die DNA-Bindung sowie auch die Rekrutierung von Kofaktoren.¹⁰

Diese Wirkungsweise konnte klinisch in einer Phase-I/II-Studie bestätigt werden¹¹ und die anschließende Phase-III-Studie (AFFIRM-Trial) zeigte einen klaren Überlebensvorteil in Docetaxel-vorbehandelten Patienten (verglichen mit Placebo cave: nicht mit Prednison verglichen).¹² Für den Einsatz von Enzalutamid in Chemotherapie-naiven Patienten (viszerale Metastasen waren nicht ausgeschlossen; PREVAIL) konnte ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden, diese Daten liegen aber erst als Pressemitteilung vor und werden erstmalig am ASCO GU Anfang 2014 in San Francisco vorgestellt.

Das Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid ist insgesamt günstig, am häufigsten wird eine deutliche Fatigue beschrieben und vermehrt Diarrhö. Enzalutamid senkt die zerebrale Krampfschwelle, in der AFFIRM-Studie wurden nur insgesamt fünf beobachtete Krampfanfälle beschrieben. Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (Epilepsie, Status nach CVI, AV-Malformation, Alkoholismus, Komedikation, welche die Krampfschwelle verringert) ist beim Einsatz von Enzalutamid Vorsicht geboten. Eine Komedikation mit Prednison ist nicht notwendig, was in Hinblick auf gewisse Komorbiditäten interessant ist. Enzalutamid ist ein starker CYP3A4-Induktor, sodass Interaktionen mit anderen Medikamenten beachtet werden müssen. Radium-223 wird gesondert in einem Beitrag von Dr. med. Joachim Müller in dieser Ausgabe behandelt.

Immuntherapie beim Prostatakarzinom

Sipuleucel-T (noch keine Zulassung in der Schweiz)

Sipuleucel-T ist eine Tumorstimulationsvaccine, die insgesamt dreimal im Abstand von zwei Wochen appliziert wird. Initial werden dem Patienten mittels einer Leukapherese mononukleäre Zellen entnommen, welche ex vivo stimuliert werden mittels eines rekombinanten Proteins (PA2024, eine Kombination von Prostata-saurer Phosphatase fusioniert mit Granulozyten-Monozyten-Kolonien-stimulierendem Faktor GM-CSF). Etwa drei Tage nach der Leukapherese werden die mononukleären Zellen reinfundiert. In einer Phase-III-Studie (IMPACT Trial) konnte ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden für Sipuleucel-T verglichen mit Placebo, jedoch keine Verlängerung des pro-

