

# NÖNGU



Ausgabe

# 54

26. Jahrgang 2016

Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie



Ona B.: Aus der Serie „Wrappings“, 1995/2005. Foto auf Leinwand, 120 x 80 cm

## Uropathologie

Feuilleton: Medizin ohne Grenzen – Medizin ohne Maß?

## IMPRESSUM:

### Herausgeber und für den Inhalt verantwortlich:

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

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

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

### Past-Herausgeber:

1990-2001:  
Univ. Prof. Dr. Herbert Lipsky, Graz

2001-2012:  
Univ. Prof. Dr. Othmar Zechner, Wien

### Produktion / Marketing:

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

ISSN 2307-5597

### Folgenden Firmen sei für die Unterstützung herzlich gedankt:

ANGELINI Pharma Österreich GmbH  
ASTELLAS Pharma Ges.m.b.H.  
BRISTOL-MYERS SQUIBB Ges.m.b.H.  
GEBRO Pharma GmbH  
JANSSEN-CILAG Pharma GmbH  
MEDA Pharma GmbH  
A. MENARINI Pharma Ges.m.b.H.  
Pharmazeutische Fabrik MONTAVIT Ges.m.b.H.  
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM GmbH

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

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

## 4 Editorial

### HAUPTTHEMA: Uropathologie

- 8 Editorial zum Hauptthema „Uropathologie“.**  
M. Susani, M. Klimpfnger, Wien
- 10 Was gibt es Neues in der Pathologie des Renalzellkarzinoms?**  
A. Haitel, Wien
- 14 Pathologische Diagnostik beim Urothelkarzinom.**  
M. Susani, A. Haitel, Wien
- 16 Die 2016 WHO-Klassifikation der Prostatatumoren.**  
M. Susani, P. Mazal, Wien
- 20 Pathologie der Peniskarzinome.** P. Mazal, Wien
- 24 Pathologie der Hodentumoren.** P. Mazal, Wien
- 29 Neue Befundnomenklatur in der Harnzytologie – Eine Chance zur besseren Kommunikation zwischen onkologisch tätigen Urologen und Zytopathologen?** H.G. Wiener, Sh. Shariat, St. Madersbacher, Wien
- 33 Familiäre Tumorsyndrome in der Urologie.**  
K. Rötzer, A. Nader, G. Uyanik, Wien
- 36 Die Seite des Präsidenten**
- 39 Aus der Fortbildungskommission: Jahrestagung der ÖGU 2016.**  
St. Krause, Linz
- 42 Aus der Ausbildungskommission: Novelle des Gesundheits- und Krankenpflegegesetzes (GuKG) BGBl I Nr. 75/2016 – Wozu brauchen wir denn nun das schon wieder?.** E. Plas, Wien
- 46 Aus dem AK Kinderurologie: Nach dem Update ist vor dem Update ...**  
B. Haid, J. Oswald, Linz
- 51 „Breaking News“:** Kommentar zur ProtecT-Studie von Hamdy et al..  
AK AssistenzärztInnen in Ausbildung.  
„Dominique Chopin Award“ für Univ. Prof. Dr. Zoran Culig.  
Neuer Leiter der Abteilung für Urologie am Klinikum Wels-Grieskirchen.
- 53 Urologische Studien in Österreich**
- 58 FEUILLETON**  
**Medizin ohne Grenzen – Medizin ohne Maß?** O. Zechner, Wien
- 62 TERMINE**
- 63 PRODUKTE / NEUHEITEN**

# Drang Ende.

Retardiertes Trosipiumchlorid für bessere Verträglichkeit



- ▶ 1x täglich 60 mg
- ▶ Keine Liquorgängigkeit<sup>1)</sup>
- ▶ Keine Interaktion mit CYP P450
- ▶ Weniger Mundtrockenheit<sup>2)</sup>

**Grüne Box**



<sup>1)</sup> Staskin D. et al, Int J Clin Pract. 2010 Aug;64(9):1294-300

<sup>2)</sup> Staskin D. et al, The Journal of Urology 178: 978-984 (2007); Dmochowski R. et al, Urology 71: 449-454 (2008); Vergleich mit anderen Präparaten aus der Gruppe der Anticholinergika

## Editorial

### Medizinische Qualität messen: Sinn oder Unsinn?

In den letzten Jahren stehen die medizinischen Player zunehmend im Dilemma zwischen ökonomischem Druck und qualitativen Ansprüchen. Dieses Spannungsfeld fand zuletzt im Motto des 68. Deutschen Urologenkongresses Ausdruck: „Ökonomie – Medizin – Qualität“. Zu hinterfragen wäre, ob dies mit einem „!“ oder lediglich dem altbekannten Lippenbekenntnis ohne Umsetzungswillen versehenen „?“ verbunden war. Klar, alle wollen ökonomisch arbeiten, Medizin am Puls der Zeit bei gleichzeitig höchster Qualität – es ist doch herrlich, wie utopisch die Erwartungen der Gesellschaft und unsere eigenen vermischt werden, ohne dass man wirklich erahnen kann, was das in Summe bedeutet.

Die wichtigste Aufgabe von uns Urologen ist es, den Patienten eine qualitativ hochwertige medizinische Versorgung anzubieten.

**Hier stellt sich nun die Kernfrage = Kanzlerfrage: Was versteht man unter qualitativ hochwertiger Medizin und – vielleicht noch wichtiger, also die Präsidenschaftsfrage – mit welchen Instrumenten kann diese Qualität gemessen werden?**

Qualität wird von verschiedenen Stakeholdern im Gesundheitssystem ganz unterschiedlich definiert: das Gesundheitsministerium, Spitalsbetreiber, Ärzte, Sozialversicherungen, Ärztekammer, Patientenanwälte und vor allem Patienten wenden unterschiedliche Definitionen und Messinstrumente an. Ansätze zum gemeinsamen Verständnis bzw. Darstellung der jeweiligen Definitionen lassen zumeist auf sich warten, sodass Un- bzw. Missverständnisse vorprogrammiert sein müssen.

Das Gesundheitsministerium veröffentlicht seit 2013 den „Austrian Inpatient Quality Indicators (A-IQI)“-Bericht. Darin sind die Leistungen sämtlicher Krankenhäuser, die in irgendeiner Form öffentlich finanziert werden, aufgelistet. Die Idee dahinter ist, Krankenanstalten und

deren Leistungen vergleichbar zu machen – nein, klingt wesentlich wichtiger: zu „benchmarks“! Lassen sich Produkte wie Gesundheit „benchmarks“? Worin besteht die Aussage dieser Statistiken? Gibt es so etwas wie „best practice“? – ein wiederholt strapazierter Begriff unserer Gesundheitsexperten und -politiker.

Für die stationäre urologische Versorgung wurden in Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsministerium und dem Vorstand der ÖGU 10 Qualitätsindikatoren entwickelt. Dazu zählen u.a. die sogenannte „in house“-Mortalität nach radikaler Zystektomie, radikaler Prostatektomie und TURP, der Anteil nierenerhaltender Eingriffe sowie der Anteil an Patienten mit einem ungewöhnlich langen stationären Verlauf nach großen onkologischen Eingriffen. Diese Daten (bzw. Qualitätsindikatoren) stammen aus den Routinedaten der Leistungsberechnung (LKF-System) und werden in einem Ampelsystem (Rot-Gelb-Grün) abgebildet.

Unter erforderlicher Berücksichtigung der Limitierung der Datengenerierung ermöglichen die Analysen einen gewissen Rückschluss auf die Qualität der stationären Versorgung: wiederholt rote Ampeln suggerieren ein Qualitätsproblem unter der Annahme, dass der „case-mix“ aller öffentlichen urologischen Abteilungen Österreichs vergleichbar ist.

Die Validität dieser Daten wurde und wird jedoch wiederholt massiv angezweifelt. Kritiker bemerken, dass die analysierten Daten für eine Abrechnung, jedoch nie für eine Qualitätsanalyse gedacht waren. Die eigentliche Dateneingabe weist deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Abteilungen auf, Co-Morbiditäten werden kaum oder nicht berücksichtigt.

Noch kritischer ist der Umstand, dass diese Daten nun zum Teil veröffentlicht und für eine Reihung von Krankenhäusern eingesetzt werden (www.kliniksuche.at). Eine unkritische Publikation solcher Reihungen wird dazu führen, dass Hochrisikofälle möglicherweise an

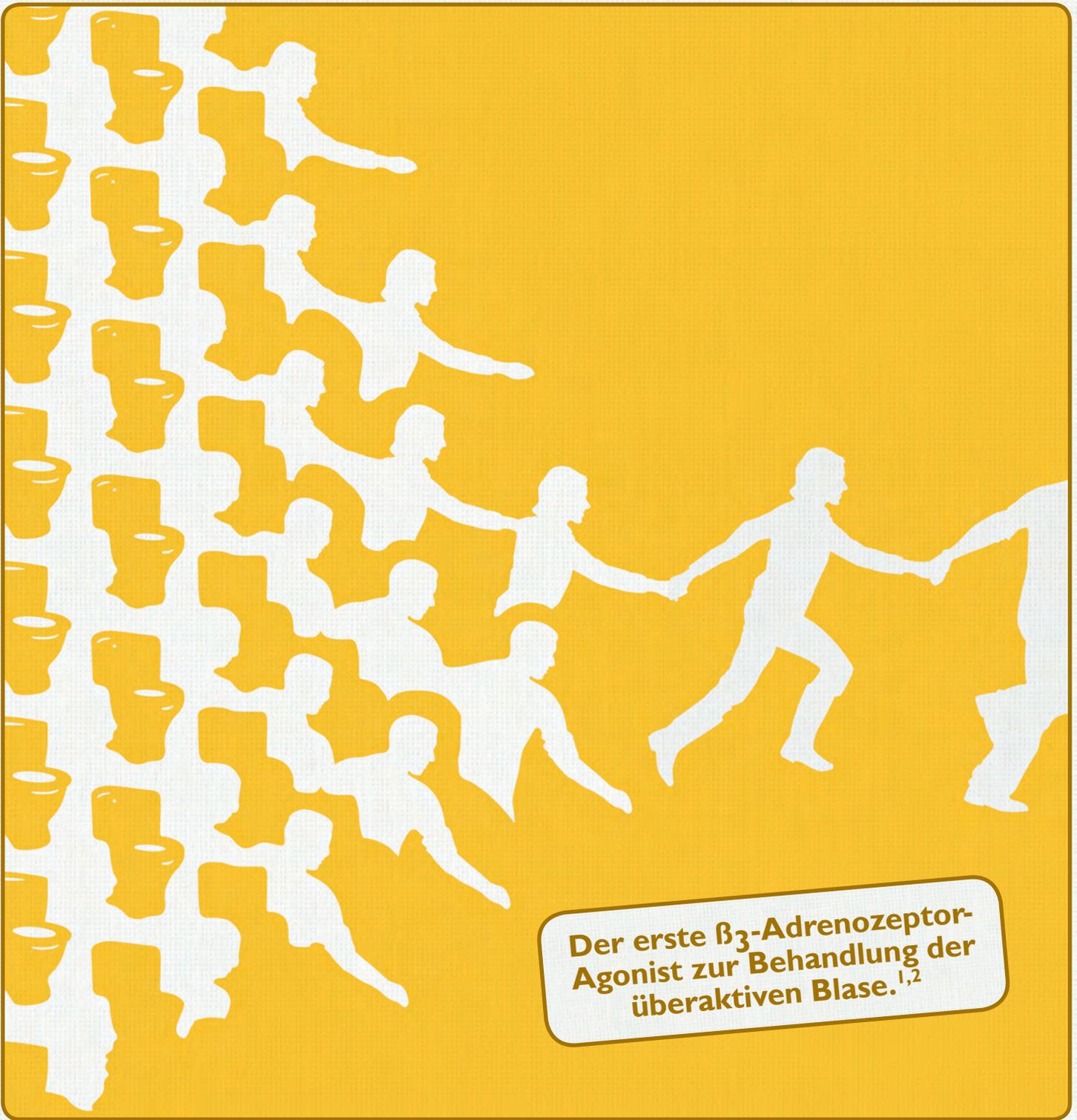


Prim. Univ. Prof. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU



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

*Was versteht man unter qualitativ hochwertiger Medizin und – vielleicht noch wichtiger – mit welchen Instrumenten kann diese Qualität gemessen werden?*



Der erste  $\beta_3$ -Adrenozeptor-Agonist zur Behandlung der überaktiven Blase.<sup>1,2</sup>

# OAB: ES IST ZEIT, UMZUDENKEN.

einem Haus nicht mehr operiert werden, um die Abteilungsstatistik (z.B. perioperative Morbidität/Mortalität) nicht zu verschlechtern. Gleichzeitig könnten auch Träger von Krankenanstalten Leistungsspektren bewusst einschränken, um Kosten nicht noch mehr voranzutreiben und im „Benchmarking“ durch die Übernahme sogenannter „schwieriger“ (was auch immer man darunter verstehen mag) Fälle schlechter dazustehen. Klar, schlechtes Ranking wird nie gern gesehen, folglich ist das Streben nach Regulativen bzw. Vermeidungsmöglichkeiten ein zutiefst menschlicher Zugang, um sich Probleme fernab zu halten.

Ideal wäre eine „Bad Bank“ in der Medizin (neudeutsch „worst case hospital“), wo komplikationsträchtige Fälle im wahren Sinne des Wortes abgelegt oder geparkt werden und der Rest, die „glänzende, schöne Medizin“ woanders stattfindet. Wollen wir das wirklich oder suchen manche nur Möglichkeiten, ihr Bild ins Sonnenlicht zu stellen?

Im Rahmen der DGU-Tagung wurde ein weiterer Qualitäts-Aspekt intensiv diskutiert, nämlich, wie man eine abwartende Strategie abbildet, wie belohnt oder verrecknet man adäquat „Nichtstun“.

Sollte ein Patient, der mittels „active surveillance“ behandelt wird, nicht die gleichen Erlöse generieren wie eine radikale Prostatektomie? Die verschiedenen Studien zur „active surveillance“ (zuletzt die ProtecT-Studie; siehe Beitrag Prim. PD Pohnholzer in dieser Ausgabe auf Seite 51) suggerieren gewisse Vorteile eines primär abwartenden Vorgehens für low- und intermediate Risk Prostatakarzinom-Patienten. Im skandinavischen Raum wird dieser Ansatz in über 80% der Fälle eingesetzt. In Gesundheitssystemen, die primär aktive Interventionen „belohnen“ und die mit einer hohen Spitalsdichte (Österreich, Deutschland, USA) ausgestattet sind, ist dieser Prozentsatz unter 10%. Es fehlt der finanzielle Anreiz fürs Nichtstun, auf der anderen Seite besteht natürlich auch die Angst, respektive Gefahr, das kurative Fenster zu versäumen.

Wenn nun schon die Welle der Qualitätssicherung auf den stationären Bereich überschwappt, warum nicht auch den extrastationären Bereich beleuchten. Wie kann man **Qualität im niedergelassenen Bereich messen?** Muss man das überhaupt oder spricht die epidemiologische Entwicklung der Industriestaaten nicht ohnehin eine klare Sprache – wir werden genderunabhängig immer älter. Aus gegebenem Anlass sei hier auf

### *Jeder zusätzliche Dokumentationsschritt bedeutet Mehr-Aufwand und es sollte allen klar sein, dass Dateneingabe KEINE ärztliche Aufgabe ist.*

ein Pilotprojekt des Bundesministeriums für Gesundheit zur Qualitätssicherung der Abklärung beim Harnblasentumor (unter Einbeziehung der Expertise des Vorstandes der ÖGU) verwiesen. Dieses scheiterte weitgehend sowohl an der uneinheitlichen Dokumentation im niedergelassenen und stationären Bereich, aber auch an praktischen Ärzten und niedergelassenen Fachärzten. Man wollte die auf den ersten Blick banale Frage beantworten, wie viele Arztkontakte und Untersuchungen innerhalb der letzten 6 Monate vor der Blasentumorresektion stattfanden? Die mangelnde Datenqualität aufgrund unterschiedlicher Dokumentationsvorgaben ließ nicht einmal diese einfache Analyse zu.

**Und der Patient?** Für den sind Parameter wie Liegedauer, Komplikationsrate und Mortalität (sog. „hard facts“) wichtig; gleichwertig werden aber vom Patienten oft „soft-skills“ wesentlich wichtiger bewertet, wie der Faktor Zeit, Zuwendung, interdisziplinäre Aufklärung und natürlich auch das Ergebnis einer Behandlung, und hier vor allem Aspekte der Lebensqualität. Keine dieser wichtigen Parameter werden in Österreich derzeit erfasst und können somit im Sinne der Qualitätskontrolle ausgewertet werden.

**Wie löst man nun dieses Dilemma zwischen dem Ruf nach medizinischer Qualität und deren Erfassung sowie dem weitgehenden Fehlen dieser Daten?**

Eine Grundvoraussetzung wären **österreichweit einheitliche Datenbanken und/oder Informationssysteme im stationären und niedergelassenen Bereich.** Da Österreich ein nahezu aus-

schließlich aus Steuergeldern finanziertes Gesundheitssystem hat, sollte der Staat auf eine Vereinheitlichung drängen oder zumindest Schnittstellen implementiert werden, wodurch gewisse Parameter/Kennzahlen österreichweit sowohl im stationären aber auch niedergelassenen Bereich analysiert und in weiterer Folge verglichen werden könnten. Je besser wir gemeinsamen Leistungen am Patienten im ambulanten (unabhängig von §2-Arzt, Wahlarzt oder KH-Ambulanz) und stationären Bereich abbilden können, desto besser können gemeinsame Prozesse definiert werden, die in erster Linie den Patienten als zentrale Leitfigur berücksichtigen sollten und gleichzeitig auch keinen Verlierer in der Betreuungskaskade hervorrufen sollte. Fehlende Transparenz der Abläufe und Fortsetzung der Vogel-Strauß-Politik nach dem typisch österreichischen Muster – „Lass ma's so wie es ist, es geht eh ganz gut und wenn ma nix sagen, dann bleibt eh alles gleich“ ist – auch vor dem Hintergrund der Finanzierung – keine Zukunftsoption.

Noch ein letzter Gedanke: Jeder zusätzliche Dokumentationsschritt bedeutet Mehr-Aufwand und es sollte allen klar sein, dass **Dateneingabe KEINE ärztliche Aufgabe** ist. So wie seit vielen Jahren international üblich, muss diese **Dateneingabe von Datenmanagern** erfolgen – ein Umstand, der in Österreich schlicht ignoriert wird. Bereits vor 12 Jahren hatte die urologische Universitätsklinik in Bern drei solcher Datenmanager. Auch angesichts des zunehmenden Ärztemangels im stationären und ambulanten Bereich ist es unverantwortlich, die knappe, wertvolle und teure Ressource „Arzt“ für fachfremde Tätigkeiten (wie Dokumentation) einzusetzen.

**Zusammenfassend ist der Wunsch nach Qualität aus medizinischer, politischer und ökonomischer Sicht verständlich. Die bis dato in unserem Land routinemäßig generierten Daten sind für eine detaillierte Qualitätsanalyse nur eingeschränkt geeignet. Einheitliche und verlinkbare Informationssysteme im niedergelassenen und stationären Bereich, intelligente Fragebögen zu unterschiedlichen Gesundheits- und Lebensqualitätsaspekten sowie Datenmanager sind Grundvoraussetzungen für eine valide Qualitätsmessung.**

St. Madersbacher  
E. Plas

## Fokus Patient



*mCRPC:  
Auch eine Frage  
der Lebensqualität*

### EINFACH LEBEN

#### Längere Lebensqualität

Mit XTANDI™ konnte die Lebensqualität doppelt so lange erhalten werden wie unter der Kontrollgruppe<sup>1,2</sup>

- 25 Monate Aufrechterhaltung des sozialen Wohlbefindens<sup>3</sup>
- 20 Monate Aufrechterhaltung des emotionalen Wohlbefindens<sup>3</sup>

#### Bedeutende klinische Vorteile

- 19,7 Monate mediane Zeit ohne radiologische Progression<sup>1</sup>
- 35,3 Monate medianes Gesamtüberleben<sup>1</sup>

**Gute Verträglichkeit** und einfache Dosierung  
**ohne spezielles Monitoring**<sup>1,2</sup>

Erstattet in der gelben Box



Xtandi™  
enzalutamide

Treat what really matters in mCRPC

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

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

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

# Hauptthema

## Editorial

M. Susani, M. Klimpfinger

Die Behandlung von Patienten ist ein arbeitsteiliger Prozess, der nur dann gut funktionieren kann, wenn die einzelnen Fachdisziplinen untereinander gut kommunizieren. Wir Pathologen danken für die Wertschätzung, die uns durch die Fachgruppe der Urologie zuteil wird, wenn eine Ausgabe einer Fachzeitschrift für Urologie dem Kapitel der „Urothologie“ gewidmet ist. Das Ziel aller Autoren war, die Kommunikation zwischen den Fachgruppen zu pflegen, und – wenn nötig – auch zu verbessern und Neuerungen, die in den letzten Jahren in den klinischen Alltag Eingang gefunden haben, darzustellen. Für diese Gelegenheit wollen wir uns bei den Herausgebern und der Redaktion der NÖGU bedanken.

Ein guter Anlass für die Darstellung eines Überblicks betreffend Neuerungen auf dem Gebiet der Urothologie ist die im Jahre 2016 publizierte neue WHO-Klassifikation. Zu den Aufgaben der klinischen Pathologie gehört es, über die Ursachen und den Ablauf von Erkrankungen zu forschen, die einzelnen Krankheiten exakt zu benennen und einzuteilen, und die Nomenklatur der Erkrankungen an den klinischen Bedarf anzupassen. Einer stetigen Anpassung nach den Bedürfnissen der behandelnden Kollegen bedarf es bei Tumor-Staging und beim Grading. Ein laufendes Anliegen der Pathologie ist die Verbesserung und die Objektivierung der Diagnostik durch neue methodische Verfahren, wobei in den letzten Jahren die genetischen und molekularen Methoden in die Diagnostik eingegliedert wurden. In dieser kurzen Einleitung wollen wir nur aus jedem der abgehandelten Gebiete einige Entwick-



Univ. Prof. Dr. Martin Susani

lungen hervorheben, die dem Leser Lust auf die Lektüre der dementsprechenden Beiträge machen sollen.