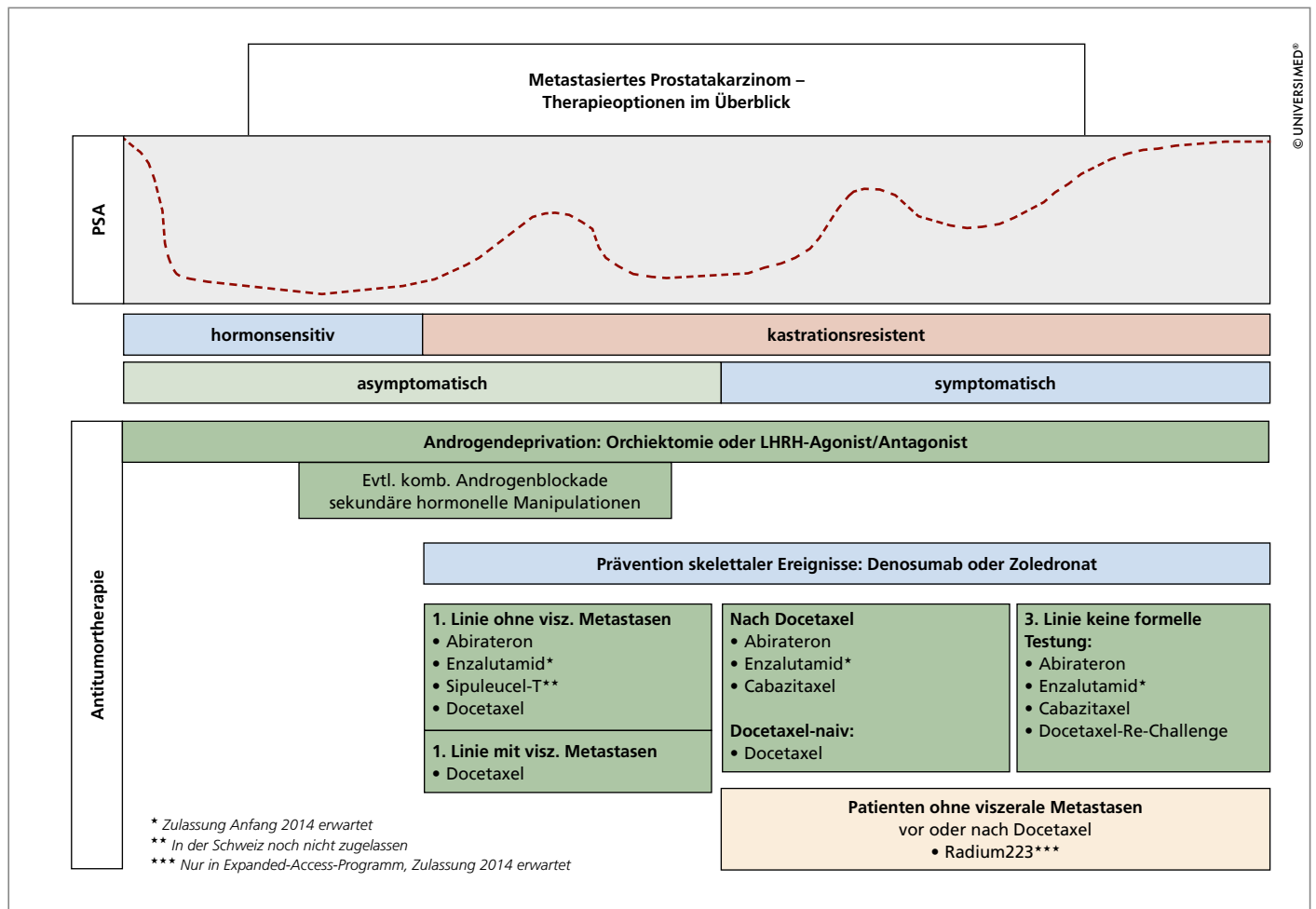


Abb. 1: Design der Studie APL 0406

gressionsfreien Überlebens und auch kein Weichteil- oder PSA-Ansprechen.¹⁴

Sipuleucel-T wurde kürzlich von der EMA (European Medicines Agency) für asymptomatische oder minimal symptomatische Patienten ohne Viszeralmetastasen und für Patienten, bei welchen keine Indikation für eine Chemotherapie besteht, zugelassen. Die aufwendige Herstellung des Präparats für jeden individuellen Patienten erklärt teilweise die hohen Kosten (in den USA kostet das Sipuleucel-T-Präparat für drei Applikationen \$ 93.000). Eine Zulassung in der Schweiz ist noch nicht abzusehen.

Optimale Sequenz

Aufgrund der raschen und parallelen Entwicklung der neuen Substanzen in den letzten Jahren gibt es noch keine prospektiven Daten zur optimalen Sequenz, in welcher sie eingesetzt werden sollen (für eine detaillierte Zusammenfassung der Studienresultate verweisen wir auf Tab. 1). Aufgrund der lange Zeit einzigen Standardbehandlung mit Docetaxel hat sich eine artifizielle Einteilung in Docetaxel-naive und Docetaxel-vorbehandelte Patienten entwickelt. Phase-III-Studien für Abirateron und Enzalutamid wurden jeweils bei Docetaxel-naiven, asymptomatischen oder wenig symptomatischen Patienten und bei Docetaxel-vorbehandelten Patienten durchgeführt.

Für Abirateron gibt es Daten vor und nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie,^{7, 9} wobei die Wirksamkeit der Therapie in der ersten Linie in Hinblick auf die sekundären Endpunkte wie beispielsweise PSA-Ansprechen oder Zeit bis zur radiologischen Progression klar besser ist als in Docetaxel-vorbehandelten Patienten. Aktuell wird zudem die Gabe von Abirateron noch früher bei hormonsensitiven, neu metastasierten Patienten in Kombination mit LHRH-Agonisten/Antagonisten geprüft (STAMPEDE-Studie, offen in der Schweiz).

Auch Enzalutamid zeigt eine bessere Antitumoraktivität als Docetaxel bei Chemotherapie-vorbehandelten Patienten. Die Abirateron- und Enzalutamid-Phase-III-Studien sind mehr oder weniger zeitgleich durchgeführt worden und haben eine Vorbehandlung mit dem jeweils anderen Medikament ausgeschlossen.