Im Hoden ist die Genese der postpubertalen Keimzelltumoren und der präpubertalen Keimzelltumoren unterschiedlich. Die postpubertalen Keimzelltumoren sind charakterisiert durch häufige Veränderungen an Chromosom 12. Solche genetische Veränderung ist in den präpubertalen Keimzelltumoren nicht zu finden. Daraus kann man schließen, dass der präpubertale und der postpubertale Tumor andere Entstehungsmechanismen aufweisen. Die Nomenklatur bei den Hodentumoren hat bezüglich der Präneoplasie eine Änderung gebracht: Die Vorläuferläsion von Keimzelltumoren innerhalb der Tubuli wird jetzt als „germ cell neoplasia *in situ*“ bezeichnet. Die frühere Bezeichnung dafür war entweder TIN oder IGCNU. Die Umbenennung des spermatozytischen Seminoms früherer Nomenklaturen in „spermatozytischer Tumor“ spiegelt das benigne Verhalten



Univ. Prof. Dr. Martin Klimpfinger

dieser Tumorerkrankung wider und grenzt ihn damit durch den neuen Namen vom Seminom ab. Durch die Aufdeckung neuer Antigene, die für den Dottersack charakteristisch sind, ist es nun möglich, mittels Immunhistochemie eine ganz sichere Abgrenzung zwischen embryonalem Karzinom, unreifem Teratom und Dottersack zu treffen. Eine Entwicklung, die die Diagnostik noch präziser macht.

Beim Peniskarzinom wurde eine Aufteilung der Erkrankung in zwei Hauptgruppen durchgeführt. Diese Hauptgruppen sind nicht durch die Morphologie vorgegeben, sondern richten sich nach dem Kriterium einer HPV-assoziierten oder einer nicht HPV-assoziierten Erkrankung. Erst in zweiter Linie sind dann die morphologischen Kriterien für eine Unterscheidung einzelner Subgruppen bedeutend. In diesem Fall ist für die Klassifizierung der HPV-Status, entweder bestimmt durch *in situ*-Hybridisierung oder durch die PCR-Reaktion, das wichtigste Einteilungs-

kriterium. Damit hat dieser wesentliche ätiologische Faktor Einzug in die Einteilung des Tumors genommen.

Die Nierentumorpathologie kommt heute nicht mehr ohne molekularpathologische, immunhistochemische und genetische Methoden aus. Die neu hinzugekommenen, von den üblichen Tumortypen genau abgegrenzten Entitäten sind zum Beispiel das hereditäre Leiomyomatose-assoziierte Renalzellkarzinom, die Renalzellkarzinome der MiT-Familie mit Translokation, das Succinatdehydrogenase-Defizienz-assoziierte Nierenzellkarzinom, das tubulozystische Renalzellkarzinom und das Acquired Cystic Disease-assoziierte Renalzellkarzinom. Alle diese gut definierten Tumoren sind früher in den anderen häufigeren Formen des Nierenzellkarzinoms untergegangen und haben teilweise dazu geführt, dass der klinische Verlauf einer Tumorerkrankung nicht richtig eingeschätzt werden konnte. Die Abgrenzung von diesen, wenn auch seltenen Tumorformen führt zu einer jetzt viel präziseren Diagnostik. Das ist besonders wichtig, da einer der verlässlichsten prognostischen Faktoren die Bestimmung des Tumortyps ist.

Genetische Untersuchungen am Patienten haben eine große Bedeutung, da verschiedene Tumorarten häufig im Rahmen von Syndromen mit genetischer Grundlage auftreten. Das hereditäre Leiomyomatose-Syndrom, das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, sowie die MET-Mutation beim familiären papillären Renalzellkarzinom, sind als besonders prominente Beispiele zu erwähnen. Auch sind nach neuen Ergebnissen Mutationen des BRCA1- und BRCA2-Gens bei der Entstehung des familiären Prostatakarzinoms involviert. Durch die Entdeckung von Mutationen in diesem Gen ist es möglich, Patienten durch

aktive Überwachung vor einem aggressiven Prostatakarzinom zu bewahren.

Die Prostata-diagnostik wurde durch die Definition von seltenen Sonderformen, wie dem mikrozystischen und dem pseudohyperplastischen Karzinom erweitert. Beide Sonderformen haben klinisch kein unterschiedliches Verhalten zu herkömmlichen azinären Karzinomen. Anders ist das beim großzelligen neuroendokrinen Karzinom, das oft im Rahmen der Entwicklung eines kastrationsresistenten Tumorgeschehens auftritt. Das Prostatakarzinom hat die Eigenschaft, sich im Laufe des Krankheitsgeschehens biologisch stark zu verändern. Dieser Eigenschaft wird Rechnung getragen, indem man versucht, auch die Metastasen zu biopsieren, um über die Biologie des Tumors Auskunft zu erhalten.

Die Diagnostik des intraduktalen Karzinoms wurde im Nomenklatur-Vorschlag der WHO berücksichtigt. Die Diagnose wird zwar am Biopsat ohne begleitendes Karzinom selten gestellt. Das intraduktale Karzinom ist aber deswegen wichtig, weil es nahezu immer in Kombination mit einem weit fortgeschrittenen Karzinom hoher Aggressivität vorkommt.

Eine der wichtigsten Änderungen ist die Adaptation des Gleason-Grading-Systems mit geänderten Kriterien und die Unterteilung in „Grade Groups“ mit 5 unterschiedlichen Graden.

Genetische Veränderungen von Prostatakarzinomen wurden durch systematische genetische Analysen von Tumorgewebe ermittelt, aus denen sich neue Ansatzpunkte für therapeutische Maßnahmen ergeben werden.

Auch die urothelialen Karzinome wurden einer systematischen genetischen Analyse unterzogen. Die Ergebnisse zei-

gen, dass die individuellen Tumoren möglicherweise sehr unterschiedliche genetische Grundlagen besitzen. Der Begriff des invertierten Tumors wurde vom invertierten Papillom auf alle anderen Gruppen des Urothel-Tumors erweitert, inklusive papilläre urotheliale Neoplasien maligner Potenz, Urothelkarzinome low-grade und Urothelkarzinome high-grade. Invertiert wachsende Tumoren ohne Infiltration sollen mit dem Stadium pTa diagnostiziert werden.

Ein großer Fortschritt in der Abfassung von zytologischen Befunden aus dem Harntrakt stellt die Anwendung der Paris-Nomenklatur dar. Mit ihr wurde eine Grundlage geschaffen, mit der alle Pathologen die gleiche Sprache und die gleichen Befundkategorien anwenden und dem behandelnden Urologen erlauben, den Befund eindeutig zu interpretieren.

Im Namen aller Autoren hoffe ich, dass die Beiträge einen aktuellen Einblick geben, welche Fortschritte die Uropathologie in den letzten Jahren gemacht hat und warum molekularpathologische und immunologische Methoden aus dem täglichen diagnostischen Alltag nicht mehr wegzudenken sind.

**Univ. Prof. Dr. Martin Susani**  
Institut für Klinische Pathologie  
Med. Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
1090 Wien

**Prim. Univ. Prof. Dr. Martin Klimpfinger**  
Präsident der Österreichischen  
Gesellschaft für Pathologie  
Pathologisch-bakteriologisches  
Institut  
Kaiser-Franz-Josef-Spital/SMZ-Süd  
Kundratstraße 3  
1100 Wien

# Was gibt es Neues in der Pathologie des Renalzellkarzinoms?

A. Haitel

Das Renal- oder Nierenzellkarzinom (RCC) hat nomenklatorisch seit seiner Erstbeschreibung vor ca. 150 Jahren einen starken Wandel durchgemacht.

War zuerst lediglich das klarzellige RCC mit der Bezeichnung „Hypernephrom“ bekannt, so wurden im Laufe der Jahre weitere Typen beschrieben. Die Typisierung war anfänglich rein auf histomorphologischen Kriterien basierend – so war das papilläre RCC als Tumor mit mehr als 75% papillären Strukturen definiert. Bald wurde aber klar, dass weniger die Morphologie, als genetische Veränderungen, mit dem Überleben assoziiert sind. Auch das Therapieansprechen

scheint mit dem Tumortyp zusammenzuhängen (zumindest klarzellige vs. nichtklarzellige RCCs).

Deshalb wurde versucht, in der im Februar 2016 erschienen WHO Klassifikation diesem Trend Rechnung zu tragen und es wurde eine große Liste von Karzinomen in die neue Nomenklatur aufgenommen (Tab. 1) [1].

## Klarzelliges Nierenzellkarzinom

65-70% der Nierenzellkarzinome sind von diesem Tumortyp (Abb. 1). Diese Tumoren treten sowohl im Rahmen des von Hippel-Lindau Syndroms aber auch sporadisch auf. Die Morphologie mit den Zellen mit wasserklarem Zytoplasma ist typisch, wie auch das immunhistoche-



Univ. Prof. Dr. Andrea Haitel

misch positive Expressionsmuster für CD 10 und Carboanhydrase IX (CA9) (Abb. 2). Letztere ist Folge der HIF 1 Alpha Akkumulation, die durch die VHL-Mutation bedingt ist. Es wurden unterschiedliche VHL-Mutationen identifiziert. Zusätzlich haben über 90% dieser Tumoren aber auch einen LOH 3p [2]. In einer FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung) kann dieser Verlust nachgewiesen werden und so, auch bei schlechter differenzierten RCCs bzw. der sarkomatoiden Variante, der ursprüngliche Tumortyp zugeordnet werden.

### Tab. 1: Einteilung der Renalzellkarzinome

- Clear cell renal cell carcinoma
- Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
- Papillary renal cell carcinoma
- Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma
- Chromophobe renal carcinoma
- Collecting duct carcinoma
- Renal medullary carcinoma
- MiT family translocation renal cell carcinomas
- Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma
- Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
- Tubulocystic renal cell carcinoma
- Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma
- Clear cell papillary renal cell carcinoma
- Renal cell carcinoma, unclassified

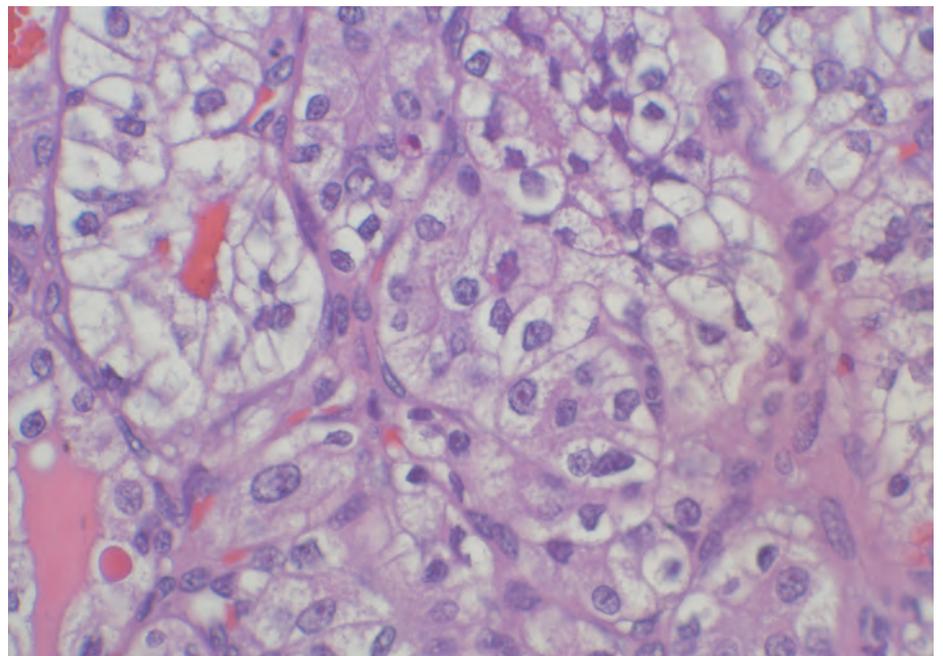


Abb. 1: Typische Histologie eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms (400x, HE)



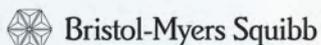
# Ihr Anspruch bei der Therapie des Nierenzellkarzinoms: Überleben verlängern & Lebensqualität verbessern.

**ENDLICH**  
**OPDIVO**<sup>®</sup>  
*(nivolumab)*



## OPDIVO<sup>®</sup> – Zugelassen in der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom<sup>\*,1</sup>

- **Signifikanter Überlebensvorteil:**  
OPDIVO<sup>®</sup> verlängert das mediane Gesamtüberleben auf über 2 Jahre<sup>#,2</sup>
- **Überlegenes Ansprechen:**  
5 x mehr Patienten sprechen auf eine Therapie mit OPDIVO<sup>®</sup> an<sup>#,2</sup>
- **Zurück zum geregelten Alltag:**  
OPDIVO<sup>®</sup> bietet bessere Symptomkontrolle –  
gesteigerte Lebensqualität vs. Everolimus<sup>#,1,2</sup>



Bristol-Myers Squibb

<sup>\*</sup> OPDIVO<sup>®</sup> ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. <sup>#</sup> Vs. Everolimus.  
<sup>1</sup> Lebensqualität als Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome gemessen anhand des FKSI-DR5-Fragebogens. Die Daten zur Lebensqualität sollten im Kontext des offenen Studiendesigns interpretiert werden.  
<sup>1</sup> OPDIVO<sup>®</sup>-Fachinformation, aktueller Stand. <sup>2</sup> Motzer RJ et al. N Engl J Med, 2015; 373: 1803-13.

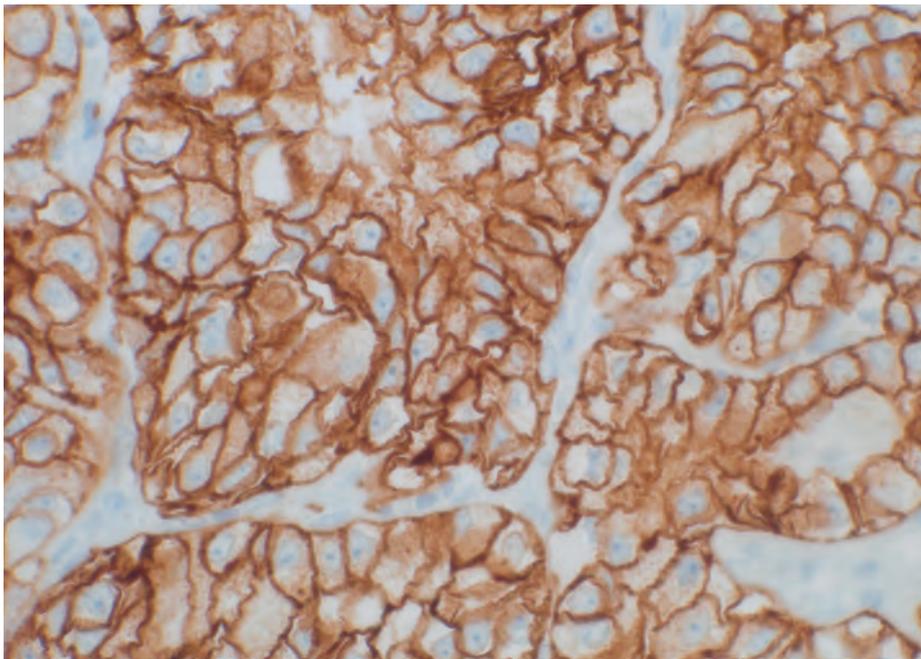


Abb. 2: Immunhistochemisches Färbemuster von Carboanhydrase IX im klarzelligen Nierenzellkarzinom

Eine Sonderform des klarzelligen RCC ist die multiokulär zystische Neoplasie niedriger maligner Potenz. Dieser Tumor hat ebenfalls in einem sehr hohen Prozentsatz LOH 3p und VHL Mutation. Diese Tumoren haben aber einen zytologischen Grad 1 (G1). Bisher gibt es keine Beschreibung, dass solch ein Tumor jemals metastasiert hätte. Er könnte möglicherweise als gutartige bzw. Vorläuferläsion des klarzelligen RCC angesehen werden.

### Papilläres Nierenzellkarzinom

Dieses Karzinom liegt in 2 Formen vor – Typ 1, welcher sehr häufig multipel und auch oft bilateral vorkommt und häufig mit papillären Nierenrindenadenomen auftritt, und – Typ 2, welcher mit einem höheren Grading vergesellschaftet ist und üblicherweise solitär vorliegt.

Polysomie 7 und 17 sowie der Verlust des Y-Chromosoms sind charakteristisch für diesen Tumortyp.

Interessant ist auch, dass nicht nur alle familiären papillären RCC sondern auch 13% der sporadischen papillären RCCs eine MET-Mutation aufweisen.

### Klarzellig (tubulo) papilläres Renalzellkarzinom

Dieser Tumor ist einer der neuen Entitäten in der rezenten WHO-Klassifi-

kation. Erstbeschrieben in einer „Endstage-Kidney“, weiß man heute, dass dieser Tumortyp auch sporadisch vorkommt. Die Tumorzellen haben ebenfalls wasserklares Zytoplasma, arrangieren sich tubulär und papillär und zeigen zusätzlich zur CK7 Positivität, eine CD10 und CA9 Positivität. Auch zytogenetisch unterscheidet sich dieser Tumortyp von den zuvor beschriebenen, da weder ein LOH3p noch eine Polysomie 7 und/oder 17 in diesen Tumoren gefunden werden kann.

Biologisch scheinen diese Tumoren harmlos zu sein, da bis jetzt keine eindeutigen Metastasen dieses Tumortyps beschrieben wurden.

### Acquired Cystic Disease assoziiertes Karzinom

Auch dieses neu in die WHO-Klassifikation aufgenommene Karzinom ist in „Endstage-kidneys“ beschrieben. Oft kommt es auch bilateral vor. Die Morphologie und das immunhistochemische Profil sind nicht eindeutig, auch das genetische Profil variiert, wobei hier eine Polysomie 7 und 17, wie bei den papillären Karzinomen, vorkommt. Der Zugewinn von Chromosom 3 und Y unterscheidet sie von papillären Karzinomen. Durch die schwächere Anfärbbarkeit für Cytokeratin 7 besteht bereits immunhistochemisch ein Hinweis auf diesen Tumortyp. Wenngleich auch diese Tumoren mit einer guten Prognose verge-

sellschaftet sind, kommen doch immer wieder Metastasen vor.

### Hereditäres Leiomyomatose assoziiertes Nierenzellkarzinom

Dieser Tumortyp ist äußerst selten. Genetisch basierend auf einer Keimbahnmutation des FH-Gens, welches für die Fumarathydratase codiert, handelt es sich um einen Tumor mit papillärem Wachstumsmuster, der früher dem papillären Typ 2 RCC zugeordnet wurde. Der Gendefekt führt zu einer HIF1Alpha-Akkumulation. Dieser Tumor ist äußerst aggressiv.

### Translokationskarzinome der MiT-Familie

In der neuen WHO-Klassifikation wurden die Translokationskarzinome der MITf zu einer Gruppe zusammengefasst und somit stellen die Translokationskarzinome TFE3 und TFEB zwei Subgruppen dar.

Bei ersterer kommt es zu einer Translokation des kurzen Armes des Chromosoms X (p11.2) auf ein anderes Chromosom, wobei hier viele Chromosomen in Fragen kommen bzw. beschrieben sind. Die häufigsten Translokationen sind jedoch die auf Chromosom 17 (ASPL – dieselbe Genfusion wie für das Alveolar Soft Part Sarkom) und Chromosom 1.

Im Gegensatz dazu führt die Translokation t(6;11) zu einer Fusion von TFEB mit MALAT1.

Was die Prognose anlangt, ist diese vergleichbar mit der klarzelliger RCC, jedoch scheinen manche Translokationen mit zum Teil noch aggressiverem Verhalten vergesellschaftet zu sein.

### Chromophobes Nierenzellkarzinom

Dieser Tumor, mit hervorragender Prognose, liegt ebenfalls in 2 Formen vor – die hellzellige und die eosinophile Variante. Zytogenetisch sind hier die Verluste der Chromosomen 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 und Y charakteristisch, wobei der Verlust von Chromosom 1 und Y ja auch beim Onkozytom beschrieben ist, Verluste der anderen Chromosomen sprechen jedoch für die Diagnose eines chromophoben Karzinoms.

## Seltene Karzinome der Niere

Sehr seltene äußerst aggressive Tumoren sind das Duct-Bellinikarzinom und das, immer mit Sichelzellanämie vergesellschaftete, medulläre Karzinom. Neu in die Nomenklatur aufgenommen wurde das Succinatdehydrogenase-Defizienz assoziierte Karzinom. Es basiert auf einer Keimbahnmutation des SDH Gens. Diese Patienten haben häufig eine Vorgeschichte oder Familienanamnese mit Paragangliomen bzw. gastrointestinalen Stromatumoren.

Ein ebenfalls seltener Tumor ist das tubulocystische RCC. Dieser Tumor wurde ursprünglich als low-grade Duct-Bellini-Karzinom beschrieben. Er hat eine äußerst gute Prognose, obwohl immer wieder eine Metastasierung beschrieben wurde. In älteren Publikationen wurden zu einem gewissen Prozentsatz auch Polysomien der Chromosomen 7 und 17 beschreiben, weshalb eine Überschneidung mit dem papillären RCC immer wieder diskutiert wurde. Kürzlich konnte eine sehr gute Studie an eindeutig definierten Karzinomen zeigen, dass diese Tumoren keine Polysomie 7/17 haben und somit einer eigenständigen Entität mit ausgezeichneter Prognose entsprechen [3].

## Grading

In der neuen WHO-Klassifikation wird auch das ISUP-Gradingssystem empfohlen. Dieses beseitigt die diagnostischen Unklarheiten des bis dahin gültigen Fuhrmangradingystems (Tab. 2). Wurden beim Fuhrmangrading mehrere Parameter wie Kerngröße, Kernchromatin und Nukleolen herangezogen, ohne zu bewerten, welcher dieser Parameter bei unterschiedlicher Ausprägung zur endgültigen Graduierung herangezogen werden soll, so wurde durch die Beschränkung auf die Nukleolengröße eine

**Tabelle 2: Vergleich**

### Gradingssystem nach Fuhrman

Grad	Kerngröße	Kernform	Chromatin	Nukleolen
1	<10µm	rund	dicht	unauffällig
2	15µm	rund	fein granulär	klein, nicht in der 100fachen Vergrößerung sichtbar
3	20µm	rund/oval	grob granulär	prominent
4	>20µ	pleomorph, multilobiert	offen und hyperchromatisch	Makronukleolen

### ISUP Gradingssystem

#### Grad

1	Nukleolen unauffällig oder fehlend
2	Nukleolen klein, nur bei 400 facher, nicht aber bei 100 facher Vergrößerung erkennbar
3	Prominente Nukleolen, bereits in der 100 fachen Vergrößerung erkennbar
4	Tumorriesenzellen, offensichtliche Kernpolymorphie

höhere Interobserverübereinstimmung und so auch eine bessere prognostische Aussagekraft erwirkt. Bei diesem Gradingssystem wurde aber nochmals festgehalten, dass ein Grading nur für klarzellige und papilläre RCCs aussagekräftig ist, da biologisch harmlose Tumoren (wie z.B. das chromophobe Karzinom) oft große Nukleolen (aber auch Kerne) zeigen können, biologisch aber harmlos sind. Im Gegensatz dazu können Translokationskarzinome oder Duct-Bellini-Karzinome Kerne mit nur kleinsten Nukleolen aufweisen und innerhalb kürzester Zeit letal verlaufen.

#### Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Andrea Häitel  
 Institut für Klinische Pathologie  
 Med. Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18-20  
 1090 Wien

#### Literatur:

- [1] WHO Classification, tumors of the Urinary System and Male genital Organs, Moch H., et al, Lyon, 2016
- [2] Cancer Genome Atlas Research Network. (2013). Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*, 499(7456), 43-49.
- [3] Thu Tran,1 Carol L Jones,2 Sean R Williamson,3 John N Eble,1 David J Grignon,1 Shaobo Zhang,1 Mingsheng Wang,1 Lee Ann Baldrige,1 Lisha Wang,4 Rodolfo Montironi,5 Marina Scarpelli,5 Puay-Hoon Tan,6 Novae B Simper,1 Eva Comperat7 & Liang Cheng1,8; Tubulocystic renal cell carcinoma is an entity that is immunohistochemically and genetically distinct from papillary renal cell carcinoma. *Histopathology*, 2016, 68, 850-857.

# Pathologische Diagnostik beim Urothelkarzinom

M. Susani, A. Haitel

Die biologischen Eigenschaften des Urothelkarzinoms sind charakterisiert durch multizentrisches, synchrones und mehrzeitliches metachrones rekurrendes Wachstum. Die Tumoren kommen in verschiedenen Graden der Aggressivität vor. Als Ursache für dieses biologische Verhalten kommt einerseits eine Feldkanzerisierung des gesamten Harntraktes auf Basis der zugrunde liegenden genetischen Alterationen in Frage. Daraus resultiert die Entwicklung oligoklonaler Tumoren. Andererseits entstehen monoclonale Tumoren durch Aussäen der Tumorzellen und neuerliches Anwachsen an anderen Stellen.

Die 2016 WHO-Nomenklatur ist ähnlich jener der 1989 von der ISUP / WHO vorgeschlagenen. Man unterscheidet papilläre urotheliale Tumoren niedriger maligner Potenz, low-grade Karzinome und high-grade Karzinome. Die Klassifikation der Urothelkarzinome der WHO unterscheidet strikt zwischen einem invasiven und einem nicht invasiven Karzinom. Demnach sind alle nicht invasiven Karzinome Vorläuferläsionen. Dazu zählen die papillären Karzinome des Stadiums pTa und das Carcinoma in situ. Weitere nicht invasive Urothelveränderungen sind die urotheliale Hyperplasie, die urotheliale Dysplasie, das urotheliale Papillom und invertierte Papillome, sowie alle papillären Karzinome mit invertiertem Wachstumsmuster ohne Invasion. In der WHO-Publikation 2016 [1] wird besonders darauf hingewiesen, dass Urothelkarzinome aller Gradstufen in invertierter Form vorkommen können. Das bedeutet, der Tumor breitet sich in die Lamina propria aus, aber die Tumorzellen wachsen nicht invasiv in das Bindegewebe ein. Diese Form der Tumoren ist bei Urothelkarzinomen high-grade selten. Sie sollte aber unbedingt erkannt werden, da sie bei nicht vorliegender Invasion als Stadium pTa klassifiziert werden muss.

Die einzelnen nicht invasiven Urothelveränderungen unterscheiden sich bezüglich Rekurrenz, Progression des Tumorgrades, Progression des Tumorstadiums und des Überlebens. Eine papilläre urotheliale Neoplasie niedriger maligner Potenz rekurreiert in 25%, zeigt in 11% eine Progression des Tumorgrades und in 0-4% eine Stadiumprogression, das Überleben liegt bei 95-100%. Das nicht invasive Urothelkarzinom high-grade-Stadium pTa neigt zu einer Rekurrenz in 75%, zeigt eine Progression des Tumorstadiums in 27% und hat eine Wahrscheinlichkeit für das Überleben von 70-90%. Aus diesem unterschiedlichen biologischen Verhalten der einzelnen Veränderungen leitet sich die Notwendigkeit ab, diese exakt zu diagnostizieren. Das Carcinoma in situ als flache Läsion in der Harnblase ist, wegen der 50%igen Chance innerhalb der nächsten 5 Jahre in ein invasives Karzinom überzugehen, eine sehr wichtige Diagnose. Die einzelnen morphologisch unterschiedlichen Arten des Carcinoma in situ haben keinen unterschiedlichen Verlauf und keine unterschiedliche Klinik. Die Unterscheidung ist lediglich für den Pathologen wichtig, um die Diagnose richtig zu stellen. Die Diagnose wird prinzipiell mikroskopisch gestellt, in fraglichen Fällen kann eine Immunhistochemie mit Antikörpern gegen Keratin 20, Ki67 p53 und CD44 hilfreich sein. Wichtig ist es, das Carcinoma in situ auch neben einem nicht invasiven papillären Tumor zu erkennen und im Befund zu berichten. Kriterien der Tumordinvasion sind ein Eindringen von Einzelzellen, fingerförmige Ausbreitung von Tumorzellen, die Anordnung in unregelmäßigen Tumorzell-Nestern und ein Anschwellen der Zellen an der Invasionsfront mit Zunahme des Zellvolumens.

Neben dem normalen Urothelkarzinom gibt es verschiedene Varianten. Uro-



Univ. Prof. Dr. Martin Susani

theliale Karzinome mit plattenepithelialer Differenzierung sowie glandulärer Differenzierung unterscheiden sich in Verlauf und Prognose nicht von rein urothelial differenzierten Karzinomen. Sonderformen, die eine andere Therapie erfordern, sind das lymphoepitheliomartige Karzinom, das kleinzellige Karzinom und die sarkomatoiden Karzinome. Zu den Sonderformen mit schlechter Prognose zählen das mikropapilläre Karzinom und die plasmazytoide Variante. Andere Sonderformen sind diagnostisch herausfordernd und dürfen nicht unterdiagnostiziert werden. Zu diesen zählt der „nested type“ des Urothelkarzinoms, das mikrozystische, das tubuläre und das klarzellige Karzinom (vom Typ des Müllergangepithels).

Der wichtigste prognostische Parameter des Urothelkarzinoms ist das Staging. Um die Invasion und das Staging am transurethral gewonnen Operationspräparat exakt beurteilen zu können wird empfohlen, das Material vollständig in bis zu 6 Einbettkassetten und darüber hinaus in zumindest 8-10 Kassetten zu untersuchen. Bei unklarer Diagnose oder unklarem Staging muss man das gesamte Material histologisch einbetten. Die einzelnen Blöcke sollten immer in einer kleinen Stufenserie untersucht werden. Die Stadieneinteilung wird nach dem TNM-System vorgenommen. Die jetzt gültige Version stammt aus dem Jahr 2009. Man unterscheidet ein Stadium pT1 mit Invasion der Lamina propria, ein Stadium pT2a mit Invasion der inneren Schichten mit der Muscularis propria, pT2b mit Invasion der äußeren Schichten

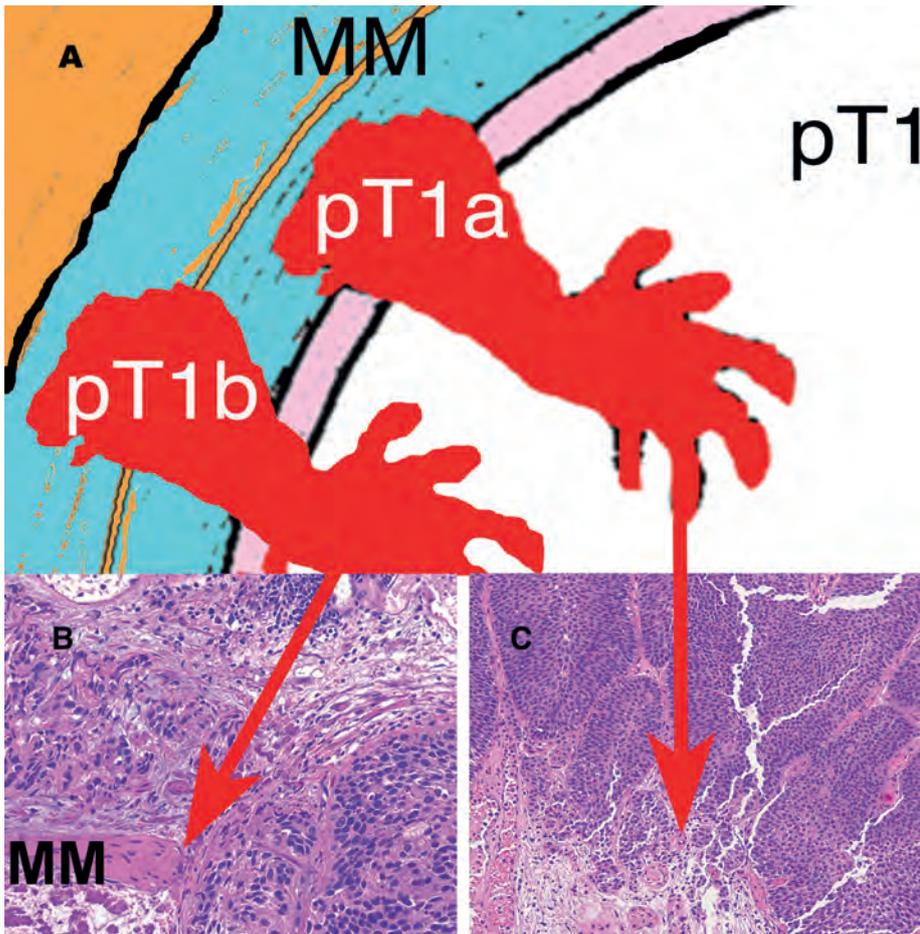


Abb. 1: Unterteilung des Stadiums pT1 in pT1a und pT1b: A – Schema pT1a innerhalb der Muscularis mucosae (MM) = innere Hälfte der Lamina propria, dazu die Histologie –C. pT1b Infiltration in die tiefe Lamina propria = unterhalb der muscularis mucosae – dazu die Histologie –B.

der Muscularis propria und pT3 mit Einwachsen in das perivesikale Fettgewebe. Einwachsen in andere Organe oder die Beckenwand wird als Stadium pT4 bezeichnet. Für die nächste TNM-Version wird erwartet, dass das Stadium pT1 in pT1a und pT1b unterteilt wird. Diese Unterteilung wird heute schon von vielen Pathologen getroffen. Wichtig ist zu unterscheiden, ob die Invasion fokal oder breitflächig von staten geht, ob nur das oberflächliche Tumorstroma eines papillären Karzinoms betroffen ist oder auch die Lamina propria. Allgemein gültige Kriterien für die Unterscheidung zwischen pT1b und pT1a sind noch nicht abgestimmt. Manche schlagen vor, die Invasionstiefe zu messen. Wir bevorzugen eine Klassifikation nach Infiltration in die innere Hälfte der Lamina propria (pT1a) und in die äußere Hälfte der Lamina propria (pT1b), eventuell unter zur Hilfenahme der Muscularis mucosae, so sie vorhanden ist (Abb. 1). Laut Ergebnissen älterer Literatur besteht bei einem Stadium pT1a eine Wahrscheinlichkeit für Progression von 36% ge-

genüber dem Stadium pT1b mit einer Wahrscheinlichkeit von 58%. Aus eigenen Erfahrungen kann man eine Unterscheidung zwischen Stadium pT1a und pT1b in über 90% der transurethralen Resektionen treffen [2]. Wichtig ist hervorzuheben, dass bei einer transurethralen Resektion als maximales Tumorstadium ein pT2a diagnostiziert werden kann.

Die wichtigsten Fragen, die vom Pathologen zu beantworten sind: Liegt ein neoplastischer Prozess vor, ist er papillär, flach oder invertiert? Besteht ein Tumor high-grade oder low-grade? Ist der Tumor invasiv oder nicht invasiv und welches Stadium liegt vor? Dazu ist es notwendig zu erwähnen, wie tief die transurethrale Resektion reicht, liegt Gewebe der Muscularis propria im Resektat vor oder nicht. Andere wesentliche Befunde sind das Vorliegen einer vaskulären oder lymphatischen Invasion oder eines Carcinoma in situ am Rande des Tumors.

Das endgültige Staging und Grading

wird im Falle einer Zystektomie am Zystektomiepräparat durchgeführt.

In Zukunft wird eine genetische Analyse des Tumors von Bedeutung sein, da zunehmend unterschiedliche individualisierte Therapien gegen den Harnblasenkrebs eingeschlagen werden. Die genetischen Alterationen im Urothelkarzinom sind mannigfaltig mit Gen-Amplifikationen von PPARG, E2F3, EGFR, CCND1 und MDM2, oder Gen-Verlusten zum Beispiel von CDKN2A und RB1. Häufige Mutationen betreffen TP53, FGFR3, PIK3CA, TSC1, RB1 und HRAS. Mittels Kombination von RNA- und DNA-Sequenzierung und unter Einbeziehung von epigenetischen Daten konnten 32 Gene mit statistisch signifikanter Häufigkeit als alteriert gefunden werden. Diese Gene sind involviert in die Zell-Zyklus-Regulation, in die Chromatin-Regulation und in Kinase-Signal-Pathways. Mit genetischen und molekulopathologischen Methoden ist es möglich, potentiell therapeutische Targets zu identifizieren, die am häufigsten den PI3K/AKT/mTOR oder den RTK/MAP Pathway betreffen [3].

Die Austestung der Tumoren bezüglich ihres immunologischen Umfeldes, zur Vorhersage eines Ansprechens auf die Immuntherapie ist bereits mit mehreren Verfahren in der Gegenwart angekommen. Neben der Testung auf PD-L1, PD1 werden noch andere immunologische „check point“ Proteine Bedeutung erlangen [4].

**Korrespondenzadresse:**

Univ. Prof. Dr. Martin Susani  
 Institut für Klinische Pathologie  
 Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18-20  
 1090 Wien

**Literatur:**

[1] WHO Classification of Tumours of the Urinary System and the Male Genital Organs. Ed.: Moch, H., Humphrey, A. P., Ulbricht, T. M., Reuter V.E., IARC, Lyon 2016  
 [2] The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. Holmäng S1, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. J Urol. 1997 Mar;157(3):800-  
 [3] Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network. Nature. 2014 Mar 20;507(7492): 315-22  
 [4] Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Sharma P1, Callahan MK2, Bono P3, Kim J4, Spiliopoulou P5, Calvo E6, Pillai RN7, Ott PA8, de Braud F9, Morse M10, Le DT11, Jaeger D12, Chan E13, Harbison C14, Lin CS15, Tschaika M16, Azrilevich A16, Rosenberg JE2. Lancet Oncol. 2016 Oct 7. [Epub ahead of print]

# Die 2016 WHO-Klassifikation der Prostatakarzinome

M. Susani, P. Mazal

Im Laufe von 11 Jahren hat es einen beträchtlichen Zuwachs an neuen Erkenntnissen über das Prostatakarzinom gegeben, ein Teil davon spiegelt sich in der neuen WHO-Nomenklatur wider [1].

Als neue Entität wurde das intraduktale Karzinom aufgenommen. Die Beschreibung des intraduktalen Karzinoms reicht bis zum Jahre 1985 zurück. Der Begriff wurde unterschiedlich verwendet, um die intraduktale Ausbreitung oder das in situ Wachstum eines azinären oder duktales Karzinoms zu beschreiben. Die aktuelle Definition lautet: Das intraduktale Karzinom der Prostata ist eine intraazinäre oder intraduktale neoplastische epitheliale Proliferation, die das morphologische Aussehen einer hoch malignen intraepithelialen Neoplasie hat, aber viel größere architektonische und zytologische Atypien als eine high-grade PIN aufweist. Das intraduktale Karzinom tritt typischerweise in Kombination mit einem hoch malignen Prostatakarzinom eines hohen Stadiums auf.

Das intraduktale Karzinom wird als spätes Ereignis in der Entwicklung des Prostatakarzinoms angesehen. Das hoch aggressive Prostatakarzinom breitet sich innerhalb von Gängen oder Azini aus. In nur in 10% der Fälle findet man das intraduktale Karzinom ohne begleitendes invasives Karzinom. Ein intraduktales Karzinom ohne begleitendes invasives Karzinom ist in Nadelbiopsien nur in 0,1-0,3% zu finden. Auch ist diese Form der Tumorausbreitung bei manifesten, invasiven Karzinomen nur in 2,8% zu finden. Die Unterscheidung eines intraduktalen Karzinoms von einer high-grade PIN ist wichtig, da das intraduktale Karzinom in der Prostataektomie mit einem invasiven Karzinom mit einem Gleason-Score von durchschnittlich 8 und einem Stadium von pT3 einhergeht. Das intraduktale Karzinom wird keinem Gleason-Grading

unterzogen [2,3].

Varianten des azinären Adenokarzinoms der Prostata sind die atrophe Form, die pseudohyperplastische Form, das „foamy cell“-Karzinom, das mikrozystische Adenokarzinom. Varianten mit besonders schlechter Prognose sind das siegelringzellartige Karzinom die sarkomatoide Variante, und das polymorphe Riesenzell-Adenokarzinom. Diese Varianten sind schon seit längerer Zeit bekannt, neu aufgenommen in die WHO-Klassifikation wurden das mikrozystische Adenokarzinom und das polymorphe Riesenzell-Adenokarzinom.

Das mikrozystische Adenokarzinom ist schwierig zu erkennen und kann mit benignen Drüsenproliferationen verwechselt werden. Die mikrozystischen Drüsen sind 10mal größer als jene bei einem normalen Prostatakarzinom mit englumigen Drüsen  $\alpha$ -Methylacyl-CoA-Racemase wird in den meisten Fällen exprimiert und Basalzellen fehlen. Der übliche Gleason-Grade (pattern) ist 3.

Das polymorphe Riesenzell-Adenokarzinom ist eine sehr seltene Variante. Es ist gekennzeichnet durch bizarre anaplastische Zellen mit ganz unregelmäßigen Zellkernen. In manchen Fällen findet sich bei dieser Art des Tumors in der Anamnese des Patienten eine Strahlen- oder Hormontherapie. Der Verlauf dieser Tumorart ist hoch aggressiv.

Zusätzlich zum klassischen, kleinzelligen – neuroendokrinen Karzinom wurde auch die großzellige – neuroendokrine Karzinomvariante in die Nomenklatur aufgenommen. Sie ist deshalb von Bedeutung, da sie oft nach Hormonenzugstherapie eines Adenokarzinoms auftritt. Die Histologie ist identisch mit jener in anderen Organen, wie zum Beispiel in der Lunge. Die Prognose ist sehr schlecht.



Univ. Prof. Dr. Martin Susani

## Gleason-Grading

Die WHO hat die Vorschläge einer Konsensuskonferenz von 2014 in ihr Buch aufgenommen. Es wird jetzt eindeutig festgehalten, dass die Gleason-Grade 1 und 2 (pattern) nicht mehr vergeben werden. Aus der Gleason-Grade (pattern) Gruppe 3 wurden sämtliche cribriformen Strukturen eliminiert und dem Gleason-Grade 4 (pattern) zugeordnet. Auch die glomeruloiden Epithelproliferationen im Lumen von Drüsen sind nun dem Gleason-Grade 4 zuzuordnen. Alle schlecht ausgeformten und konfluierenden Drüsenmuster sind dem Gleason-Grade 4 zuzuordnen. Die Gleason-Grade (pattern) Gruppe 5 hat sich nicht verändert. Sie besteht aus soliden Zellnestern bzw. Zellsträngen bzw. einzelligen Zellen. Das Auftreten von Tumornekrosen innerhalb von Tumorformationen ist ebenfalls als pattern 5 zu werten. In 91% der Fälle findet man ein Gleason pattern 5 mit einem Gleason pattern 4 kombiniert. In nur etwa 9% der Fälle besteht ein Gleason pattern 3 in Kombination mit soliden Gleason pattern 5 Anteilen. Bei dieser seltenen Kombination verhält sich der Krankheitsverlauf mit Gleason-Score 8, (3+5) ähnlich dem Gleason-Score 8 (4+4), während sich der Gleason-Score 8 (5+3), ähnlich zu dem Verlauf der Patienten mit Gleason-Score 9 verhält.

Da die Gleason-Scores 2 bis 4 nicht mehr vergeben werden, wurde das Gleason-Scoring neu gruppiert. Im Englischen verwendet man die Bezeichnung „grade group“, auf Deutsch wird dieses Gra-

# MORE TIME MATTERS<sup>1-3</sup>

ERREICHEN SIE MEHR DURCH EINEN  
FRÜHEN EINSATZ VON ZYTIGA<sup>®1-3\*\*</sup>

SEE THE  
DIFFERENCE



In einer Post-hoc Analyse der COU-AA 302 konnte für mCRPC-Patienten mit weniger aggressiver Erkrankung (PSA < 80ng/ml, BPI-SF 0-1, Gleason-Score < 8) gezeigt werden<sup>3</sup>

**+11,8<sup>3</sup>**

MONATE

medianer  
Lebenszeitgewinn<sup>1</sup>

**53,6<sup>3</sup>**

MONATE

mediane  
Gesamtüberlebenszeit

 **Zytiga<sup>®</sup>**  
Zeit ist Leben<sup>\*</sup>

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

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Fachkurzinformation siehe Seite 38

Janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

## Hauptthema: Uropathologie

dingsystems oft als ISUP-Grading bezeichnet. Weitere Synonyme sind Gleason-Score Subgrading. Dieses Gleason-Score Subgrading (ISUP-Grading) unterscheidet 5 Gruppen:

Grade-Group 1: Gleason-Score > 6

Grade-Group 2: Gleason-Score 7 (3+4)

Grade-Group 3: Gleason-Score 7 (4+3)

Grade-Group 4: Gleason-Score 8 (4+4),  
8 (3+5), 8 (5+3)

Grade-Group 5: Gleason-Score 9-10

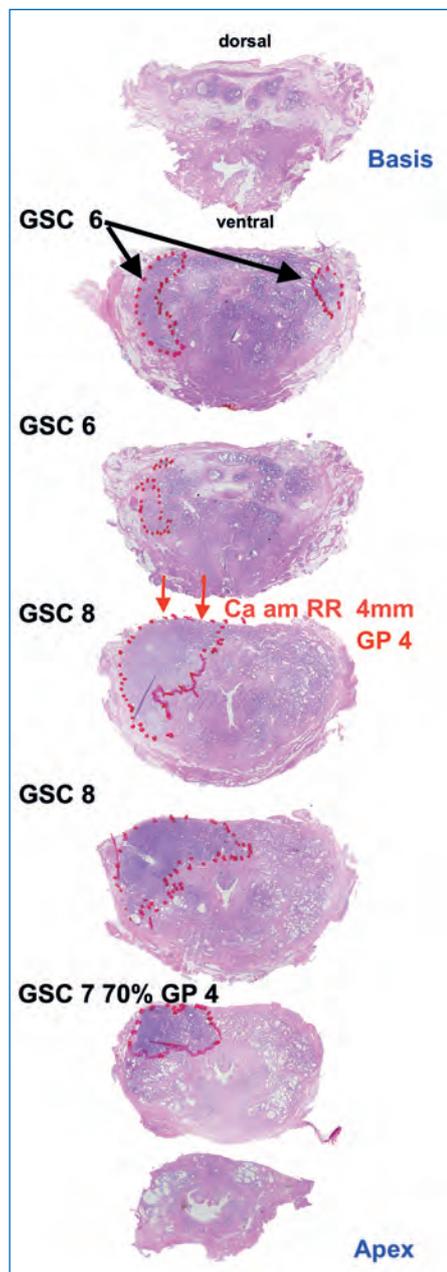


Abb. 1: Grafische Darstellung eines Prostataktomie-Präparates. GSC = Gleason score, RR = Resektionsrand, GP = Gleason pattern (Grad). Die Prozent-Angabe bezeichnet den Anteil des höchsten Gleason patterns am Gleason score.