Für den sequenziellen Einsatz von Abirateron in der dritten Linie nach Docetaxel und Enzalutamid oder von Enzalutamid nach Docetaxel und Abirateron gibt es nur kleine, retrospektive Datenserien. All diese Serien zeigen, dass das Ansprechen auf die jeweiligen Substanzen in der dritten Linie wie zu erwarten reduziert ist im Vergleich zur Gabe früher im Krankheitsverlauf. Es besteht aber keine vollständige Kreuzresistenz. Das heisst, dass einige Patienten, die auf Abirateron wenig bis gar nicht angesprochen haben, durchaus von einer Drittlinientherapie mit Enzalutamid profitieren können und umgekehrt.¹⁵⁻¹⁸

In einer kleinen Serie von Patienten, welche Docetaxel nach Abirateron erhielten, zeigte sich eine geringere Antitumoraktivität verglichen mit der in der TAX-327-Studie.¹⁹ Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen (n=30-38) sind diese Daten Hypothesengenerierend und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. ■

Literatur:

- Tannock IF, de Wit R et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502-1512
- Omlin A, Pezaro C et al: Improved survival in a cohort of trial participants with metastatic castration-resistant prostate cancer demonstrates the need for updated prognostic nomograms. *Eur Urol* 2013; 64(2): 300-6
- Berthold DR, Pond GR et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26(2): 242-245
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U et al: 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 117-124
- Mita AC, Denis LJ et al: Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15(2): 723-730

⁶ de Bono JS, Oudard S et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154

⁷ de Bono JS, Logothetis CJ et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995-2005

⁸ Fizazi K, Scher HI 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(10): 983-992

⁹ Ryan CJ, Smith MR et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138-148

¹⁰ Tran C, Ouk S et al: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324(5928): 787-790

¹¹ Scher HI, Beer TM et al: Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375(9724): 1437-1446

¹² Scher HI, Fizazi K et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187-1197

¹³ Parker C, Nilsson S et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213-223

¹⁴ Kantoff PW, Higano CS et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 411-422

¹⁵ Bianchini D, Lorente D et al: Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2013; doi:pii: S0959-8049(13)00788-0. 10.1016/j.ejca.2013.08.020, epub ahead of print

¹⁶ Lortot Y, Bianchini D et al: Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013; 24(7): 1807-1812

¹⁷ Noonan KL, North S et al: Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013; 24(7): 1802-1807

¹⁸ Schrader AJ, Boegemann M et al: Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2013; pii: S0302-2838(13)00657-X. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.042, epub ahead of print

¹⁹ Mezynski J, Pezaro C et al: Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012; 23(11): 2943-2947

Autoren:

Dr. med. Sabine Schmid

Dr. med. Aurelius Omlin

E-Mail: aurelius.omlin@kssg.ch

Klinik für Onkologie und Hämatologie

Kantonsspital St. Gallen

Radium-223, ein Alphastrahler gegen ossäre Metastasen

Mit dem Radionuklid Radium-223 (Alpharadin) steht erstmals ein Alphapartikel-emittierendes Radiopharmakon zur nuklearmedizinischen Therapie von ossären Metastasen des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zur Verfügung. In einer grossen Phase-III-Studie¹ (ALSYMPCA = Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) konnten das Gesamtüberleben und der Zeitraum bis zum ersten skelettalen Ereignis (Fraktur, spinale Kompression, Indikation zur Bestrahlung etc.) verlängert werden und die Lebensqualität gegenüber Placebo verbessert werden.



J. Müller, St. Gallen

Die EU-Kommission hat am 13. November 2013 Radium-223-Chlorid für die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, mit symptomatischen Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen zugelassen. Radium-223-Chlorid wird ähnlich wie Kalzium in Knochen eingebaut und setzt hier hochenergetisch Strahlung frei, die zytotoxisch auf Krebszellen und Knochenmetastasen wirkt. Als Teil der Zulassung muss ein Pharmakovigilanzprogramm implementiert werden.

Grundlagen

90% der Männer mit einem metastasierenden Prostatakarzinom entwickeln im Verlauf der Erkrankung Knochenmetastasen. Diese sind verantwortlich für mannigfaltige Komplikationen. Durch vermehrte Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologische Frakturen und Nerven- und Spinalkom-

pression beeinträchtigen sie die Lebensqualität und können die Lebenszeit verkürzen. Osteoplastische Metastasen sind hierbei häufiger.

Radium-223 als Salz in Form von Radium-223-Dichlorid ist ein Kalziummimetikum und lagert sich im Knochen ein. Hier erfolgt ein bevorzugter und starker Uptake in osteoplastischen Metastasen.