Diese Unterscheidung gibt für alle Gruppen einen statistisch unterschiedlichen Krankheitsverlauf wider. Das ISUP-Grading muss zusätzlich zum herkömmlichen Gleason-Grading im Befund genannt werden. In Fällen mit einem Gleason pattern 4 von 95% wird ein höher differenzierter Anteil von 5% oder weniger nicht ins Grading aufgenommen. Umgekehrt müssen 5 oder weniger % eines höheren Gleason patterns in das Scoring aufgenommen werden.

## Der Biopsiebefund

Biopsien sollen nach Lokalisation getrennt und mit der Lokalisation bezeichnet an das Labor übersandt werden. Die Länge der Zylinder jeder Lokalisation muss im makroskopischen Befund wiedergegeben werden. Histologisch wird jede Lokalisation einzeln mit Gleason-Score und Angabe des ISUP-Grading's (Sub-grading, Grade group) befundet. Bei Vorliegen eines Gleason-Scores, der aus zwei verschiedenen Graden zusammengesetzt ist, muss der Prozentsatz des Tumoranteiles mit höherem Gleason pattern angegeben werden. Die Längsausdehnung des Karzinoms muss entweder in Prozentangaben (bezogen auf die Länge des Zylinders) oder in Millimeter festgehalten werden. Eine zusammenfassende Diagnose aller Lokalisationen ist optional mit Angabe der Anzahl positiver Lokalisationen. Die Lokalisation mit dem höchsten Gleason-Score ist anzugeben mit dem Hinweis, dass die einzelnen Gleason-Scores aus den Einzeldiagnosen zu entnehmen sind. In den Diagnosen der einzelnen Lokalisationen muss das eventuelle Vorhandensein einer Fettgewebsinfiltration oder Samenblaseninfiltration festgehalten werden, ebenso das Vorliegen einer perineuralen Invasion.

Plattenepithelkarzinome, adenosquämöse Karzinome, urotheliale Karzinome, neuroendokrine Karzinome und Basalzellkarzinome werden nicht nach Gleason graduiert.

## Radikale Prostatektomie

Der Befund hat den Karzinomtyp unter Berücksichtigung eventueller Sonderformen zu beinhalten. Es sollte die häufigste und die zweithäufigste Architektur angegeben werden: der primäre, der sekundäre und – so vorhanden – tertiäre Gleason-Grad mit %-Angabe der Verteilung der jeweiligen Gleason-Grades. Daraus folgend ergibt sich der Gleason-Score und das Gleason-Score-Sub-Grading (Grad-Group, ISUP-Grading).

Die Verteilung des Karzinoms in der Prostata, ob einseitig oder beidseitig, ist anzugeben. Weiters, ob der Tumor multizentrisch oder unizentrisch ist. Da in Österreich die meisten Pathologien die Prostata vollständig aufarbeiten, ist es möglich, die genaue Tumor-Lokalisation zu dokumentieren. Der Durchmesser des größten Tumorherdes ist von klinisch-prognostischer Bedeutung. Für das Staging ist es notwendig zu erwähnen, ob eine extraprostatiche Ausdehnung vorliegt, diese ist zu lokalisieren. Manche Befunder geben auch noch die Tiefe der Infiltration ins Fettgewebe an. Das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer Samenblaseninvasion ist im Befund zu dokumentieren und ob Lymph- oder Blutgefäßeinbrüche vorhanden sind. Eine perineurale Invasion sollte in intraprostatic und extraprostatic unterschieden werden. Bei multizentrischem Tumor ist festzuhalten, ob ein Indextumor zu definieren ist und weshalb er als Indextumor klassifiziert wird. Der chirurgische Resektionsrand sollte als tumorfrei oder tumorbefallen beschrieben werden. Bei positivem chirurgischem Resektionsrand ist die genaue Lokalisation anzugeben, das Gleason pattern am Resektionsrand und die Längsausdehnung in Millimetern. Auffälligkeiten im Prostatagewebe abseits vom Tumor, wie eine ausgeprägte Hyperplasie, Basalzellhyperplasie, high-grade PIN, intraduktales Karzinom oder eine eventuelle Entzündung sollten genannt werden.

Das Tumorstadium sollte nach dem TNM-System in pT2 pT3a, pT3b und pT4 angegeben werden. Die in der TNM-Empfehlung erwähnte Subklassifizierung des Stadiums pT2a, b, c hat sich als nicht sinnvoll erwiesen. Auf diese kann verzichtet werden (Abb.1).

Als prognostisch aussagekräftig gilt der größte Durchmesser des Tumors innerhalb von eventuell nachweisbaren Lymphknotenmetastasen.

Die oben angeführten Informationen aus dem Prostatektomiepräparat sollten die optimale Entscheidung für das postoperative Vorgehen ermöglichen, um eventuelle adjuvante Therapien zu unterlassen oder einzuleiten.

## Molekulare Pathologie der Prostata

Die genetischen Veränderungen beim Prostatakarzinom wurden anhand von 330 primären Prostatakarzinomen er-

stellt [6]. In 74% fanden sich insgesamt 7 Subtypen. Spezifischen Genfusionen (ERG, ETV1/4 und FLI1), Mutationen an SPOP, FOXA1 und ITH1 wurden gefunden. Epigenetische Befunde zeigen eine beträchtliche Variation bezüglich der Methylierung. Die Androgenrezeptor-Aktivität ist in den einzelnen Subtypen sehr unterschiedlich, am höchsten bei Mutationen des SPOP und des FOXA1 Gens. In 25% der Fälle finden sich Hinweise auf eine Aktivierung des PI3K und des MAPK Signalweges.

Biochemisch konnten verschiedene Splice-Varianten des Androgenrezeptors (AR-V7, AR-V9) identifiziert werden, die für eine nicht androgen-spezifische Aktivierung des Androgenrezeptors verantwortlich sind. Die Expression von CYP 17 in Tumorzellen stellt einen Hinweis

auf eine autonome Androgenproduktion in den Tumorzellen dar [6].

All diese Ergebnisse sind mögliche therapeutische Angriffspunkte gegen das Prostatakarzinom und sind besonders im metastasierten Stadium der Erkrankung von großer Wichtigkeit, da sie in Zukunft für eine individualisierte Therapie des Tumors von Bedeutung sein könnten.

### Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Martin Susani  
Institut für Klinische Pathologie  
Med. Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
1090 Wien  
martin.susani@meduniwien.ac.at

### Literatur

[1] WHO Classification of Tumours of the Urinary System and the Male Genital Organs. Ed.: Moch, H.,

Humphrey, A. P., Ulbricht, T. M., Reuter V.E., IARC, Lyon 2016

[2] Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. Robinson BD, Epstein JI. J Urol. 2010 Oct;184(4):1328-33

[3] Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. Guo CC, Epstein JI. Mod Pathol. 2006 Dec;19(12):1528-35.

[4] The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. Am J Surg Pathol. 2016 Feb;40(2):244-52.

[5] Prostate Cancer Grading: A Decade After the 2005 Modified Gleason Grading System. Kryvenko ON, Epstein JI. Arch Pathol Lab Med. 2016 Oct;140(10):1140-52

[6] The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. Cancer Genome Atlas Research Network. Cell. 2015 Nov 5;163(4):1011-25

Fachkurzinformation zu Seite 3

**BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** **Urivesc 60 mg Retardkapseln.** **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede retardierte Hartkapsel enthält 60 mg Triprospiumchlorid. **Sonstige Bestandteile:** **Kapselinhalt:** Saccharose, Maisstärke, Methylacrylat-Methylmethacrylat-Methacrylsäure-Copolymer, Natriumdodecylsulfat, Ammoniumhydroxid, mittelkettige Triglyceride, Ölsäure, Ethylcellulose, Titandioxid (E 171), Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80, Triethylcitrat, Talkum; **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172); **Druckertinte:** Schellack (20% verestert), Eisenoxid schwarz (E 172), Propylenglycol. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Zur symptomatischen Behandlung der Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und Harndrang bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase. **GEGENANZEIGEN:** Triprospiumchlorid ist kontraindiziert bei Patienten mit Harnretention, schweren gastro-intestinalen Störungen (einschließlich toxischem Megacolon), Myasthenia gravis, Engwinkelglaukom und Tachyarrhythmien. Triprospiumchlorid ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Urologisches Spasmolytikum; ATC-Code: G04BD09. **INHABER DER ZULASSUNG:** MADAUSS GmbH 51101 Köln, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig. Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Bei Nebenwirkungen wenden Sie sich bitte an die Pharmakovigilanzabteilung der Firma Meda unter +43 (0)1 86 390 3364 bzw. +43 (0)664 8008550 (24h-Hotline) oder schreiben Sie ein Email an drug-safety@meda.at.** Stand: Januar 2012

Fachkurzinformation zu Seite 5

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Betmiga 25 mg Retardtabletten, Betmiga 50 mg Retardtabletten. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Macrogol, Hypromellose, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(III)-oxid (E172). Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Macrogol, Hypromellose, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). **3. ANWENDUNGSGEBIETE:** Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, overactive bladder) auftreten können. **4. GEGENANZEIGEN:** Mirabegron ist kontraindiziert bei Patienten mit • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile • schwerer, nicht ausreichend eingestellter Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck  $\geq$  180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq$  110 mmHg. **5. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Urologika, Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04BD12. **6. INHABER DER ZULASSUNG:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande. **7. VERTRIEB IN ÖSTERREICH:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, A-1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com. **8. STAND DER INFORMATION:** 03/2016. **9. REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT / SUCHTGIFT:** Verschreibungspflichtig. **„Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“**

# Pathologie der Peniskarzinome

P. Mazal

## Vorbemerkungen

Peniskarzinome (PK) sind mehrheitlich Plattenepithelkarzinome und nehmen üblicherweise ihren Ausgang von der Mukosa der Glans, der Furche der Corona glandis (engl.: coronal sulcus) und von der Schleimhaut des inneren Blatts des Präputiums. PK, welche von der Haut des Penischaftes oder von der äußeren Haut des Präputiums ausgehen, sind heutzutage nur mehr sehr selten anzutreffen [1]. PK sind also in der Regel keine Läsionen der Haut, sondern gehen von der Schleimhaut aus. Wenngleich auch jüngere Männer betroffen sein können, finden sich die meisten Patienten in der Altersgruppe der 60-80-Jährigen.

Die Inzidenz von PK in Mitteleuropa und den Vereinigten Staaten ist sehr gering und liegt bei ca. 0,3-1/100.000 Männer pro Jahr. In afrikanischen und lateinamerikanischen Ländern, die einen niedrigen sozioökonomischen Standard haben, sind diese Tumoren rund 10-mal häufiger zu beobachten (2-4/100.000/Jahr) [2]. Typische Risikofaktoren, welche die Entstehung eines PK fördern sind: fehlende Zirkumzision, lange bestehende Phimose mit chronischen Entzündungen und Lichen sclerosus, Rauchen, Radiatio des Unterleibs, sowie HPV-assoziierte Vorläuferläsionen [3], welche besonders bei Männern mit stark wechselnden Sexualpartnern beobachtet werden. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass nur bestimmte Subtypen des PK eine HPV-Assoziation aufweisen. Die aktuelle WHO-Tumorklassifikation der PK berücksichtigt diese Tatsache und unterscheidet daher folgende beiden Hauptgruppen der PK: HPV-assoziierte PK und nicht-HPV-assoziierte PK [4].

## Pathogenese und Biologie der Peniskarzinome – Vorläuferläsionen

Der Wissensstand der molekularen Pathogenese der PK darf derzeit als noch ausbaufähig bezeichnet werden. Man kennt bei den HPV-assoziierten PK (welche 30-50% aller PK ausmachen) analoge genetische Alterationen, wie bei HPV-assoziierten Karzinomen der Cervix und des HNO-Traktes im Bereich des *retinoblastoma protein / p16 / p21 pathway* [5]. Auch hat man bei einzelnen nicht-HPV-assoziierten PK (welche 50-70% aller PK ausmachen) *p53 Mutationen* beschrieben, die möglicherweise auf einen aggressiveren Verlauf hindeuten könnten. Bisher war aber die Suche nach molekularen Alterationen mit klinisch-prognostischer oder prädiktiver Signifikanz noch unergiebig, sodass ein therapierelevantes, zuverlässiges molekulares „profiling“ zurzeit bei den PK noch nicht zur Verfügung steht.

Die klassische Vorläuferläsion des PK ist die **Penile intraepitheliale Neoplasie (PeIN)**, ein Begriff, der anstelle älterer, synonym gebrauchter Begriffe, wie z.B. Erythroplasie Queyrat, oder peniler Morbus Bowen, verwendet werden sollte. Analog zum invasiven PK sind HPV-assoziierte, von nicht-HPV-assoziiierter PeIN zu unterscheiden. Beiden Formen der PeIN gemeinsam, ist eine streng intraepitheliale Lokalisation bei vollkommen intakter Basalmembran. Die PeIN zeigen aber bereits histomorphologische Unterschiede, welche auf eine gezielte Weiterentwicklung zu den entsprechenden unterschiedlichen Varianten der invasiven PK hindeuten [6]. Die häufigere, eher hochausdifferenzierte Variante der PeIN („PeIN simplex“), welche vor allem an der Schleimhaut des inneren Blattes des Präputiums entsteht, ist als Vorstufe



Univ. Prof. Dr. Peter Mazal

des nicht-HPV-assoziierten klassischen, einfachen, meist gut differenzierten Plattenepithelkarzinoms des Penis („üblicher Typ“, NOS, siehe unten) zu verstehen, während die condylomatöse PeIN (engl.: „warty PeIN“) und basaloide (undifferenzierte) PeIN (beide HPV-assoziiert!) den Vorstufen des condylomatösen („warty“) bzw. basaloiden invasiven PK entsprechen.

## Interdisziplinäres Management von Peniskarzinomen – was kann sich der Urologe vom Pathologen erwarten?

Aus therapeutisch und prognostisch relevanter Sicht stellen sich für den pathologisch-diagnostischen Arbeitsbereich folgende Hauptaufgaben:

- A) Intraoperative Beurteilung der Resektionsränder bei Resektaten
- B) Korrekte pathohistologische Tumorklassifikation inklusive Abklärung einer HPV-Assoziation des Tumors nach WHO-Klassifikation 2016
- C) Feststellung des pathologischen Tumorstaging nach TNM (UICC 2009)
- D) Biopsische histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose eines Peniskarzinoms

### Intraoperative Schnellschnittuntersuchung

Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung dient zur Abklärung, ob die

Resektionslinien tumorfrei sind. Eindeutige Fadenmarkierungen am Operationspräparat zur exakten räumlichen Orientierung erleichtern hier die Schnellschnittuntersuchung sehr.

Eine intraoperative Tumorklassifikation ist aufgrund der eingeschränkten Aussagefähigkeit des Gefrierschnittes **nicht** durchführbar.

Hauptindikation für den Schnellschnitt beim Penis ist also die Feststellung der Radikalität der Resektion.

Weitere Aussagen über den Tumor, wie Invasionstiefe oder Gefäßeinbrüche, können im Gefrierschnitt meist nicht zuverlässig getroffen werden. Dies sollte der anschließenden definitiven Aufarbeitung in der Paraffinhistologie vorbehalten bleiben.

Eine Tumorfiltration von mitresezierten regionären Lymphknoten kann aber bei Bedarf in der Regel zuverlässig im Schnellschnitt festgestellt werden.

**Pathologische Klassifikation von Peniskarzinomen**

Die verschiedenen Varianten der PK zeigen oft deutlich unterschiedliche klinische Verläufe, eine korrekte pathologische Klassifikation für die weitere Therapie, Kontrolle und prognostische Abschätzung der Tumorerkrankung ist daher essentiell. Zur Bestimmung des HPV-Status des Tumors werden in situ Hybridisierungs-Methoden und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) verwendet. Als zuverlässige Surrogat-Untersuchung hat sich die p16 Immunhistochemie etabliert.

Die aktuelle WHO-Tumorklassifikation unterscheidet die beiden Hauptgruppen:

- A) nicht-HPV-assoziierte PK, und
- B) HPV-assoziierte PK, sowie
- C) andere, seltene PK.

**A) Nicht-HPV-assoziierte PK**

Diese Hauptgruppe unterscheidet 8 Varianten (Tab. 1):

• **1. Plattenepithelkarzinom** („üblicher Typ“, NOS): Es zeigt sehr unterschiedliche Wachstumsmuster, mit knotigem, exophytischem, endophytischem oder ulzerierendem Aspekt. Histologisch finden sich atypische Plattenepithelverbände, öfters mit pathologischer Verhornung, die die Basalmembran durchbrechen und in tiefere Gewebsschichten vordringen (Abb. 1 und 2). Das biologische Verhalten des Tumors korreliert mit dem Grading (G1–G3), wobei *high-*

**Tab. 1: Peniskarzinome – Nicht-HPV-assoziiert**

1. Plattenepithelkarzinom („üblicher Typ“, NOS)
2. Pseudohyperplastisches Plattenepithelkarzinom
3. Pseudoglanduläres Plattenepithelkarzinom
4. Verruköses Plattenepithelkarzinom  
Subtyp *Carcinoma cuniculatum*
5. Papilläres Plattenepithelkarzinom
6. Adenosquamöses Karzinom
7. Sarkomatoides Plattenepithelkarzinom
8. Gemischtes Plattenepithelkarzinom

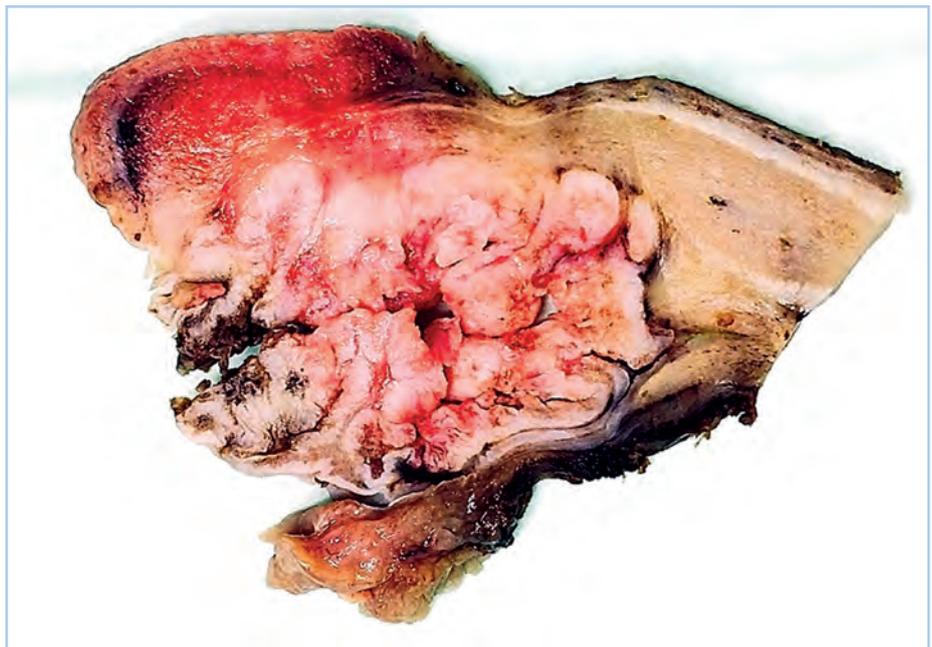


Abb. 1: Peniskarzinom der Glans – Plattenepithelkarzinom (NOS), nicht HPV-assoziiert  
**Makroskopie**

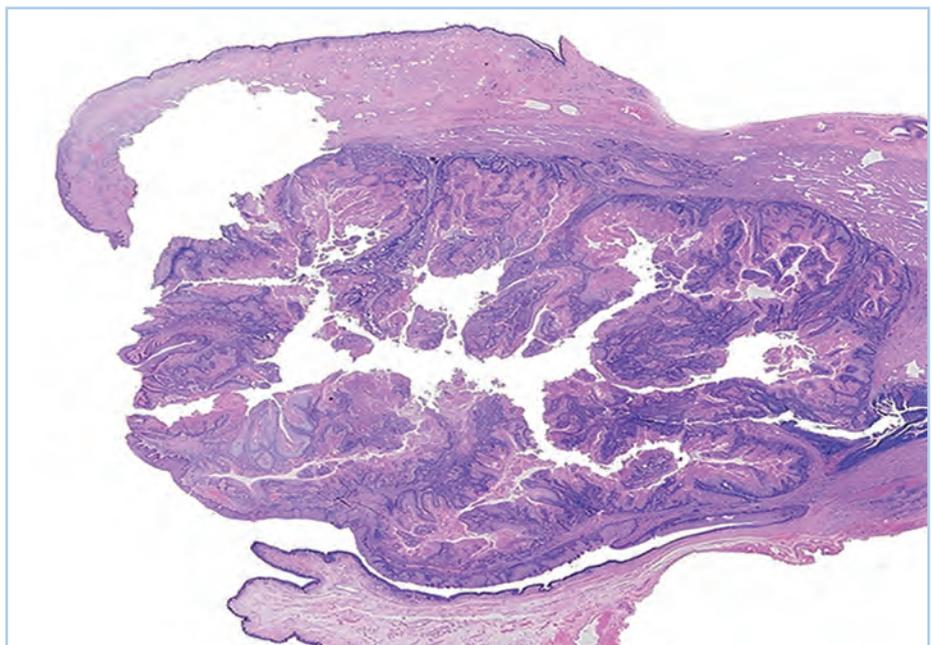


Abb. 2: Peniskarzinom der Glans – Plattenepithelkarzinom (NOS), nicht HPV-assoziiert  
**Histologie: Übersicht am Großflächenschnitt mit ausgeprägt invasivem Wachstum**

*grade* Tumoren bei Diagnosestellung in etwa der Hälfte der Fälle Einbrüche in das Corpus spongiosum oder auch bereits in die Corpora cavernosa zeigen. Ein Drittel zeigt zusätzlich Gefäßeinbrüche und perineurales Wachstum. 30-40% der Fälle entwickeln Lymphknotenmetastasen. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei knapp 80% [7,8].

• **2. Pseudohyperplastisches Plattenepithelkarzinom:** Dieses ist ein ungewöhnlich hoch differenziertes Plattenepithelkarzinom, welches multifokal bei älteren Männern >70 Jahren, hauptsächlich am Präputium auftritt. Es simuliert die benigne pseudoepitheliomatöse Hyperplasie, daher sind oft mehrere Biopsien nötig, um den eindeutigen Karzinom-Charakter der Läsion zu beweisen, da die Invasionsfront oft sehr diskret ausgebildet ist, diese bioptisch oft nicht erfasst wird, und sich so dem histologischen Nachweis entzieht. Die Prognose dieser *low grade* Tumoren ist günstig, da das Wachstum sehr langsam ist, tiefe Invasionen fehlen und praktisch keine Gefäßinvasion oder Metastasierung auftritt [9].

• **3. Pseudoglanduläres Plattenepithelkarzinom:** Dieser seltene Tumor ist hochaggressiv, wenig differenziert und bildet durch Zerfall Pseudolumina aus, die an Drüsenschläuche erinnern. Bei Diagnosestellung finden sich bei 70% der Patienten bereits Lymphknotenmetastasen, die Mortalität ist hoch.

• **4. Verruköses Plattenepithelkarzinom:** Echte verruköse PK sind seltene (2-3% aller PK), hochdifferenzierte, langsam wachsende papillär-exophytische Tumoren. Ebenso, wie beim pseudohyperplastischen Karzinom ist auch hier die meist sehr diskrete Invasion oft nur nach wiederholter Biopsie eindeutig nachzuweisen. Die Prognose dieser *low-grade* Tumoren ist günstig, da das Wachstum sehr langsam ist und Metastasen üblicherweise nicht beobachtet werden. Ein prognostisch ebenfalls eher günstiger Subtyp des verrukösen Karzinoms ist das **Carcinoma cuniculatum**, welches als invertierte Variante nicht exophytisch, sondern endophytisch wächst und labyrinthartige, tiefe „hasenbauartige“ (cuniculus = Hase) Einstülpungen aufweist.

• **5. Papilläres Plattenepithelkarzinom:** Es ist nicht sehr häufig (5-8% aller PK) und betrifft vor allem die Glans, der Tumor ist stark verhornend mit komplexen Papillen und sehr hoch ausdifferenziert. Trotz früher Invasion der Corpora cavernosa (in 30%) zeigt der Tumor zu meist eher günstigen Verlauf mit gerin-

**Tab. 2: Peniskarzinome – HPV-assoziiert**

1. Basaloides Plattenepithelkarzinom
2. Papillär-basaloides Plattenepithelkarzinom
3. Condylomatöses („warty“) Kazinom
4. Kombiniert condylomatös („warty“)-basaloides Karzinom
5. Klarzelliges Karzinom
6. Lymphoepitheliom-artiges Karzinom

ger Mortalität und geringer Metastasierungstendenz [10].

• **6. Adenosquamöses Karzinom:** Dieser seltene gemischte Tumor besteht aus Plattenepithel und Drüsengewebe. Meist sitzt er an der Glans. Trotz häufiger Metastasierung (in 40-50%) und Rezidivneigung (bis 25%) ist die Mortalitätsrate eher gering.

• **7. Sarkomatoides Plattenepithelkarzinom:** Sehr seltene, äußerst aggressive, ulzerierend-blutig zerfallende Variante des PK (1-4% aller PK), rasch wachsend, meist an der Glans, mit zumindest 30% spindeligen, primitiven Tumorzellen. Der Tumor kann a) *de novo* entstehen, b) sich nach zahlreichen Rezidiven aus einem anderen aggressiven PK entwickeln, c) nach Radiotherapie entstehen. Metastasen finden sich in ca. 80% der Fälle, die meisten Patienten versterben innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung [11].

• **8. Gemischtes Plattenepithelkarzinom:** Es ist dies eine relativ häufig auftretende Gruppe der PK (25%), sie zeigt

unterschiedliche Kombinationen der angeführten Varianten. Meist sind es *low-grade* Tumoren mit geringer Metastasierungstendenz (<10%) und geringer Mortalitätsrate (3%) [11].

### B) HPV-assoziierte PK

Die zweite Hauptgruppe unterscheidet 6 Varianten (Tab. 2):

• **1. Basaloides Plattenepithelkarzinom:** Dieses ist ein hochaggressiver Tumor (5-10% der PK) mit hoher Mortalitätsrate (bis 67%), aufgebaut aus nestförmigen, basaloiden Zellformen, öfters mit Comedo-artigen Nekrosen, der zu meist von der Glans ausgeht und ein stark angioinvasives Wachstum mit früher Metastasierungstendenz aufweist [12]. Der Tumor ist p16 positiv und am häufigsten ist HPV16 mittels PCR nachweisbar.

• **2. Papillär-basaloides Plattenepithelkarzinom:** Die nur selten auftretende papilläre Variante des basaloiden Karzinoms zeigt aufgrund des papillären Charakters histologisch oft große Ähnlichkeit mit Urothelkarzinomen, was be-

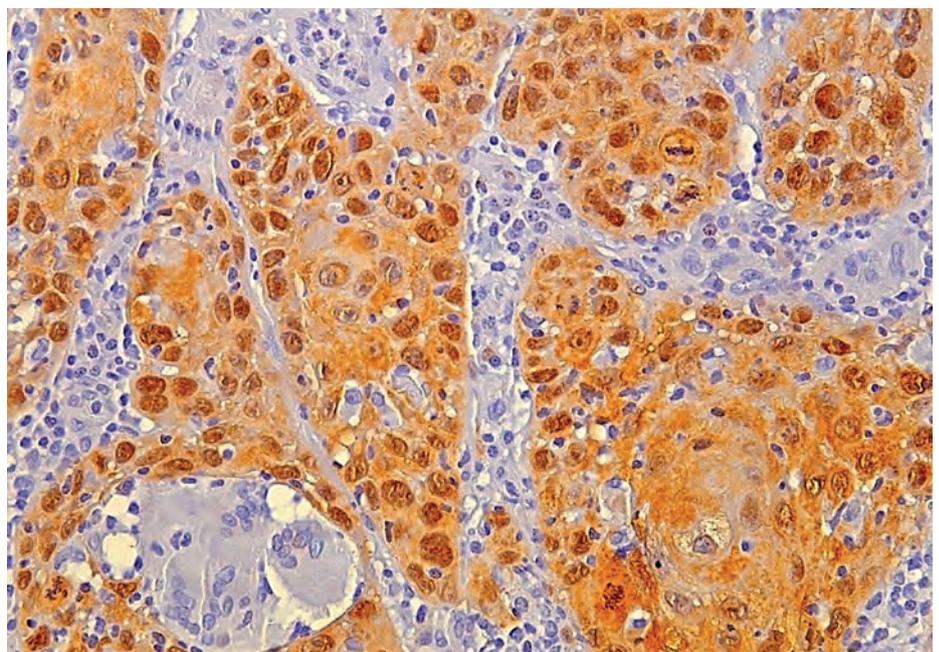


Abb. 3: Peniskarzinom, condylomatöses („warty“) Plattenepithelkarzinom, HPV-assoziiert, positive p16-Färbung

sonders bei meataler Lokalisation zu Verwechslungen führen kann. Hier ist eine Unterscheidung oft nur mittels Immunhistochemie möglich. Typische urotheliale Marker, wie z.B. GATA3 sind aber beim papillär-basaloiden Karzinom stets negativ. Die Prognose ist je nach Invasionstiefe bzw. Staging sehr unterschiedlich. Auch dieser Tumor ist p16 positiv und am häufigsten ist mittels PCR HPV16 nachweisbar.

• **3. Condylomatöses (engl.: „warty“)**

**Kazinom:** Das histologische Bild entspricht dem eines hochgradig atypischen Condyloms mit Invasion. Etwa 5-10% der PK gehören in diese Gruppe. Hyper- und Parakeratose sind oft sehr deutlich ausgebildet, der Tumor wächst eher langsam, angioinvasives Wachstum und Metastasierung sieht man bei diesem Tumor kaum, die Mortalitätsrate ist eher niedrig [1]. Die unterschiedlichsten HPV-Genotypen sind nachweisbar (HPV 16, 18, 33, 35, 52, 56, 70, auch 6 und 11), p16 ist häufig positiv (Abb. 3).

• **4. Kombiniert condylomatös („warty“)-basaloides Karzinom:**

Es vereint morphologische Eigenschaften von condylomatösem und basaloidem Karzinom in einem biphasischen Tumor, wobei hier – analog zum basaloiden Karzinom – zumeist auch HPV 16 nachgewiesen werden kann. Hinsichtlich seiner Prognose ähnelt der Tumor mehr dem basaloiden Karzinom und ist aufgrund seiner Angioinvasivität und seiner Metastasierungstendenz eher als aggressiver Tumor aufzufassen.

• **5. Das klarzellige Karzinom** ist ein seltener, jedoch sehr aggressiver Tumor mit klarzelligem Aspekt, reichlich Gefäß- und Schwellkörperereinbrüchen, sowie ausgedehnten Nekrosen. Die Mehrheit der Tumoren zeigt bei Diagnosestellung bereits Metastasen [13].

• **6. Lymphoepitheliom-artiges Karzinom:**

Es ist dies ein ebenfalls sehr seltener Tumor mit isolierten hochgradig polymorphen Zellen, welche von sehr reichlichen Lymphozyten umsäumt werden, die die Tumorzellen schwer erkennbar machen. Oft sind diese nur durch immunhistochemische Methoden (p63- und p16-positiv) identifizierbar. In den spärlichen bisher dokumentierten Fällen zeigten diese Karzinome tief invasives Wachstum und Gefäßeinbrüche [14].

**C) Andere, seltene Penis-Malignome**

Neben anekdotisch berichteten neuroendokrinen Tumoren finden sich sehr selten auch maligne Tumoren der Hautanhangsgebilde, Melanome, mesenchymale Tumoren (z.B. Angiosarkome, Kaposi-Sarkome, Leiomyosarkome, Rhabdomyosarkome), Lymphome (vor allem „diffuse large B-cell“-Lymphome) und Metastasen (meist urogenitalen Ursprungs) am Penis.

**Pathologisches Staging von Peniskarzinomen**

Das Staging der Peniskarzinome hat nach den Empfehlungen der International Union Against Cancer (UICC) unter Verwendung der TNM-Klassifikation 2009 [15] zu erfolgen.

**Biopsisch-histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose eines Peniskarzinoms**

Jede Penisbiopsie sollte mit exakter Lokalisationsangabe und idealerweise mit kurzer Beschreibung des klinisch-makroskopischen Aspekts (Farbe, singulär/multifokal, Oberflächenstruktur) am Begleitschein, ausreichend fixiert übersandt werden, da Lokalisation und Aussehen bereits wichtige Hinweise auf die Art des Tumors geben können.

Zu beachten ist abschließend, dass verschiedene Varianten des Peniskarzinoms hochdifferenziert sind und eine eindeutig nachweisbare Invasion oft nicht mit einer singulären Biopsie getroffen wird. Dies gilt besonders für die Varianten *pseudohyperplastisches* und *verruköses Plattenepithelkarzinom*. Es sind hier manchmal wiederholte Biopsien nötig, um den eindeutigen Karzinom-Charakter der Läsion zu beweisen, da die Invasionsfront oft sehr diskret ausgebildet ist und sich leicht dem eindeutigen histologischen Nachweis entziehen kann.

**Korrespondenzadresse:**

Univ. Prof. Dr. Peter Mazal  
 Institut für Klinische Pathologie  
 Med. Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien  
 peter.mazal@meduniwien.ac.at

**Literatur:**

[1] Epstein J, Cubilla A, Humphrey P (editors). Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, penis, and scrotum. In: AFIP Atlas of tumor pathology

3rd series, 1. edition, Silver Spring, USA: American Registry of Pathology AFIP 2016.

[2] Curado M, Edwards B, Shin H, et al. (editors). Cancer Incidence in five continents. In: IARC Scientific publications no. 160 Volume IX, 1. Edition, Lyon: IARC 2009.

[3] Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, Haas GP, Lancaster WD. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87:1705-1709.

[4] Cubilla AL, Amin AB, Ayala A, Ayala G, Chaux A, et al. Tumours of the penis. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (Eds.): WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4. edition. Lyon: IARC 2016; pp.259-286.

[5] Stankiewicz E, Prowse DM, Ktori E, Cuzik J, Ambroisine L, Zhang X, et al. The retinoblastoma protein / p16 INK4A pathway but not p53 is disrupted by human papillomavirus in penile squamous cell carcinoma. Histopathology. 2011;58:433-439.

[6] Chaux A, Velazquez EF, Amin A, Soskin A, Pfannl R, Rodriguez IM, et al. Distribution and characterization of subtypes of penile intraepithelial neoplasia and their association with invasive carcinomas: a pathological study of 139 lesions in 121 patients. Hum Pathol. 2012;43:1020-1027.

[7] Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol. 2001;9:111-120.

[8] Guimaraes GC, Cunha IW, Soares FA, Lopes A, Torres J, Chaux A, et al. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. J Urol. 2009;182:528-534.

[9] Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH. Pseudohyperplastic squamous cell carcinoma of the penis associated with lichen sclerosus. An extremely well-differentiated, nonverruciform neoplasm that preferentially affects the foreskin and is frequently misdiagnosed: a report of 10 cases of distinctive clinicopathologic entity. Am J Surg Pathol. 2004;28:895-900.

[10] Chaux A, Soares F, Rodriguez I, Barreto J, Lezcano C, Torres J, et al. Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the penis: clinicopathologic features, differential diagnosis, and outcome of 35 cases. Am J Surg Pathol. 2010;34:223-230.

[11] Chaux A, Reuter V, Lezcano C, Velazquez EF, Torres J, Cubilla AL. Comparison of morphologic features and outcome of resected recurrent and nonrecurrent squamous cell carcinomas of the penis: a study of 81 cases. Am J Surg Pathol. 2009;33:1299-1306.

[12] Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD, et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. Am J Surg Pathol. 1998;22:755-761.

[13] Liegl B, Regauer S. Penile clear cell carcinoma: a report of 5 cases of a distinct entity. Am J Surg Pathol. 2004;28:1513-1517.

[14] Mentrikoski MJ, Frierson HF Jr, Stelow EB, Cathro HB. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the penis: association with human papilloma virus infection. Histopathology. 2014;64:312-315.

[15] Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (Eds.), Penis. In: TNM classification of malignant tumours. 7. edition. West Sussex: Wiley-Blackwell 2009;pp.239-242.

# Pathologie der Hodentumoren

P. Mazal

## Vorbemerkungen

Hodentumoren stellen eine sehr heterogene Gruppe dar, wobei die weitaus größte Gruppe der Hodentumoren die malignen Keimzelltumoren (engl.: „germ cell tumours“, **GCT**) ausmacht. Diese sind zwar insgesamt selten (nur <1% aller männlichen Malignome sind GCT),

in der Altersgruppe junger Männer von 20-35 Jahren sind sie allerdings bei weitem die häufigsten Malignome [1]. Die Inzidenz von Hodentumoren in Europa ist konstant leicht steigend, erstaunlicherweise aber regional sehr unterschiedlich und beträgt etwa 2-10 Neuerkrankungen pro Jahr/100.000 Männer. Neben den GCT (**Tab. 1**), die 90-95%



Univ. Prof. Dr. Peter Mazal

aller Hodentumoren ausmachen [2,3], finden sich im urologisch/andrologisch-pathologischen Untersuchungsgut vereinzelt Tumoren des Gonadenstromas (ca. 2-5%), Lymphome (1-3%) und sehr selten auch andere Tumoren.

Typische Risikofaktoren bei der Entwicklung von GCT sind Kryptorchismus, Intersexstörungen oder Verwandtschaft ersten Grades zu Keimzelltumorträgern [4,5]. Aufgrund der relativen Häufigkeit der GCT wird im Folgenden hauptsächlich über diese Gruppe berichtet. Tumoren des Gonadenstromas und andere Hodentumoren („seltene nicht-germinale Tumoren“) werden der Vollständigkeit halber nur tabellarisch aufgelistet (**Tab. 2**).

## Pathogenese und Biologie der GCT

Im Zentrum des Interesses der GCT-Entstehung standen in den letzten Jahren Untersuchungen von Vorläuferläsionen. Man geht davon aus, dass durch maligne Transformation von pluripotenten Keimzellen, welche durch relativen Östrogenüberschuss während der embryonalen Gonadenentwicklung induziert wird, eine *Keimzellneoplasie in situ* (engl.: „germ cell neoplasia in situ“: **GCNIS**; früher auch als testikuläre intraepitheliale Neoplasie = TIN bezeichnet) entsteht. Durch weitere Schädigung im Genom entwickeln sich die invasiven Formen der postpubertalen GCT [6]. Eine Schlüsselrolle dürften hier unterschiedliche Veränderungen am Chromosom 12, z.B. Isochromosom p12-Bildung, spielen,

**Tab. 1: Klassifikation der Keimzelltumoren**

### 1. Keimzelltumoren die von Keimzellneoplasie in situ abstammen

- A. Nichtinvasive Keimzellneoplasien
  - Keimzellneoplasie in situ (germ cell neoplasia in situ, „GCNIS“)
  - Spezielle Formen der Keimzellneoplasie in situ
- B. Keimzelltumoren, reine Formen
  - SEMINOM (Sonderform: Seminom mit synzytiotrophoblastären Zellen)
  - NICHTSEMINOME:
    - Embryonales Karzinom
    - Postpubertaler Dottersacktumor
    - Trophoblastische Tumoren
      - a) Chorioncarcinom
      - b) „non-Chorioncarcinom“-Trophoblastische Tumoren: *Placental site trophoblastic tumour, epithelioid trophoblastic tumour, cystic trophoblastic tumour*
    - Postpubertales Teratom
    - Teratom mit maligner somatischer Komponente
- C. Keimzelltumoren, gemischte Formen
- D. Keimzelltumoren unbekanntens Typs („ausgebrannte Keimzelltumoren“)

### 2. Keimzelltumoren, die nicht von Keimzellneoplasie in situ abstammen

- Spermatozytischer Tumor
- Präpubertales Teratom (Sonderformen: Dermoidzyste, Epidermoidzyste, hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor)
- Präpubertaler Dottersacktumor
- Präpubertales gemischtes Teratom mit Dottersacktumor

da an diesem Chromosom für GCT onkogenetisch relevante Gene (unter anderem *k-RAS*, *SOX5*, etc.) sitzen. Erstaunlicherweise sind *GCNIS* und chromosomale Anomalien am Chromosom 12 nur bei postpubertalen GCT, nicht aber bei kindlichen, präpubertalen GCT zu beobachten, sodass hier ein anderes pathogenetisches Konzept der kindlichen, präpubertalen GCT anzunehmen ist. Daher unterscheidet die aktuelle modifizierte WHO-Klassifikation der Keimzelltumoren 2016 neuerdings zwei große Gruppen, nämlich: 1) GCT, die sich von *GCNIS* ableiten lassen und 2) GCT,

die sich **nicht** von *GCNIS* ableiten lassen [7].

### Interdisziplinäres Management von Hodentumoren – Was kann sich der Urologe vom Pathologen erwarten?

Aus therapeutisch und prognostisch relevanter Sicht stellen sich für den pathologisch-diagnostischen Arbeitsbereich folgende Hauptaufgaben:

A) Intraoperative histologische Sicherung

der Verdachtsdiagnose eines malignen Hodentumors im intraoperativen Schnellschnitt

B) Korrekte pathohistologische Tumorklassifikation nach WHO 2016

C) Feststellung des pathologischen Tumorstaging nach TNM (UICC 2009)

D) Histologische Beurteilung der kontralateralen Hodenbiopsie zum Nachweis bzw. zum Ausschluss einer *GCNIS*.

**Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung** dient zur raschen Abklärung, ob ein Keimzelltumor vorliegt, ein anderer, eventuell gutartiger Tumor, oder aber eine nicht-neoplastische benigne Läsion, z. B. eine Entzündung, traumatische Einblutung, etc.

Hauptindikation für den Schnellschnitt ist also die klinisch unklare, tumorsuspekte Hoden- oder (bei Metastasenverdacht eines GCT) Lymphknotenraumforderung.

Bei eindeutigem klinischem Gesamtbild mit erhöhten Tumormarkern und/oder Marker-assoziierten Symptomen ist ein Schnellschnitt meist entbehrlich.

Ergibt der Schnellschnitt eine benigne Läsion im Hoden, so ist eine organerhaltende Operation möglich. Ergibt sich die intraoperative Diagnose eines Keimzelltumors, wird meist eine Ablatio testis durchgeführt.

Eine zuverlässige Unterscheidung von Seminom bzw. Nichtseminom am Schnellschnitt ist angesichts der Tatsache, dass meist nur ein kleiner Teil eines potenziell aus mehreren Komponenten bestehenden Tumors zur Gefrierschnittuntersuchung gelangt, **nicht** möglich.

Die alleinige Fragestellung, ob ein Seminom oder Nichtseminom vorliegt, ist somit keine Indikation für einen intraoperativen Schnellschnitt!

Von Schnellschnitt-Anforderungen von Hodenbiopsien aus der Nachbarschaft eines GCT, mit der Fragestellung nach *GCNIS* ist dringend abzuraten, da diese aufgrund von Gefrierartefakten intraoperativ **nicht** zuverlässig diagnostiziert werden kann!

Die Schnellschnittuntersuchung am tumorsuspekten Hoden, sowie auch an retroperitonealen Lymphknoten mit der Frage nach Metastasen von GCT, ist aber insgesamt eine sehr zuverlässige Methode, bei der falsch-positive Ergebnisse nur selten vorkommen.