Gegenüber den schon seit langer Zeit eingesetzten β -Strahlern (Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-188) besitzen α -Strahler einige physikalische Vorteile für die Therapie. β -Strahler wurden erfolgreich eingesetzt zur symptomatischen Behandlung von ossären Metastasen, ein Überlebensvorteil konnte nicht erzielt werden. Alphastrahlen bestehen aus Heliumkernen (2 Protonen + 2 Neutronen); im Gegensatz zu Beta- und Gammastrahlen übertragen sie ihre Energie

auf kürzestem Weg auf das Gewebe. Sie besitzen einen hohen LET (linearer Energietransfer) und damit eine hohe relative biologische Wirksamkeit.

Radium-223-Alphastrahlung haben eine Reichweite von lediglich 100 μm , sodass benachbartes Gewebe, z.B. das unmittelbar angrenzende Knochenmark, keine oder nur eine geringe Strahlendosis erhält. Durch den hohen LET kommt es in der DNA der Zelle zu mehr Doppelstrangbrüchen, für die es keine wirkungsvollen Reparaturmechanismen gibt. Diese Strahlenschäden sind durch den direkten Effekt auf die DNA inkurabel und weniger abhängig vom Zellteilungszyklus und der Sauerstoffsättigung.

Strahlenschutz

Die externe Strahlenbelastung, die in der Nähe von mit Radium behandelten Patienten auftritt, ist vernachlässigbar gering (0,1 $\mu\text{Sv/h}$ in 1m Abstand).² Radium zerfällt mit einer HWZ von 11,43d: 95% Alphastrahlung, die nicht nach aussen dringt; die ebenfalls auftretende Beta- (4%) und Gammastrahlung (1%) verursacht nur eine minimale externe Radiatio. Radium-223 wird hauptsächlich über den Darm ausgeschieden.³ Nur 1–5% werden in

Art der Strahlung	Zerfall	HWZ	RBE relative to 250 kVp x-rays	LET (keV/ μm)
X- und γ -Strahlen, Elektronen			~1	0,1–1
Radium-223-Alphastrahlung	95% α 5,64 MeV	11,4 d	20	60–110

Tab. 1

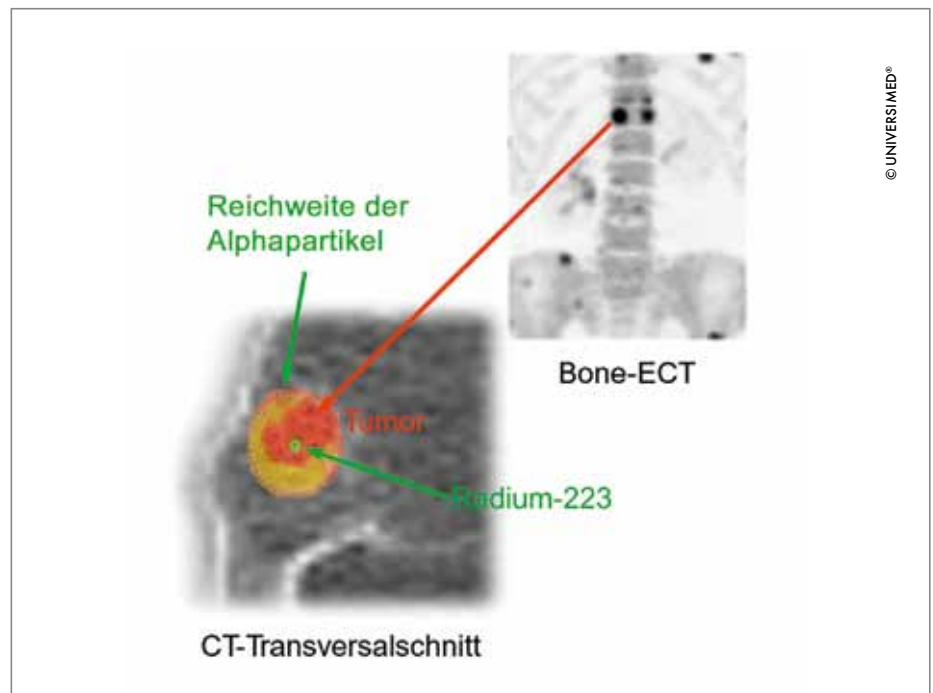


Abb. 1: Die hohe Aufnahme von Radium-223 in osteoplastische Metastasen führt zu lokalen hohen Strahlendosen