**Tab. 2: Klassifikation der nicht-germinalen Hodentumoren („seltene Hodentumoren“)**

#### 1. STROMATUMOREN

##### A. Stromatumoren („Keimstrangtumoren“), reine Formen:

- Leydig-Zelltumor
- Maligner Leydig-Zelltumor
- Sertoli-Zelltumor
- Maligner Sertoli-Zelltumor
- Sklerosierender Sertoli-Zelltumor
- Kalzifizierender großzelliger Sertoli-Zelltumor
- Intratubuläre hyalinisierende großzellige Sertoli-Zellneoplasie
- Granulosazelltumor
- Tumoren der Thekomgruppe

##### B. Stromatumoren („Keimstrangtumoren“), gemischte und unbestimmte Formen

- Inkomplett differenzierter Keimstrangtumor
- Gemischte Tumoren (Sertoli-Zell- und Leydig-Zelltumor)
- Maligne gemischte Keimstrang-/Stromatumoren
- Stromatumoren mit Anteilen von Keimzelltumoren (Gonadoblastom)

#### 2. VERSCHIEDENE TUMOREN („miscellaneous tumours“)

- Tumoren vom ovariellen Epitheltyp (Brenner-Tumor, Zystadenom, etc.)
- Juveniles Xanthogranulom
- Hämangiom

#### 3. HÄMATOLYMPHOIDE TUMOREN

- Maligne Lymphome des Hodens (diffuses großzelliges B-Zellen-Lymphom, follikuläres Lymphom, etc.)
- Plasmozytom
- Myeloidsarkom
- Rosai-Dorfman Erkrankung

#### 4. RETE TESTIS-TUMOREN

##### 5. WEICHGEWEBSTUMOREN („soft tissue tumours“)

- Benigne mesenchymale Tumoren
- Maligne mesenchymale Tumoren: Sarkome

##### 6. METASTASEN EXTRAGONADALER TUMOREN IM HODEN

### Pathologische Klassifikation von Hodentumoren

Die korrekte pathologische Klassifikation der Hodentumoren dient als wesentliche Grundlage zur Weichenstellung für die weitere Therapie, Kontrolle und prognostische Abschätzung der Tumorerkrankung. Insgesamt 90-95% aller Hodentumoren sind maligne Keimzelltumoren, davon sind wiederum 55-60% Seminome [8]. Die WHO unterscheidet bei den Seminomen das *klassische Seminom* von der Sonderform des *Seminoms mit synzytiotrophoblastären Riesenzellen*. Diese Zellen produzieren Beta-HCG und bilden das histologische Äquivalent einer klinisch im Serum nachgewiesenen milden Beta-HCG-Erhöhung. Neu in der Klassifikation der GCT ist, dass der früher als „spermatozytisches Seminom“ bezeichnete Tumor nunmehr als „*spermatozytischer Tumor*“ klassifiziert wird, da er sich nicht von der *GCNIS* ableiten lässt und eine andere Genetik als das Seminom aufweist. Die Bezeichnung Seminom ist daher für diesen Tumor nicht mehr zutreffend.

**Seminome.** Das klassische Seminom ist aufgebaut aus mittelgroßen bis großen Zellen mit hellen Zytoplasmen, großen Nukleolen und scharfen Zellgrenzen (Abb. 1). Wie andere GCT auch wachsen Seminome als einzelne oder mehrere größere Knoten infiltrierend und destruierend im Hoden. Sie zeigen immunhistochemisch eine starke Expression von plazentarer alkalischer Phosphatase (PLAP), Podoplanin, c-kit und Oct3/4. Sie sind in der Regel CD30-negativ.

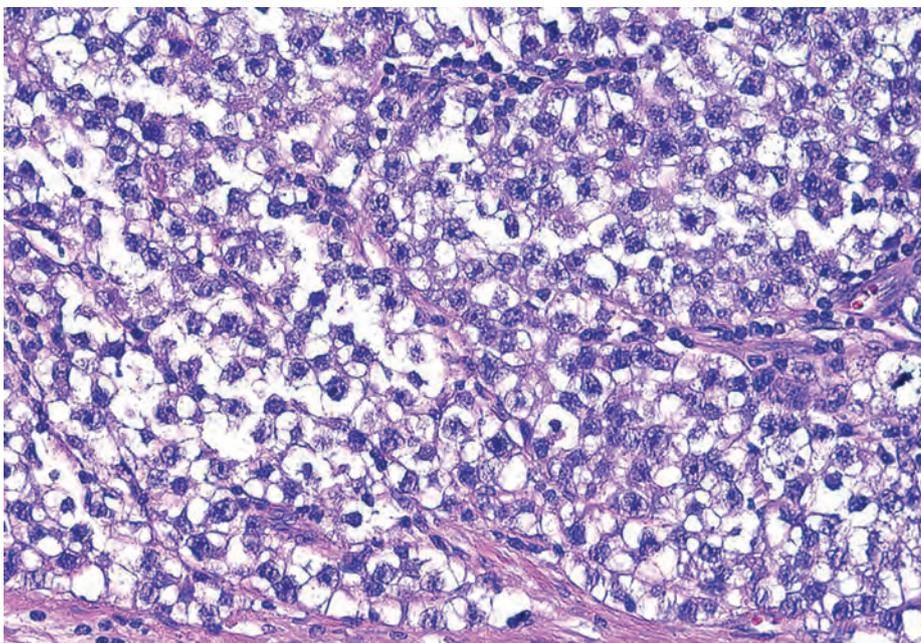


Abb. 1: **Seminom**

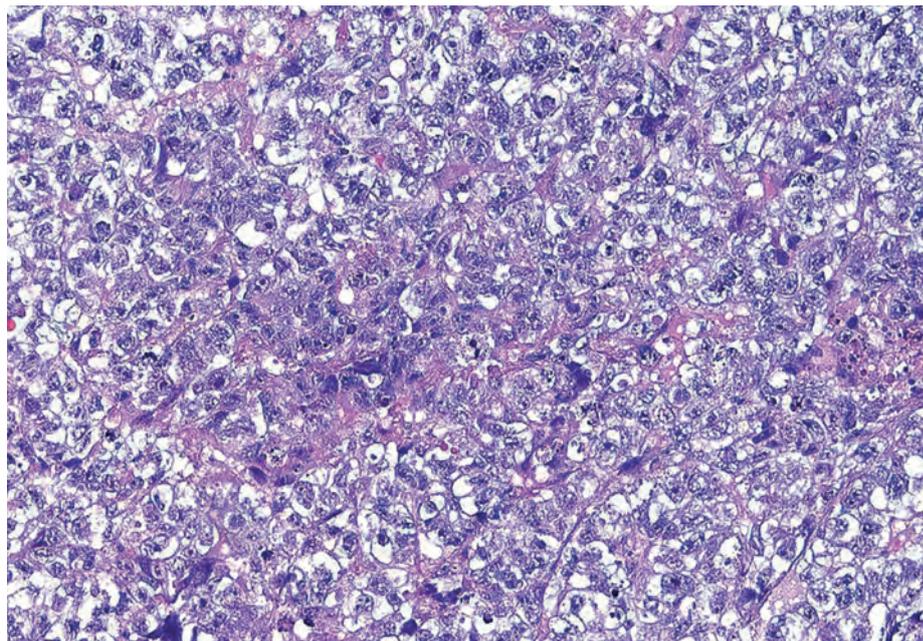


Abb. 2: **Embryonales Karzinom**

Abzugrenzen vom Seminom ist der **spermatozytische Tumor**. Dieser Tumor ist extrem selten. Obwohl er histologisch eine große Ähnlichkeit mit einem klassischen Seminom hat (und auch im Schnellschnitt nicht eindeutig vom Seminom zu unterscheiden ist), weichen seine Biologie, Dignität und Histogenese, wie oben bereits angedeutet, deutlich von jener anderer GCT ab. Man findet histologisch stets drei Zellpopulationen, nämlich große, spermatozytenähnliche Zellen, manchmal auch als mehrkernige Tumorzellen imponierend, daneben mittelgroße Zellen, ähnlich den Seminomzellen, und zu-

letzt eine kleine, lymphozytenähnliche Zellform. Auffallend sind das höhere Alter der Patienten, das vollständige Fehlen einer *GCNIS* im umliegenden Hodenparenchym und die fehlende Expression von PLAP, Podoplanin und Oct3/4 bei diesem Tumor.

**Nichtseminome.** Insgesamt 40-45% der GCT sind nicht-seminomatöse GCT („Nichtseminome“). Diese kommen typischerweise nicht in isolierter, reiner Form vor, sondern meist als Mischtumoren, wobei sehr häufig embryonales Karzinom und Teratom in einem Tumor vereint zu finden sind. Zu betonen ist, dass auch Seminom-Anteile in diesen Mischtumoren vorkommen können, nichtsdestotrotz sind aber auch diese Mischtumoren *per definitionem* als Nichtseminome zu klassifizieren!

Das embryonale Karzinom zeigt typischerweise große, polymorphe, primitive Zellformen mit reichlich eosinophil-granulärem Zytoplasma, unscharfen Zellgrenzen und öfters Mitosen (Abb. 2). Die histologischen Wachstumsformen können durchaus sehr unterschiedlich sein und solide, papilläre oder auch mikrozystische Muster aufweisen. Die Tumorzellen zeigen immunhistochemisch meist deutliche Zytokeratin- und CD30-Expression. Eine diskrete Immunreaktivität gegen PLAP ist manchmal fokal anzutreffen. Analog zum Seminom können selten auch im embryonalen Karzinom vereinzelte Beta-HCG-produzierende synzytiotrophoblastenäre Riesenzellen vorhanden sein.

Die Dottersacktumoren in ihrer reinen Form finden sich nahezu ausschließlich als präpubertale endodermale Sinustumoren bei Kindern. Beim Erwachsenen treten sie lediglich als herdförmige Tumorkomponenten in gemischten Nichtseminomen auf (**Abb. 3**). Charakteristisch sind myxoide und retikuläre Strukturen mit fokaler Alpha-Fetoprotein-Immunreaktivität und deutlicher Glypican-3 Expression [9].

Teratome sind neoplastische Abkömmlinge der drei Keimblätter. Die histomorphologische Diagnose ist in den meisten Fällen einfach. Der Begriff des „reifes Teratoms“ bezeichnet – anders als etwa im Ovar – im adulten Hoden grundsätzlich einen metastasierungsfähigen, malignen Tumor, ohne Unterschied zum „unreifen Teratom“! Daher gilt die Unterteilung in reifes bzw. unreifes Teratom beim postpubertalen Hodentumor als obsolet und sollte nicht mehr verwendet werden. Als Unterform der Teratome findet sich in der aktuellen Klassifikation das sog. „Teratom mit maligner somatischer Komponente“. Es handelt sich dabei um ein Teratom mit einem zweiten Tumoranteil, der einem „gewöhnlichen“ Karzinom oder Sarkom entspricht. Diese Tumoren sind in der postoperativen Therapie auch als Karzinome oder Sarkome zu behandeln, nicht als Keimzelltumoren!

**Chorionkarzinom:** Das aggressive, früh hämatogen metastasierende Chorionkarzinom ist der Hauptvertreter der Gruppe der seltenen trophoblastären Hodentumoren und ist durch das Vorhandensein von Tumorformationen aus mononukleären zytotrophoblastären Zellen mit kappenförmig aufsitzenden trophoblastären Riesenzellen mit kräftiger

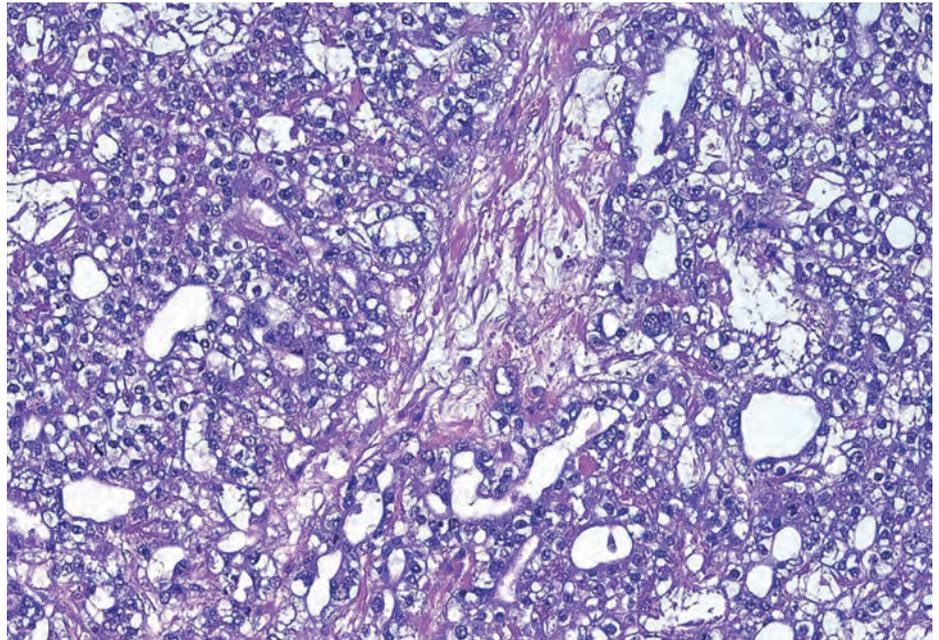


Abb. 3: **Dottersacktumor**

Beta-HCG-Immunreaktion charakterisiert. Öfters finden sich ausgedehnte Einblutungsareale im Tumor. Erstaunlicherweise sind diese Tumoren oft relativ klein (**Abb. 4**).

Bei der histologischen Befunderstellung sollten bei Mischtumoren die verschiedenen Tumorkomponenten anteilmäßig in Prozent quantifiziert werden. Besondere Beachtung bei allen malignen Keimzelltumoren sollte Einbrüchen des Tumors in Lymph- und Blutgefäße geschenkt werden, da dieses Kriterium in die Tumorstadieneinteilung nach TNM-Klassifikation eingeht und somit eine entscheidende Bedeutung für die Nachsorge des Patienten hat. In Fällen, in denen eine sichere Aussage über einen Gefäßeinbruch in der konventionellen Übersichts-

färbung nicht möglich ist, kann eine immunhistochemische Zusatzuntersuchung mit Antikörper gegen Faktor-VIII- oder CD-31-Antigen bzw. Podoplanin hilfreich sein. Auch das Vorliegen und das Ausmaß einer GCNIS im angrenzenden Hodenparenchym sollte im histologischen Bericht dokumentiert werden. Neben den Keimzelltumoren finden sich die seltenen nicht-germinalen Hodentumoren, deren Erörterung aus Platzgründen hier nicht erfolgen kann, die der Vollständigkeit halber aber in der **Tabelle 2** angeführt sind.

#### Pathologisches Staging von Hodentumoren

Das Staging der malignen Keimzelltumoren hat nach den Empfehlungen der International Union Against Cancer (UICC) unter Verwendung der TNM-Klassifikation 2009 [10] zu erfolgen.

#### Beurteilung einer Biopsie des kontralateralen Hodens

Ein nicht unerheblicher Bestandteil der pathologischen Diagnostik an manchen Zentren Mittel- und Nordeuropas (in Nordamerika allerdings derzeit unüblich) ist mittlerweile die Beurteilung der Biopsie des kontralateralen Hodens im Rahmen einer Ablatio testis bei einem GCT. Die Biopsie kann zum histologischen Nachweis einer GCNIS des kontralateralen Hodens entnommen werden und sollte aus zumindest 2, besser 3 möglichst schonend entnommenen Gewebsfragmenten aus unterschiedlichen Arealen bestehen. Nochmals ist zu beto-



Abb. 4: **Chorioncarcinom**

## Hauptthema: Urothologie

nen, dass diese Untersuchung nicht als intraoperative Schnellschnittuntersuchung durchzuführen ist, da eine zuverlässige *GCNIS*-Diagnostik nur am fixierten Material, oft auch nur unter zusätzlicher Mithilfe immunhistochemischer Methoden gelingt. Eine *GCNIS* muss als obligate Präkanzerose eines GCT angesehen werden und findet sich zum Zeitpunkt der Ablatio testis bei etwa 5% der Patienten im kontralateralen Hoden. Nach diagnostischer Sicherung einer *GCNIS* im kontralateralen Hoden kann eine Strahlentherapie angeschlossen und somit die Entstehung eines Zweitumors verhindert werden, welcher ansonsten in 50% der Fälle innerhalb von 5 Jahren, in 70-90% der Fälle innerhalb von 7 Jahren zu erwarten ist [6,11,12].

Weitere, allerdings deutlich seltenere Anwendungsmöglichkeiten der pathologischen Hodendiagnostik stellen z.B. die Beurteilung von Hodenbiopsien in der Infertilitätsdiagnostik, die histomorphologische Analyse von gonadalem Gewebe bei komplexen angeborenen Störungen der Geschlechtsdifferenzierung, oder die Untersuchungen von Hodenveränderungen im Rahmen systemischer

Erkrankungen dar, deren Darstellung allerdings aus Platzgründen hier nicht erfolgen kann.

### Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Peter Mazal  
Klinisches Institut für Pathologie  
Med. Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien  
peter.mazal@meduniwien.ac.at

### Literatur.

- [1] Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology*. 2015;3:4-12.
- [2] Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective, *Nat Rev Cancer*. 2005;5:210-222.
- [3] Stang A, Trabert B, Wentzensen N, Cook MB, Rusner C, Oosterhuis JW, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. *Int J Androl*. 2012;35:616-625.
- [4] Forman D, Pike M, Davey G, et al.; United Kingdom Testicular Cancer Group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ*. 1994;308:1393-1399.
- [5] Forman D, Oliver RT, Brett AR, Marsh SG, Moses JH, Bodmer JG, et al. Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis. *Br J Cancer*. 1992;65:255-262.

[6] Mikuz G, Mazal P. Hoden und Infertilität beim Mann. In: Amann K, Kain R, Klöppel G (Eds.): *Pathologie – Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. 3. edition. Berlin Heidelberg: Springer Verlag 2016;pp.3-111.

[7] Ulbright TM, Amin MB, Balzer B, Berney DM, Epstein JI, et al. Tumours of the testis and paratesticular tissue. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (Eds.): *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. 4. edition. Lyon: IARC 2016; pp.185-258.

[8] von Hochstetter AR, Hedinger CE. The differential diagnosis of testicular germ cell tumors in theory and practice. A critical analysis of two major systems of classification and review of 389 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982;396:247-277.

[9] Ota S, Hishinuma N, Yamauchi N, Goto A, Morikawa T, Fujimura T, et al. Oncofetal protein glypican-3 in testicular germ cell tumor. *Virchows Arch*. 2006;449:308-314.

[10] Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (Eds.), *Testis*. In: *TNM classification of malignant tumours*. 7. edition. West Sussex: Wiley-Blackwell 2009;pp.249-254.

[11] von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, Sorensen BL, Christophersen IS, Hald T, et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1398-1401.

[12] Skakkebaek N, Berthelsen J, Visfeldt J. Clinical aspects of testicular carcinoma-in-situ. *Int J Androl*. 1981;4 Suppl:153-162.

# Neue Befundnomenklatur in der Harnzytologie

## Eine Chance zur besseren Kommunikation zwischen onkologisch tätigen Urologen und Zytopathologen?

H.G. Wiener<sup>1</sup>, Sh. Shariat<sup>2</sup>, St. Madersbacher<sup>3</sup>

Seit einigen Jahren arbeiteten nationale und internationale Zytopathologen daran, die verschiedenen im Umlauf befindlichen Befundnomenklaturen in der Harnzytologie zu vergleichen [1] und bemühten sich um Vereinheitlichung. Wenige Tage nach Erscheinen des Buches „The Paris System for Reporting Urinary Cytology“ [2] lud die Österreichische Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) Vertreter der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) und der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie/Österreichischen Division der IAP (ÖGPath) zu einem Arbeitstreffen mit dem Thema Standardisierung der Terminologie für Harnzytologie in Österreich ein.

Das Ziel dieses Treffens war es, unter Einbezug des „Paris System for Reporting Urinary Cytology 2016“ für den Österreichischen Raum gemeinsam eine klare und nachvollziehbare verbale Interpretation des morphologischen Bildes von zytologischen Materialien aus dem harnableitenden Trakt zu finden und gemeinsam eine Empfehlung für die zytomorphologische Befunderstellung zu erarbeiten, die den klinisch tätigen Arzt bei seiner Suche nach der optimalen patientenspezifischen Therapie bestmöglich unterstützt.

Wie bisher soll – in Analogie zur Histologie – der gesamte uro-zytologische Bericht aus sechs Teilen bestehen:

### 1. Persönlichen Grunddaten der Patientin/des Patienten

1) Klinisches Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Wien

2) Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien

3) Abteilung für Urologie und Andrologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien

2. Klinischen Angaben
3. Materialangaben
4. Beschreibung des im Labor eingelangten Materials
5. Deskription des morphologischen Bildes
6. Konklusio: Angaben zur Repräsentativität und Freitextdiagnose

Folgende, von klinischer Seite für eine relevante Konklusio notwendigen Daten werden in den Befundbericht inkludiert:

### 1. Persönliche Grunddaten

Material und Zuweisung müssen Name, Geschlecht und Geburtsdaten der Patientin/des Patienten aufweisen.

### 2. Klinische Angaben

Neben der Fragestellung sollen die für die Fragestellung relevanten klinischen Angaben folgende Informationen enthalten:

- Vorangegangene Erkrankungen im Bereich des Urogenitaltrakts bzw. Systemerkrankungen, die Einfluss auf den harnableitenden Trakt haben können
- Kürzlich vorangegangene Manipulationen im harnableitenden Trakt
- Vorangegangene Operationen inkl. Ableitungsart nach Cystektomien
- Vorangegangene Therapien (BCG, Bestrahlung, CTX, Immunsuppression, etc.)

Bei im Rahmen von Zysto-/Endoskopie entnommenem, zytologischem Material sollte das Ergebnis der Untersuchung eingeschlossen werden.



Univ. Prof. Dr. Helene G. Wiener

### 3. Materialangaben

Materialangaben schließen Angaben zur Entnahmetechnik ein. Angaben wie Spontanharn, Katheterharn, Spülflüssigkeit (inkl. Ort der Spülung), etc. sind für die Konklusio wichtig, da sich das zytomorphologische Bild in Abhängigkeit von der Entnahmetechnik stark unterscheidet, siehe Abbildungen von Doppelzentrifugaten eines Spontanharns und einer Spülflüssigkeit (Abb 1 A und B).

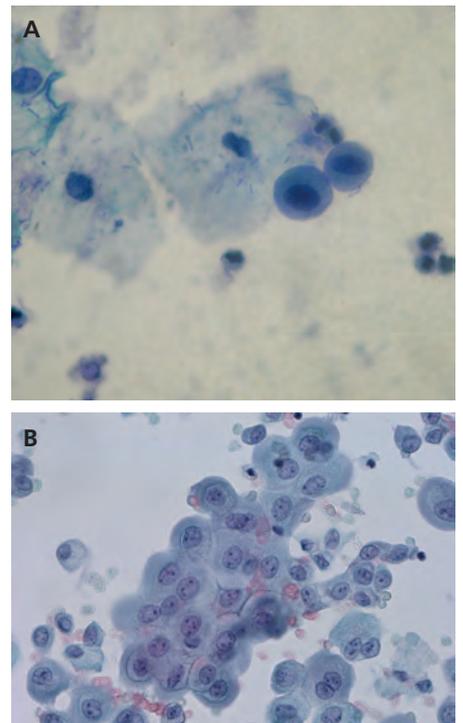


Abb. 1: Beispiele unauffälliger Zentrifugate von (A) Spontanharn, (B) Blasenpflüssigkeit

## Hauptthema: Uropathologie

Fixierungs- und Übersendungsmodalitäten sind in Abhängigkeit von den lokalen Gegebenheiten zu sehen. Bestmöglichstes Ergebnis lässt sich hier nur durch kollegiale Absprache zwischen Urologie und Labor erreichen. Generell ist jedoch zu beachten, dass unfixierter Spontanharn innerhalb von Stunden im Labor zur Weiterverarbeitung eingelangt sein muss. Auch Spülflüssigkeiten, bei denen Zusatzuntersuchungen wie Fluoreszenz in situ Hybridisierungen (FISH) angedacht werden, sollten innerhalb von 3 Stunden nach Gewinnung verarbeitet sein.

### 4. Beschreibung des im Labor eingelangten Materials

Nach Einlangen des Materials im Labor wird eine Mengenangabe (ml) und eventuell eine makroskopische Beschreibung zugefügt. Die biomedizinische Analytikerin entscheidet entsprechend der Fragestellung, der Materialmenge und lokalen Gegebenheiten über die Art der Weiterverarbeitung. Prinzipiell muss eine Konzentration des Materials vor der Weiterverarbeitung erfolgen. In der Literatur werden verschiedene Methoden angegeben, ihre Wertigkeit aber sehr unterschiedlich diskutiert [2]. Jeder Art der Kollektion, Übersendung und Aufarbeitung muss eine Färbung folgen, die konstante Färberegebnisse liefert und eine gute morphologische Beurteilung erlaubt. Bei ausreichendem Sedimentmaterial kann für (immun)morphologische Zusatzuntersuchungen auch ein Zellblock hergestellt werden, der im Anschluss der histologischen Weiterverarbeitung zugeführt wird. Sollten sich größere Partikel im flüssigen Material finden, werden diese primär der histologischen Aufarbeitung zugeführt.

### 5. Deskription des morphologischen Bildes

Nach Färbung erfolgt die verbale Beschreibung des morphologischen Bildes. Es werden die Menge, die Verteilung und die Morphologie der im Zentrifugat vorhandenen Zellen angegeben. Diese Beschreibung stellt nicht nur die Basis der morphologischen Konklusion im sogenannten Routinebefund, sie ist auch Basis weiterführender Diagnostik. Ergebnisse von anderen zell-/zellkerngebundenen (zytogenetischen) Methoden wie FISH u.a. sind ebenfalls nur in Zusammenschau mit der morphologischen Beschreibung zu bewerten.

### 6. Konklusion

Die Konklusion enthält Angaben zur Repräsentativität und die standardisierte Freitextdiagnose.

Die **Repräsentativität** gibt an, in welchem Ausmaß mikroskopisch klassifizierbares und diagnostisches Material im Zentrifugat vorgefunden wird.

- Material für Dignitätsbeurteilung nicht ausreichend, weil ...  
*Beispiel:* Im Zentrifugat finden sich ausschließlich Blut und/oder Entzündungszellen
- Material eingeschränkt repräsentativ: 10-20 Zellen gut beurteilbare Urothelien pro 10 HPF
- Material repräsentativ: >20 gut beurteilbare Urothelien pro 10 HPF

Die klinische Relevanz der Angabe zur Repräsentativität wird von der zugrundeliegenden Fragestellung beeinflusst. Bei zytologischer Untersuchung des Spontanharns von angenommen Gesunden wie in der Arbeitsmedizin werden sich kaum Urothelien im Doppelzentrifugat finden.

Die **standardisierte Freitextdiagnose** soll auf dem „Paris-System for Reporting Urinary Cytology 2016“ basieren. Speziell die Übersetzung ins Deutsche wurde beim Arbeitstreffen lang und ausführlich diskutiert. Die in sehr konstruktiver Atmosphäre geführte Diskussion ergab, dass den Vorständen der einzelnen wissenschaftlichen Fachgesellschaften nachfolgend beschriebener Vorschlag vorgelegt werden konnte. Sowohl die ÖGZ wie die ÖGU haben die Empfehlungen bereits in ihren Vorständen behandelt, die ÖGPath tat dies in ihrer Juni-Sitzung.

Neben der Konklusion „Material für Dignitätsbeurteilung nicht ausreichend, weil ...“ finden sich folgende Kategorien:

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

Ziel dieses Schemas ist es, den Urologen in seiner Patientenversorgung mit dem zu unterstützen, was die Zytodiagnostik am besten kann – Erkennen von hochgradigen (G3) Urothelmalignomen, unab-

hängig von deren Invasivität. Diese Zellen weisen morphologische Malignitätskriterien auf, die auch ohne durch jahrelanges Training gewonnene Expertise vom zytologisch Tätigen erkannt werden können und die Erkennungsrate sich über die Zeit nicht verändert [3]. Um die Kommunikation zu vereinfachen, wurde der Weg einer nomenklatorischen Anlehnung an die histologische Befundkonklusion gegangen. Gleichzeitig soll die Anzahl der unklaren Beschreibung von Atypie reduziert werden.

„**Negativ für high-grade Urothelkarzinom**“ bedeutet, dass sich im beschriebenen Material keine Zellen mit morphologischen Kriterien (Malignitätskriterien) vereinbar mit high-grade Malignität finden. Einzelzellen, Gruppen und pseudopapilläre Formationen, aufgebaut aus zytologisch unauffälligen Urothelien, gehören dieser Gruppe an. Die Diagnose beruht somit auf der Beurteilung der Einzelzellmorphologie. Virusbedingte Kernveränderungen (decoy cells) sind in diese Kategorie einzuordnen. Pseudopapilläre Urothelproliferate, die den Zytologen an eine low-grade Neoplasie denken lassen, sich aber kaum von Proliferaten bei Entzündung, Lithiasis oder Manipulation unterscheiden, werden als Untergruppe zu negativ für high-grade Urothelkarzinom gesehen, siehe Beispiele in **Abb. 2**.

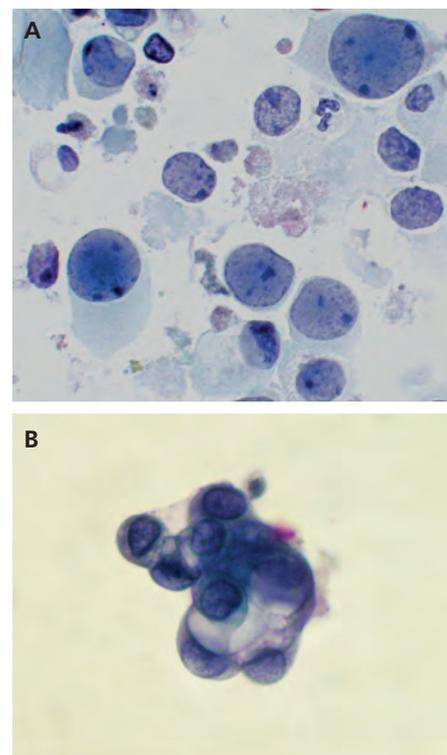


Abb. 2: A) **decoy cells wie bei Virusnephropathie**, B) **Pseudopapilläre Formation urothelialer Zellen. Negativ für high-grade Urothelkarzinom**

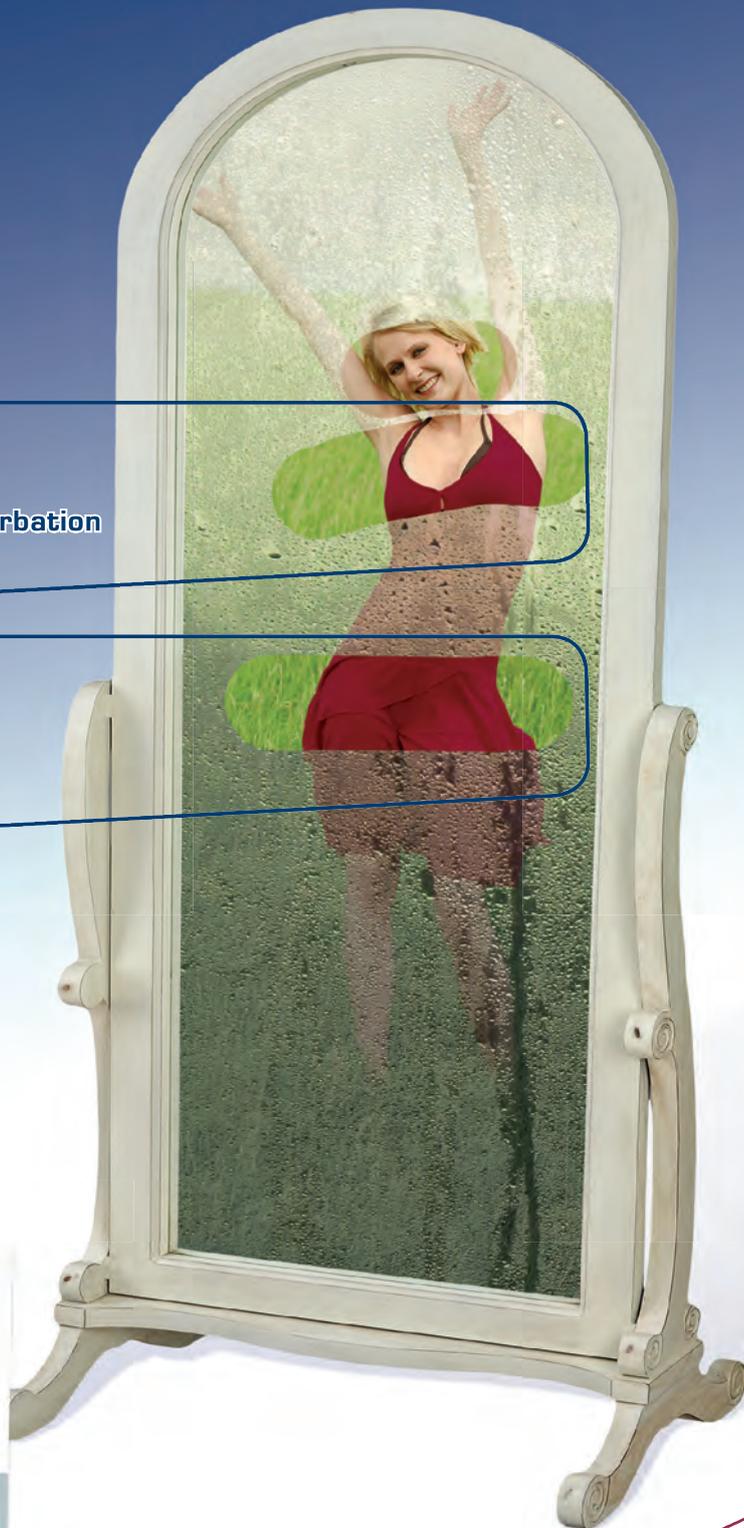
# UNIDROX® KLÄRT EINFACH ZWEIMALIG!

## LUNGE KLAR

Zur Behandlung der akuten Exazerbation  
einer chronischen Bronchitis.

## BLASE KLAR

Zur Behandlung von Infektionen  
der unteren Harnwege.



Breitbandantibiotikum: **GREENBOX\***



ANGELINI

Fachkurzinformation siehe Seite 67

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

ADMAN 05/2015

**1x**  
**TÄGLICH**  
**REICHT!**

## Hauptthema: Urothologie

„**Atypische urotheliale Zellen**“ bedeutet, dass sich im Zentrifugat Urothelien finden, deren morphologische Veränderungen über jenes Maß hinausgehen, das der Zytopathologe im Rahmen von Reaktion, Reparation oder Degeneration erwarten kann, aber die Morphologie dieser Zellen keine Diagnose eines high-grade Malignoms erlaubt (Beispiel siehe Abb. 3).

„**Verdacht auf high-grade Urothelkarzinom**“ ergibt sich, wenn zu wenig (< 5) suspekta Urothelien im Zentrifugat nachweisbar sind oder zusätzliche ausgeprägte Degeneration/Regression der irregulären Urothelien eine eindeutige Diagnose verhindert. „**High-grade Urothelkarzinom**“ beschreibt Zentrifugate mit ausreichend gut beurteilbaren urothelialen Zellen, die eindeutige Malignitätskriterien aufweisen (Beispiel siehe Abb. 4).

Nur, wenn papilläre Urothelproliferate mit zentralem Stromacore im Zentrifugat von Spontanharnen gefunden werden, soll die Textdiagnose „**low-grade Neoplasie**“ angewandt werden. Es wird empfohlen, diese Kategorie selten und eher als Untergruppe von negativ für high-grade Urothelkarzinom zu verwenden.

Das Primum **beim nicht-urothelialen Malignom** im harnableitenden Trakt lässt sich in nur seltenen Fällen rein morphologisch spezifizieren. Vor allem bei unbekanntem Primum ist der Einsatz von Zusatzmethoden in vielen Fällen notwendig.

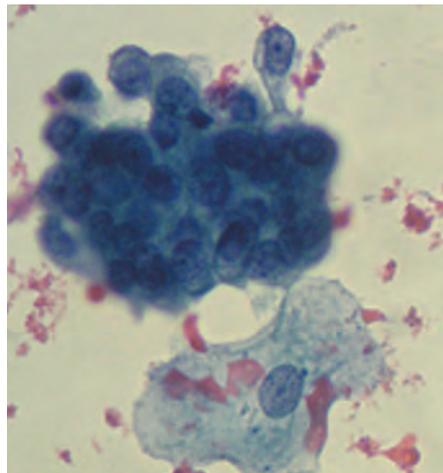


Abb. 3: **Atypische urotheliale Zellen**

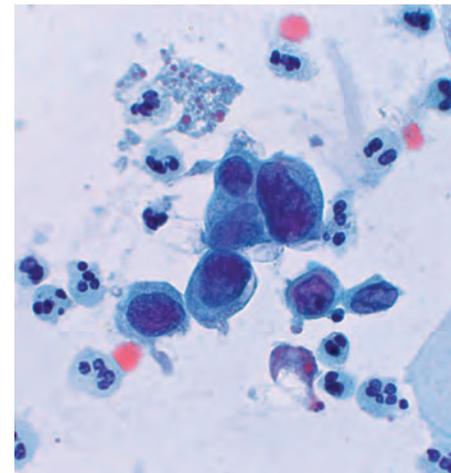


Abb. 4: **High-grade Urothelkarzinom**

### Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu hoffen, dass die auch bereits in der Schweiz in deutschsprachiger Version verwendeten, standardisierten Freitextdiagnosen als Teil des gesamten, aus sechs Teilen bestehenden, uro-zytologischen Berichts allgemein akzeptiert werden. Die auf Materialien aus dem Harntrakt beruhende Zytodiagnostik dient seit langem als hilfreicher Zusatz zur Zystoskopie, kann aber low-grade Neoplasien des Harntrakts nur bedingt erkennen. Die neue Befundnomenklatur konzentriert sich auf die Erkennung des high-grade Urothelkarzinoms, entspricht damit den seit Etablierung dieser Methode vor mehr als einem Jahrhundert neuen Erkenntnissen über das Blasenkarzinom und soll nun als bestmögliche Grundlage für heutige therapeutische Entscheidungen sowie

weiterführende Diagnostik in der Behandlung von Karzinompatienten mit bekannt langer Nachsorgezeit dienen.

#### Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Helene G. Wiener  
Klinisches Institut für Pathologie  
Med. Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien  
helene.wiener@meduniwien.ac.at

#### Literatur:

- [1] Owens CL, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, Rosenthal DL. A review of reporting systems and terminology for urine cytology. *Cancer Cytopathol.* 2013 Jan;121(1):9-14. doi: 10.1002/cncy.21253. Epub 2012 Nov 28.
- [2] DL Rosenthal, EM Wojcik and DFI Kurtycz. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology.* Springer International Publishing Switzerland 2016
- [3] Strittmatter F, Buchner A, Karl A, Sommer ML, Straub J, Tilki D, et al. Individual learning curve reduces the clinical value of urinary cytology. *Clin Genitourin Cancer.* 2011 Sep. 9(1):22-6.

**Appendix:** Die Autoren danken Elisabeth Fedl, Constanze Nemes, Wolfgang Pokieser, Peter Regitnig, Martin Tötsch als Vertretung der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie und Manfred Ratschek als Vertreter der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie für die sehr konstruktive und anregende Mitgestaltung der Diskussionsrunde „Harnzytologie“

# Familiäre Tumorsyndrome in der Urologie

K. Rötzer, A. Nader, G. Uyanik

## Einleitung

Bei etwa 5-10% der Tumorerkrankungen handelt es sich um erbliche Formen, die im Rahmen von familiären Tumoprädispositionssyndromen auftreten. Als Ursache für diese Form von Tumorerkrankungen finden sich erbliche Mutationen in bestimmten Genen, die in der Regel eine zentrale Rolle in der Reparatur des Erbgutes oder in der Kontrolle des Zellzyklus spielen. Häufig sind die gleichen Gene auch bei sporadischen (nicht familiären) Tumoren mutiert. In diesem Fall handelt es sich um somatische, auf den Tumor beschränkte Mutationen. Die Besonderheit der familiär auftretenden Formen liegt darin, dass in der Regel eine so genannte Keimbahnmutation, die durch die Eltern vererbt wird, in allen Körperzellen vorliegt und somit bereits der erste Schritt in Richtung Tumorentstehung getan ist. Selten entstehen solche Mutationen neu nach der Befruchtung (*de novo*) und können in diesem Fall, wenn die Keimzellen auch betroffen sind, ebenfalls an die Nachkommen weitervererbt werden. In der überwiegenden Zahl der Fälle erfolgt die Vererbung autosomal-dominant. Das bedeutet, dass statistisch 50% der Nachkommen geschlechtsunabhängig die entsprechende Mutation erben und dadurch ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Krebserkrankung haben. Dabei sind die unterschiedlichen Tumorsyndrome durch das Auftreten eines bestimmten und oftmals charakteristischen Tumorspektrums gekennzeichnet, wobei Überlappungen bestehen. Häufig erfolgt die Namensgebung auf Basis des vorherrschenden Tumortyps / der vorherrschenden Tumortypen. Die Kenntnis des Tumorspektrums ist nicht nur für die Diagnosestellung essenziell, sondern auch für die Empfehlungen hinsichtlich Früherkennungsmaßnahmen bzw. prophylaktischer Maßnahmen (z.B.

Operationen). Zunehmend werden auch zielgerichtete Therapien auf Basis genetischer Befunde möglich, wobei diese Option sowohl für somatische, als auch für Keimbahnmutationen besteht. Für verschiedene Tumoprädispositionssyndrome existieren in vielen Fällen genaue Diagnosekriterien, an Hand derer einerseits die klinische Diagnose gestellt wird und sich andererseits auch eine Indikation zur genetischen Analyse ergibt.

## Familiäre Tumorsyndrome

Hinweisend für ein familiäres Tumorsyndrom sind neben dem typischen Tumorspektrum innerhalb einer Familie ein junges Erkrankungsalter, ein syn- oder metachrones Auftreten von mehreren Tumoren bei einem Patienten, sowie in manchen Fällen das Auftreten äußerst seltener Tumoren.

Besonders häufig auftretende, familiäre Tumoprädispositionssyndrome sind der erbliche Brust- und Eierstockkrebs (HBOC) und das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC bzw. Lynch-Syndrom). Beispiele für Tumoprädispositionssyndrome mit Schwerpunkt im urologischen Bereich sind das Von Hippel-Lindau Syndrom (VHL), das Birt-Hogg-Dubé Syndrom (BHDS), die hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom (HLRCC) und das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom (HPRCC).

Das Von Hippel-Lindau Syndrom ist klinisch durch das Auftreten von verschiedenen malignen und benignen Neoplasmen, am häufigsten retinale, zerebelläre und spinale Hämangioblastome, Nierenzellkarzinome und Phäochromozytome, gekennzeichnet. Beim Birt-Hogg-Dubé Syndrom finden sich Hautläsionen (vor allem Fibrofollikulome), Nierentumoren und Lungenzysten, evtl. in Verbindung mit einem Pneumothorax. Die familiäre Leiomyomatose äußert sich durch das



Dr. Katharina Rötzer

Auftreten multipler kutaner Leiomyome bei mehreren Mitgliedern einer Familie. Die am häufigsten assoziierten Erkrankungen innerer Organe sind Leiomyome des Uterus und Nierenzellkarzinome. Die Vererbung der genannten Syndrome erfolgt autosomal-dominant [1]. Zur Tumorgenese und ausführlicheren Beschreibung der Entitäten verweisen wir auf den Artikel von Ellen Heitzer „Genetik des Nierenzellkarzinoms“ in der Ausgabe 52 der NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (Seiten 12-16) [2].

Bei der genetischen Diagnostik kommen neben der Analyse einzelner Gene (Eingenanalyse) zunehmend auch sogenannte Panel-Analysen, bei denen mehrere, mit der entsprechenden heterogenen Erkrankung assoziierte Gene, gleichzeitig analysiert werden, zum Einsatz. Gelingt es dabei, die pathogene Mutation in einem Gen zu identifizieren, dann können sich (noch) nicht-betroffene Angehörige auf die nun bekannte familiäre Mutation hin prädiktiv untersuchen lassen. Nur jene Angehörige, die die Mutation tragen, haben auch das damit einhergehende erhöhte Risiko für die assoziierten Tumore und es werden engmaschige Früherkennungsmaßnahmen und/oder prophylaktische Eingriffe (Operationen, Endoskopien) empfohlen. Jene Angehörige, die die Mutation nicht tragen, können aus der engmaschigen Früherkennung entlassen werden (sofern nicht der Verdacht auf eine zweite, noch unbekannte Mutation besteht). Wenn es nicht gelingt, die pathogene, familiäre

## Hauptthema: Urothologie

Mutation zu identifizieren, ist keine prä-diktive Testung gesunder Familienmitglieder möglich und es sind weiterhin die engmaschigen Früherkennungsmaßnahmen zu empfehlen. Zwar sinkt durch den fehlenden Nachweis in den untersuchten Genen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines familiären Tumorsyndroms, es kann aber gleichzeitig nicht ausgeschlossen werden. Der Grund dafür liegt in der Heterogenität der Tumorsyndrome. Die pathogene Mutation könnte in diesem Fall in einem nicht untersuchten bzw. (noch) nicht bekannten Gen liegen.

### Vor der Testung: Genetische Beratung

Dies macht deutlich, dass bei der Aufklärung und Einleitung einer genetischen

Diagnostik hinsichtlich eines familiären Tumorprädispositionssyndroms eine entsprechende sensible Vorgehensweise erforderlich ist. Diese Vorgehensweise ist auch im Gentechnikgesetz (GTG) berücksichtigt. Es ist Fachärzten erlaubt, innerhalb ihres Fachgebietes genetische Beratungen durchzuführen und die genetische Diagnostik zu veranlassen. Für Tumorprädispositionssyndrome bedeutet dies traditionellerweise, dass der Tumor / die Tumoren mit dem höchsten Lebenszeitrisiko / den höchsten Lebenszeitrisiken Teil des jeweiligen Fachgebietes sein müssen. Im GTG ist auch verankert, dass Ratsuchenden / Patienten eine psychologische Unterstützung angeboten werden muss. Deshalb ist es sinnvoll, diese genetischen Beratungen möglichst in einem interdisziplinären Setting durchzuführen, um die Ratsuchenden umfassend berate-

ten und Ihnen eine informierte Entscheidungsfindung ermöglichen zu können.