48h über den Urin ausgeschieden, so dass strikte hygienische Massnahmen ausreichen, um die Umwelt vor Inkorporation des Alphaemitters zu schützen. Um eine Kontamination und Inkorporation während der Applikation in der Nuklearmedizin zu verhindern, gelten strenge Strahlenschutzmassnahmen; so ist zum Beispiel in der Schweiz ein B-Labor für eine Umgangsgenehmigung erforderlich. Da während der Zerfallsreihe auch kurzlebiges gasförmiges Radon-219 auftritt, muss die Verarbeitung unter einer geeigneten Abluftkapelle erfolgen. Schutzkleidung, Brille, Abschirmungen, Mess- und, für den Notfall, Dekontaminations-einrichtungen müssen zur Applikation vorhanden sein.

Studien

Nach vielversprechenden Phase-I- und -II-Studien wurde eine grosse Phase-III-Studie durchgeführt: Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer (ALSYMPCA), welche kürzlich zu einer Zulassung durch die FDA führte. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem symptomatischen, ossär metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinom ohne viszerale Metastasen. 614 Patienten erhielten Ra-223 (6 intravenöse Injektionen jede 4. Woche in einer Dosierung von 50kBq/kg Körpergewicht); 307 Patienten erhielten ein Placebo. Das Gesamtüberleben lag in dieser me-

tastasierten vortherapierten Gruppe bei 14,9 Monaten in der Ra-223-Gruppe vs. 11,3 Monate in der Placebogruppe (HR: 0,70; 95% CI: 0,58–0,83; $p < 0,001$). Ebenso wurde der Zeitraum bis zur ersten skelettalen Komplikation (definiert als Fraktur, Rückenmarkskompression, Notwendigkeit einer Radiatio oder einer orthopädischen Intervention) verlängert: 15,6 Monate in der Therapiegruppe vs. 9,8 Monate in der Placebogruppe.

Die ossären Schmerzen wurden positiv beeinflusst. Die Quality of Life wurde besser erhalten (QOL: FACT-P Total Score; $p = 0,006$). Die mittlere Zeit bis zum ALP-Anstieg betrug 7,4 Monate in der Verumgruppe und 3,8 Monate in der Placebogruppe ($p < 0,001$).

Etwas weniger deutlich wurde der PSA-Anstieg verzögert: um 3,6 Monate in der Radium-Gruppe vs. 3,4 Monate in der Placebogruppe ($p < 0,001$).

Bei guter Verträglichkeit unterschieden sich die Nebenwirkungen nur wenig von denen in der Placebogruppe. Zu den, meist milden, akuten Nebenwirkungen zählten Durchfall und Übelkeit. Hämatotoxische Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 traten wie folgt auf: Thrombozytopenie konnte in 6% der behandelten Patienten vs. 3% in der Kontrollgruppe beobachtet werden. Vergleichbar waren die Nebenwirkungen bei Neutropenie: 3% mit Radium-223 vs. 1% mit Placebo.



Abb. 2: 3-D MIP (maximum intensity projection) eines F-18-Fluorid PET

Zulassung

Die Zulassung der FDA lautet: Radium-223 ist indiziert zur

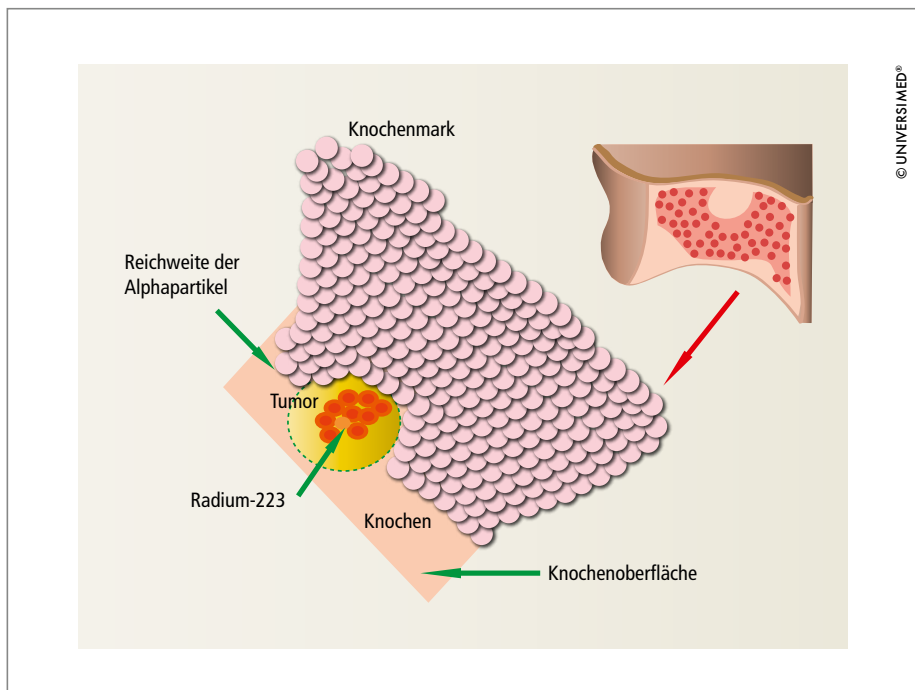


Abb. 3: Schematische Darstellung der geringen Reichweite von Alphastrahlen, die umgebendes Gewebe schont

Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen ossären Metastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Radium-223 wurde in die Guidelines des NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Version 4.2013 Prostate Cancer) aufgenommen, ebenso in die Leitlinien der DGHO (Guideline Stand März 2012) und ESMO (Clinical Practice Guideline 2013).

Eine gesonderte Fussnote hält fest, dass Radium-223 nicht zugelassen wurde für die gleichzeitige Verwendung mit Docetaxel oder einer anderen Chemotherapie, da die Gefahr der Steigerung der Hämatotoxizität und anderer Nebenwirkungen besteht. Radium-223 soll in Kombination mit anderen Chemotherapeutika nur in kontrollierten klinischen Studien verabreicht werden.

Eine Phase-I/IIa-Studie mit der Kombination von Ra-223 und Docetaxel in CRPC wurde initiiert.⁴ Die Therapie zusammen mit Denosumab oder Bisphosphonaten ist möglich.

Bis Ende November 2013 war eine Anwendung von Radium-223 im Rahmen eines Early Access Program (EAP,

Phase IIIb) möglich. Nach einer positiven CHMP Opinion (Committee for Medicinal Products for Human Use)⁵, erfolgte die Zulassung der EU-Kommission am 13. November 2013⁶. In der Schweiz ist Radium-223 noch nicht zugelassen.

Behandlung

Voraussetzung ist ein histologisch oder zytologisch bestätigtes Prostatakarzinom mit knochendominanter Metastasierung ohne Lungen-, Leber- und/oder Hirnmetastasen. Lymphknotenmetastasen sind kein Ausschlusskriterium. Vor und während der Therapie muss das Blutbild kontrolliert werden. Vor der Therapie: Neutrophile (= neutrophile Granulozyten) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ und Hämoglobin $\geq 10g/dL$. Vor der nächsten Injektion sollen die Neutrophilen bei $\geq 1 \times 10^9/L$ und die Thrombozyten bei $\geq 50 \times 10^9/L$ liegen. Die Therapie muss beendet werden, wenn sich die Blutwerte nicht innerhalb von 6–8 Wochen erholen. Die Therapie selbst besteht aus 6 intravenösen Injektionen Radiumdichlorid-Lösung in einer Dosierung von 50kBq/kg Körpergewicht im Abstand von 4 Wochen. ■

Fazit

Radium-223 hat sich als wirksam erwiesen zur Therapie von ossären Metastasen des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Die Behandlung ist indiziert nach Cabazitaxel oder falls sich ein Patient nicht für eine Chemotherapie klassifiziert. In einer grossen Phase-III-Studie (ALSYMPCA) wurde das Overall Survival verlängert, das Zeitintervall bis zum ersten skelettalen Event verlängert und die Quality of Life verbessert.

Literatur:

- ¹ Parker C, Sartor O, *NEJM* 2013; 369: 213-223, July 18, 2013, DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
- ² Blauenstein P, presentation, Bern, 27. 8. 2012
- ³ Fachinformation Xofigo (englisch: full prescribing information, reference ID: 3308326, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ 07470, manufactured in Norway, Xofigo is a trademark of Bayer Aktiengesellschaft. ©2013, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203971bl.pdf
- ⁴ A Study of Alpharadin® With Docetaxel in Patients With Bone Metastasis From Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC), NCT01106352, www.clinicaltrials.gov
- ⁵ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_initial_authorisation/human/002653/WC500150073.pdf
- ⁶ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Autor:
Dr. med. Joachim Müller
Leitender Arzt
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Kantonsspital St. Gallen

Das Prostatakarzinomsymposium zeichnet sich besonders durch die Interdisziplinarität aus

LEADING OPINIONS Hämatologie & Onkologie hatte die Gelegenheit, am Rande der Veranstaltung dem Onkologen Dr. med. Rudolf Morant, Leiter des lokalen Organisationsteams und Mitglied des wissenschaftlichen Komitees, einige Fragen zum 5. Interdisziplinären Prostatakarzinomsymposium zu stellen.