Besondere Bedeutung kommt bei der genetischen Beratung der Stammbaumerstellung zu, wobei diese mindestens 3 Generationen erfassen sollte. Um die Familienanamnese möglichst genau erheben zu können, ist es sinnvoll, den Ratsuchenden bereits bei der Anmeldung zur genetischen Beratung anzuraten, sich auf diese Fragen vorzubereiten und gegebenenfalls Unterlagen zusammenzutragen. Informationen zur Anzahl und zum Alter bei Erstdiagnose der Erkrankten sind wesentliche Voraussetzungen, um die Diagnosekriterien korrekt anwenden zu können. Der Stammbaum hilft z.B. bei der Beurteilung, ob die Erkrankten in derselben (groß-)väterlichen oder (groß-)mütterlichen Linie liegen und wie hoch die for-

Tab. 1

Nierentumor Subtyp	Klinik/ Prognose	Mutiertes Gen	Assoziiertes familiäres Tumorsyndrom	Lebenszeitrisiko für RCC für MutationsträgerInnen
Klarzelliges Karzinom	Schlechtere Prognose als papilläre und chromophobe RCC	<i>VHL</i>	Von Hippel-Lindau Syndrom	24-45% (evtl. bis 70%)
		<i>TSC1, TSC2</i>	Tuberöse Sklerose	1-3%
		<i>BAP1</i>	Familiäres RCC	Nicht bekannt
Multiple, bilaterale klarzellige Nierenzellkarzinome		unbekannt	Konstitutionelle Chromosom 3-Translokationen (3p13-14)	Nicht bekannt
Papilläres Nierenzellkarzinom Typ 1	Eher frühere Stadien, bessere Prognose als ccRCC	<i>MET</i>	Hereditäres, papilläres RCC (HPRCC)	67%
Papilläres Nierenzellkarzinom Typ 2: eosinophil	Grading, schlechtere Prognose	<i>FH</i>	Leiomyomatose mit RCC-assoziiertem RCC (HLRCC)	2-21%
		<i>HRPT2</i>	Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom (HPT-JT)	Nicht bekannt
		<i>Unbekannt</i>	Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom	Nicht bekannt
Chromophobes Nierenzellkarzinom, hybrides chromophobes Onkozytom, papilläres Nierenzellkarzinom	Weniger aggressiv, Frühstadien, gute Prognose	<i>FLCN</i>	Birt-Hogg-Dubé Syndrom	34%
Multiple Angiomyolipome, PEComa/ (Lymphangioliomyomatose)		<i>TSC1, TSC2</i>	Tuberöse Sklerose	1-3%

Adaptiert nach Randall et al., 2014 und WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, Moch et al., 2016

malgenetische Wahrscheinlichkeit für bislang nicht erkrankte Angehörige ist, Anlageträger zu sein.

Die genaue Kenntnis der Tumorentitäten und deren histopathologische Einteilung helfen bei der Entscheidung und Aufklärung in Bezug auf die passende genetische Diagnostik. Dies gilt insbesondere auch für die Tumoren der Niere (Tab. 1). So würde z.B. die Kenntnis, dass es sich um (familiäre) papilläre Nierenzellkarzinome handelt, primär zur Analyse des *MET*-Gens führen, aber auch Mutationen im *FH*-Gen können zu Grunde liegen. Bei einem klarzelligen Nierenzellkarzinom hingegen ist, je nach persönlicher und Familienanamnese, in erster Linie das *VHL*-Gen in Betracht zu ziehen, weitere Gene, in denen sich Mutationen nachweisen lassen können, sind die Gene für die tuberöse Sklerose (*TSC1* und *TSC2*) sowie *BAP1*. Beim Birt-Hogg-Dubé Syndrom finden sich u.a. Onkozytome und chromophobe Nierenzellkarzinome, die molekulargenetische Analyse sollte in diesem Fall primär das *FLCN*-Gen miteinschließen.

Bei der Stammbaumerhebung und Beratung wird auch auf weitere assoziierte Symptome geachtet. So können z.B. ein vergrößerter Kopfumfang und/oder bestimmte Hautauffälligkeiten (Tricholemmome) auf das Vorliegen eines *PTEN*-assozierten Nierenzellkarzinoms hindeuten. Wenn hingegen Epilepsien in der Eigen- und/oder Familienanamnese auffallen, dann sollte an eine tuberöse Sklerose gedacht werden.

Für Urologen besonders erwähnenswert ist noch, dass männliche Träger einer Mutation im *BRCA2*-Gen, aber auch im *BRCA1*-Gen, eine engmaschige Betreuung benötigen, vor allem auf Grund des erhöhten Risikos für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. Dies wird oft wenig beachtet bzw. ist dies oft wenig bekannt. Wesentlich ist dabei, dass die Tumore nicht nur häufiger vorkommen und früher auftreten, sondern auch aggressiver wachsen als sporadische Prostatakarzinome [3]. Es wird daher eine jährliche Früherkennungsuntersuchung mit Tastbefund und PSA-Wert ab dem 40. Lebensjahr empfohlen. Bei einem auffälligen Befund (also auch, wenn sich z.B. atypische kleinazinäre Proliferate (ASAP) im Stanzzyylinder finden) sollte außerdem frühzeitig eine Prostatektomie in Erwägung gezogen werden. Aus diesem Grund ist eine Betreuung durch einen Urologen wesentlich, der mit diesen Besonderheiten vertraut ist.

Auf der anderen Seite werden zunehmend alternative Therapieoptionen für Prostatakarzinome mit Mutationen in den Genen *BRCA1* und/oder *BRCA2* im Rahmen klinischer Studien erprobt. Allen voran ist die Gruppe der *PARP*-Inhibitoren zu nennen, die seit einiger Zeit bei rezidiviertem Eierstockkrebs und nachgewiesener Mutationen in den Genen *BRCA1* und/oder *BRCA2* zum Einsatz kommen. Die Therapie beruht auf einer Blockierung eines alternativen DNA-Reparaturweges und soll besonders gezielt die Tumorzellen zum Absterben bringen [4]. Die ersten Versuche für fortgeschrittenen Prostatakrebs sind vielversprechend [5,6], in den USA wird daher derzeit eine beschleunigte Zulassung des Wirkstoffes angestrebt. Eine weitere Option könnten platinhaltige Chemotherapien darstellen, da diese bei *BRCA*-mutierten Tumoren besonders wirksam sein können. Für Brustkrebs gibt es bereits entsprechende Überlegungen in diese Richtung [7], aber auch für Prostatakarzinome gibt es erste Hinweise, dass dies der Fall sein könnte [8].

### Zusammenfassung

Etwa 5-10% der Tumorerkrankungen treten im Rahmen von familiären Tumoprädispositionssyndromen auf. Eine humangenetische Beratung und genetische Untersuchungen ermöglichen in vielen Fällen eine Risikoabschätzung für Tumorerkrankungen bei Angehörigen von Betroffenen sowie für die Betroffenen selbst, an einem (weiteren) Tumor zu erkranken. Je nach Tumorspektrum und Erkrankungsrisiko werden spezielle Früherkennungsmaßnahmen sowie in manchen Fällen auch prophylaktische Operationen empfohlen. Zunehmend werden auch zielgerichtete Therapien auf Basis genetischer Befunde möglich, wobei diese Option sowohl für somatische (also nicht-erbliche), als auch für Keimbahnmutationen besteht.

### Korrespondenzadressen:

Dr. Katharina Rötzer  
katharina.roetzer@wgkk.at  
Univ. Prof. Dr. Gökhan Uyanik  
goekhan.uyanik@wgkk.at  
Zentrum für Medizinische Genetik

Prim. Dr. Alexander Nader, MSc.  
alexander.nader@wgkk.at  
Institut für Pathologie und Mikrobiologie

Hanusch Krankenhaus  
Heinrich-Collin-Straße 30  
1140 Wien

### Referenzen:

- [1] GeneTests Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2013. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed on February 26, 2016
- [2] Heitzer E. Genetik des Nierenzellkarzinoms. NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie 2015 52:12-16
- [3] Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 May 10; 31(14):1748-57. doi: 10.1200/JCO.2012.43.1882. Epub 2013 Apr 8.
- [4] Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005 Apr 14; 434(7035):913-7.
- [5] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, Nava Rodrigues D, Robinson D, Omlin A, Tunariu N, Boysen G, Porta N, Flohr P, Gillman A, Figueiredo I, Paulding C, Seed G, Jain S, Ralph C, Protheroe A, Hussain S, Jones R, Elliott T, McGovern U, Bianchini D, Goodall J, Zafeiriou Z, Williamson CT, Ferraldeschi R, Riisnaes R, Ebbs B, Fowler G, Roda D, Yuan W, Wu YM, Cao X, Brough R, Pemberton H, A'Hern R, Swain A, Kunju LP, Eeles R, Attard G, Lord CJ, Ashworth A, Rubin MA, Knudsen KE, Feng FY, Chinnaiyan AM, Hall E, de Bono JS. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29;373(18):1697-708. doi: 10.1056/NEJMoa-1506859.
- [6] Castro E, Mateo J, Olmos D, de Bono JS. Targeting DNA Repair: The Role of PARP Inhibition in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer J*. 2016 Sep/Oct;22(5):353-356.
- [7] Anders CK, Carey LA. Epidemiology, risk factors and the clinical approach to ER/PR negative, HER2-negative (Triple-negative) breast cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 27, 2016)
- [8] Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Allelic Inactivation of BRCA2 in Platinum-sensitive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016 Jun;69(6):992-5. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.022.

## Die Seite des Präsidenten

M. Rauchenwald

Als ich vor etwas über einem Jahr angetreten bin, um die Präsidentschaft unserer wissenschaftlichen Gesellschaft zu übernehmen, hatte ich eine lange Liste an Vorhaben, die ich in meiner 2-jährigen **Amtsperiode** umsetzen wollte. Ich musste feststellen – und so ging es wahrscheinlich auch meinen Vorgängern – ein Jahr ist verdammt schnell vorbei und wenig von dem was ich wollte, konnte ich umsetzen.

Neben 4 Vorstandssitzungen mit jeweils bis zu 20 Tagesordnungspunkten sind laufend Vorlagen z.B. für die Spezialisierungsverordnung, den Österreichischen Strukturplan Gesundheit, Fragen zur Ausbildungsverordnung, zum Blutmanagement oder ähnliche, welche mehr oder weniger auch die Urologie betreffen, zu begutachten und zu kommentieren.

Interessanter ist die Vertretung unseres Fachs im wissenschaftlichen Beirat des Bundesministeriums für Gesundheit. In Sachen Qualitätssicherung haben wir in der Medizin allgemein einen großen Nachholbedarf. Erste **amtliche Maßnahmen** in diese Richtung stellte die bundesweit einheitliche Ergebnisqualitätsmessung aus Routinedaten, das Projekt „Austrian Inpatient Quality Indicators“, kurz A-IQI genannt, dar. Die diesbezügliche Steuerungsgruppe setzt sich aus den Landesgesundheitsfonds, Privatkrankenanstalten-Finanzierungsfonds, Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger und dem Bundesministerium für Gesundheit zusammen. Leiterin des Projekts ist Frau Dr. Silvia Türk. Schwerpunktthema im Rahmen des A-IQI-Projekts 2015/2016 war – neben Herz- und Gefäßchirurgie – die Urologie. Insgesamt wurden im letzten Jahr 9 Peer-Review-Verfahren an urologischen Abteilungen durchgeführt und man kann, glaube ich, guten Gewissens behaupten, dass, nach anfänglicher Skepsis vor allem der Betroffenen, letztendlich für alle Beteiligten ein positiver

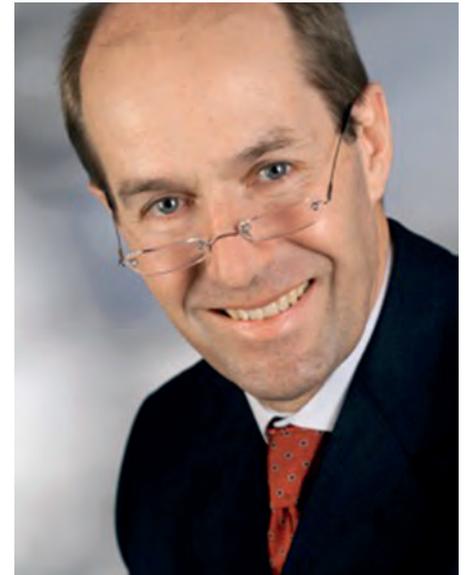
Lernprozess zugunsten der Patientenversorgungsqualität stattgefunden hat.

Weitere laufende Projekte des wissenschaftlichen Beirats sind die ambulante Qualitätsmessung Blasenkarzinom, die sich mit dem vorstationären Ablauf der Diagnostik beim Blasenkrebs beschäftigt und die Diskussion um Mindestfrequenzen für Zystektomien.

Als im Journal **krebs:hilfe! 7:2016** ein Artikel zum Thema **Onkologie in Wien 2030** unter ausschließlicher Beteiligung von Onkologen, Gynäkologen und Chirurgen erschien, musste ich mich im nächsten Heft **10:2016** unverzüglich als Vertreter der Urologie zu Wort melden und den Stellenwert unseres Fachs, das etwa 25% aller soliden Tumore behandelt, betonen.

Erfreulich war das Ergebnis einer Pressekonferenz der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie unter der Leitung ihres Präsidenten Univ. Prof. Dr. Martin Klimpinger im Februar 2016 mit dem Thema Uro-Pathologie, bei der ich als Vertreter unseres Fachs anwesend sein durfte und die, zwar ein bisschen verzögert, aber dann doch ein recht starkes mediales Echo gefunden hat, welches auch die Uro-Onkologie entsprechend widerspiegelt hat.

Unsere **LooseTie**-Kampagne gemeinsam mit dem Berufsverband und der Krebshilfe Österreich hat auch wieder Fahrt aufgenommen und war im letzten Jahr zwar (bewusst) nicht im TV, aber dafür mehr in den anderen Medien vertreten. Ich glaube, dass wir hier alle gemeinsam intensiv weiter an der Marke LooseTie arbeiten und diese promoten müssen, um sie in den nächsten Jahren als männliches und urologisches Pendant zu **PinkRibbon** zu etablieren. In Kombination mit der jährlichen **Movember**-Aktion müssen wir weiter am besseren Vorsorge-Bewusstsein der Männer arbeiten.



Prim. Univ. Doz. Dr. Michael Rauchenwald

Zum Networking für unser Fach gehört aber auch, weiter für einen höheren Stellenwert der Urologie in Studium und ärztlicher Ausbildung zu kämpfen und das Image und die Bedeutung der Urologie in der Öffentlichkeit weiter zu formen und als ein bedeutendes Fach nicht nur in der Krebsbehandlung bei Mann UND Frau, sondern auch auf dem Gebiet der **Urologie der Frau** (bewusst nicht Uro-Gynäkologie!) und der Kinderurologie zu festigen.

Dies ist von besonderer Bedeutung, da z.B. aktuell – wie einige unter uns meinen – **feindliche Übergriffe** von gynäkologischer Seite auf unser **zystoskopisches Territorium** stattfinden und diese unbedingt abgewehrt werden müssen. Persönlich bin ich der Meinung, dass diese Abwehr primär mit den uns (anzu)eig(n)en(d)en Waffen der Kompetenz auf dem Gebiet der Urologie der Frau stattfinden sollte. Ich bin dafür, auf fachlich-sachlicher Ebene gemeinsam mit den Vertretern der Gynäkologie die Grenzen abzustecken und die Spielregeln für das von der frauenheilkundlichen Seite eingereichte Modul Uro-Gynäkologie festzulegen. Die urologische Seite rufe ich auf, sich intensiver mit dieser Thematik auseinanderzusetzen, um die fachliche Kompetenz bieten zu können.

Bei Rekapitulation der Inhalte der Editorials bzw. Kolumnen der Herausgeber in den letzten Ausgaben der NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie habe ich festgestellt, dass



# Spontan

steht ihm gut.

**DER NEUE  
PDE-5-HEMMER**



BEI EREKTILER DYSFUNKTION:

**SCHNELLER WIRKEINTRITT<sup>1</sup>**

**LANGE WIRKDAUER<sup>1</sup>**

**GUTE VERTRÄGLICHKEIT<sup>1</sup>**

**Spedra<sup>®</sup>**  
avanafil

einige weitere Gedanken, die mich rund um unser Fach und die allgemeine Arbeitssituation bzw. Lage in unserem Gesundheitssystem beschäftigen, bereits in meinem Sinne abgehandelt und kommentiert worden sind. Im Sinne des Karl Valentin Zitats, **dass zwar schon alles gesagt worden ist, aber nur noch nicht von allen**, erlaube ich mir, doch die Frage zu stellen, warum offensichtlich der wissenschaftliche Enthusiasmus unserer urologischen Jugend stark nachgelassen hat.

Einiges in der Ausbildung ist besser geworden. Wir haben die ASU mit ihren erfolgreichen, gut angenommenen Modulen und wir haben die jährlichen Standortbestimmungen des theoretischen Wissens durch das In-Service-Assessment der EBU.

Andererseits werden speziell die praktische und insbesondere die chirurgisch-operative Ausbildung durch die Ein-

führung des Arbeitszeitgesetzes deutlich erschwert. Trotzdem müsste ja weiterhin die natürliche Neugierde, der Drang Althergebrachtes zu hinterfragen und Dogmen zu stürzen, vorhanden sein? Gibt es durch die Inflation an Professorentiteln an und um die wie Schwammerln aus dem Boden schießenden Universitäten keine Motivation mehr, sich zu habilitieren? Die Lehrbefugnis hängt ja damit offensichtlich nicht mehr zusammen!? Ist es aufgrund unserer schlechten Vorbildwirkung (in welcher Richtung auch immer) nicht mehr erstrebenswert, eine Führungsposition anzustreben?

Ich bin nun seit 30 Jahren in der Urologie tätig und mir macht es immer noch Spaß. In der Urologie tut sich so viel – ständig neue technische Errungenschaften auf diagnostischem und therapeutischem Gebiet, laufend neue medikamentöse Therapieoptionen, vor allem im onkologischen Bereich ... das muss doch motivieren!

Ich freue mich jedes Mal, wenn ich mit den jungen Kolleginnen und Kollegen zusammenkomme und diskutieren kann. In meiner Tätigkeit in der EBU, speziell im Examination Committee habe ich das Gefühl, für den urologischen Nachwuchs etwas Sinnvolles tun zu können. Lasst uns gemeinsam die Urologie weiterentwickeln und ihre interdisziplinäre Stellung festigen bzw. ausbauen.

Abschließend darf ich alle Mitglieder der ÖGU aufrufen, uns Anregungen und Vorstellungen zu einem neuen Logo der Gesellschaft zukommen zu lassen. Was erwarten unsere Mitglieder und auch da wieder insbesondere die jüngere Generation, die damit dann leben muss, von diesem Signet ihrer wissenschaftlichen Gesellschaft?

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

#### Fachkurzinformation zu Seite 11

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

**BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper. ATC-Code: L01XC17. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats enthält 10 mg Nivolumab. Eine 4-ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Nivolumab. Eine 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Nivolumab. Nivolumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen. **Sonstige Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol (E421), Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure), Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts), Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. Jeder ml des Konzentrats enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. **ANWENDUNGSGEBIETE:** **Melanom:** OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):** OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. **Nierenzellkarzinom (RCC):** OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. **Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL):** OPDIVO ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **STAND: 11/2016.** Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

#### Fachkurzinformation zu den Seiten 17 und 65

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

Aus der Fortbildungskommission

# Jahrestagung der ÖGU 2016

St. Krause

In diesem Jahr fand die jährliche Fortbildungstagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie wiederum im Donauforum der Oberbank statt, leider aber auf Wunsch der Bank zum letzten Mal. Der Kongress hatte über 400 Teilnehmer, es wurden sieben Vortragssitzungen angeboten und die Jahreshauptversammlung sowie diverse Arbeitskreise abgehalten. Eine umfangreiche Industrieausstellung mit 45 Ausstellern, Inserenten und Sponsoren begleitete diesen Kongress.

Die Tagung begann mit der Sitzung „Das Wichtigste aus 2016“. Die Referenten Doz. Gust, Doz. Hutterer referierten zum Nierenkarzinom, Dr. Loidl und Dr. Lusuardi über die Highlights der Uro-Onkologie aus dem laufenden Jahr. Fr. Prof. Wiener machte die neue WHO-Klassifikation für die Urin-Zytologie für den praktizierenden Urologen anschaulich (siehe auch H.G. Wiener, Sh. Shariat, St. Madersbacher: „Neue Befundnomen-

klatur in der Harnzytologie – Eine Chance zur besseren Kommunikation zwischen onkologisch tätigen Urologen und Zytopathologen?“, Seite 29-32 in dieser Ausgabe). Im Anschluss folgte eine Sitzung über „Operatives Management“ mit den Themen des peri-op. Bridging (Prof. Gary), der Thromboseprophylaxe (Prof. Bur) und dem Fast-Track bei der Zystektomie (Dr. Weibl).

In der Mittagspause erfolgte bei einem Buffet der Besuch der Industrieausstellung. Zeitgleich wurden zwei Lunch-Symposien und diverse Arbeitskreissitzungen abgehalten.

Die Freitag Nachmittag-Sitzungen starteten mit der Veranstaltung „Prostata und urologische Infektionen“. Praktische Themen aus dem Alltag des Urologen mit PSA-Screening (Dr. Henning), Stellenwert der Urodynamik bei der BPH (Prof. St. Madersbacher), minimal-invasive Op-Techniken bei der BPH (Prof. Rieken),



**Prim. Univ. Prof. Dr. Steffen Krause**

Rektal-Abstrich vor Prostatabiopsie (Prof. Thalhammer), chronische Prostatitis (Doz. Diemer) und Differenzialdiagnose Nykturie (Doz. Engelhardt) wurden präsentiert und diskutiert. Nach einer kurzen Pause folgten berufspolitische Themen: Die elektronische Gesundheitsakte – ELGA (Hr. Hießl) und das papierfreie Krankenhaus (Fr. Fiereder). Der Vortrag von Dr. Bes zum Thema Uro-Gynäkologie führte zu einer emotionalen Diskussion.

In der Stunde des Nachwuchses wurden folgende Autoren für ihre Publikationen aus dem Jahre 2016 mit jeweils € 1.500,- prämiert (**Abb. 1**):

1. **Dr. Stephan Seklehner**, Baden-Mödling: „Does a retrograde pyelography prior to ureteroscopy influence stone-free rates and complication rates in ureteral calculi?“
2. **Dr. Klaus Eredics**, KFJ Wien: „Active surveillance for low-risk prostate cancer in Austria: the online registry of the Qualitätspartnerschaft Urologie (QuapU)“

Drei Stipendiate des Richard-Übelhör-Stipendiums (je € 5.000,-) wurden wie folgt vergeben:

1. **Dr. Maximilian Seles** (**Abb