Herr Dr. Morant, was ist das Spezielle dieses Prostatakarzinomsymposiums?

R. Morant: An diesem grössten schweizerischen Symposium zum Thema Prostatakarzinom kamen bereits zum 5. Mal Fachleute – vor allem Urologen, Radioonkologen und medizinische Onkologen – zusammen, um voneinander zu erfahren, welche klinisch relevanten Neuerungen sich seit dem letzten Symposium in den verschiedenen Fachgebieten ergeben haben, und gemeinsam aktuelle und zum Teil kontroverse Themen in der Vorsorge, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms in allen Stadien von frühen Karzinomen bis zum kastrationsrefraktären metastasierten Prostatakarzinom zu diskutieren. Das Spezielle sind die Interdisziplinarität in einer kollegialen, angenehmen Atmosphäre, der Praxisbezug und der regionale Bezug im deutschsprachigen Gebiet der Schweiz und den angrenzenden Nachbarländern.

Kann die interdisziplinäre Zusammenarbeit im klinischen Alltag durch ein solches Symposium verbessert werden?

R. Morant: Dies ist genau eines der Ziele dieses Symposiums, das allerdings durch die Teilnehmer im Alltag an den unterschiedlichen Arbeitsplätzen umgesetzt werden muss. Solche Fortbildungen helfen mit, dass die verschiedenen beteiligten Spezialisten die unterschiedlichen Blickwinkel und Möglichkeiten kennenlernen und auch gemeinsam diskutieren können. Oft ergeben sich an solchen Tagungen zusätzlich auch informelle Begegnungen und Austauschmöglichkeiten, die in den zukünftigen Alltag und die Zusammenarbeit ausstrahlen.

Wer koordiniert im klinischen Alltag das multidisziplinäre Vorgehen bei Patienten mit einem Prostatakarzinom, bei wem laufen die Fäden zusammen? Ist das der Hausarzt, der Urologe oder der Onkologe?

R. Morant: Im Alltag sind es in den frühen Stadien und bei der Abklärung vor allem die Urologen,

welche die Behandlung koordinieren, und in den späteren, metastasierten Stadien die medizinischen Onkologen. Die Koordination der manchmal fragmentierten Betreuung bleibt eine wichtige Herausforderung, die auch unterschiedlich gut gemeistert wird und an verschiedenen Orten durchaus verschieden gehandhabt wird. Die Aufstellung von Behandlungspfaden ist ein Ziel des Nationalen Krebsprogramms für die Schweiz „Nationale Strategie gegen Krebs 2014–2017“. So wurden aktuell in einem Pilotprojekt vorerst beim Kolonkarzinom in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe Behandlungspfade erarbeitet.

Viele, aber nicht alle Patienten haben auch eine gute Beziehung zu einem Hausarzt, den sie konsultieren und der auch steuernd in die Behandlung eingreifen kann. In sogenannten Prostatazentren ist es die Idee, dass die ganze Betreuung an einem Ort erfolgen kann, was die Koordination sicher erleichtert. Ein formelles Instrument zum Erzielen einer interdisziplinären koordinierten Behandlung ist das Tumorboard. Gemäss den Vorgaben des „Swiss Cancer Network“ sollen alle Patienten an einem interdisziplinär zusammengesetzten Tumorboard, welches die Empfehlungen für die weitere Therapie und deren Koordination vorgibt, vorgestellt werden. Zunehmend übernehmen auch viele Patienten selber die Rolle des „Steuermanns“, der die Behandlung koordiniert und steuert.

Wie wichtig ist es für Sie als klinischen Onkologen, auch die Studien der Urologen und Strahlentherapeuten zu kennen?

R. Morant: Bei den Diskussionen am Tumorboard oder bei Beratungen und Zweitmeinungen in der Sprechstunde, beispielsweise wenn es um die Strahlentherapie bei einem PSA-Anstieg nach Prostatektomie geht, ist es wichtig, den Standpunkt der Partner zu verstehen und in die interdisziplinäre Therapieplanung einzubauen.

Welches sind für Sie die Highlights des diesjährigen Symposiums?

R. Morant: Nach langen Jahren mit wenigen echten klinikrelevanten Innovationen sind in den letzten 3 Jahren jetzt mehrere wertvolle neue Therapiemöglichkeiten in die Klinik gelangt, welche die Lebensqualität und auch das Überleben von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom signifikant verbessern können. Dazu gehören die nuklearmedizinische Behandlung mit Alpharadin (Radium²²³), das Zytostatikum Cabazitaxel, die hormonell wirksamen Medikamente Abirateron und das neue Antiandrogen Enzalutamid sowie

die – allerdings in der Schweiz noch nicht erhältliche – immunologische Therapie mit Sipuleucel-T und der noch in der Forschung befindliche Kinasehemmer Cabozantinib mit eindrücklicher Wirkung auf Knochenmetastasen. Mit Denosumab konnte eine subkutan anwendbare osteoprotektive Therapie mit besserer Wirksamkeit als die bisher dafür eingesetzten Bisphosphonate in

die Klinik gebracht werden. Neben diesen bedeutenden Fortschritten in der medikamentösen Therapie gibt es bei den meisten anderen involvierten Fachgebieten zusätzliche schrittweise Verbesserungen bei der Abklärung, Diagnose und Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom.

Das nächste und 6. Interdisziplinäre Prostatakarzinomsymposium wird am Donnerstag, den 5. November 2015, in St. Gallen stattfinden.

Vielen Dank für das Gespräch! ■

Das Interview führte Dr. med. Sabina M. Ludin

Unser Interviewpartner:
Dr. med. Rudolf Morant,
Tumor- und Brustzentrum ZeTuP,
St. Gallen, Chur, Rapperswil



R. Morant, St. Gallen



© Ron Haviv / VII

ERSTE HILFE **FÜR MENSCHEN MIT** **LETZTER HOFFNUNG**



MEDECINS SANS FRONTIERES
ÄRZTE OHNE GRENZEN





bei Prostata-
problemen

Prostagutt® – F

Die überzeugende Lösung

- 👉 **Extraktkombination aus Sabal und Urtica mit synergistischer Wirkung¹**
- 👉 **Gute Wirksamkeit auch im Vergleich mit Tamsulosin und Finasterid^{2,3}**
- 👉 **Optimal und effektiv in der Langzeittherapie der BPH^{4,5}**



kassenzulässig



Mit der Natur.
Für die Menschen.

Gekürzte Fachinformation:

Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält: 160 mg standardisierter lipophiler Trockenextrakt aus Sägepalmmfrüchten und 120 mg Trockenextrakt aus Brennesselwurzel, eingestellt auf 18 mg Aminosäuren. Hilfsstoffe: Color.: E 131.
Indikationen: Prostatabeschwerden und Miktionsstörungen infolge Prostatahyperplasie. **Dosierung:** 2-mal täglich 1 Kapsel unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen. Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt.
Eigenschaften/Wirkungen: Sabalextrakt wirkt inhibitorisch sowohl auf die 5 α -Reduktase als auch auf die Aromatase. Urticaextrakt hemmt die Aromatase. Die Kombination der Extrakte in Prostagutt®-F führt bezüglich der Aromatasehemmung zu einem deutlich additiven Effekt. **Unerwünschte Wirkungen:** In seltenen Fällen können leichte Magen-Darm-Beschwerden auftreten. **Interaktionen:** Keine bekannt. **Packungen:** Kapseln 50 und 120.
Verkaufskategorie: D. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte www.swissmedicinfo.ch. Schwabe Pharma AG, Erlistrasse 2, 6403 Küssnacht am Rigi, Tel. 041 854 18 60.

Referenzen:

1. Koch et al. Der Urologe (B) 1994; 34:90-95. Pharmakologische Wirkungen von Sabal- und Urticaextrakten als Grundlage für eine rationale Therapie der BPH. 2. Engelmann et al. Arzneim.-Forsch./Drug Res. (2006) 56, No. 3; 222-229. Efficacy and Safety of a Combination of Sabal and Urtica Extract in Lower Urinary Tract Symptoms. 3. Sökeland et al. Der Urologe (A) 1997; 36:327-333. Kombination aus Sabal- und Urticaextrakt vs. Finasterid bei BPH (Std. I bis II nach Alken). 4. Lopatkin et al. World J Urol 2005; 23: 139 – 146. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms – a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. 5. Lopatkin et al. Int Urol Nephrol 2007; 39 (4): 1137-46. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms - long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial.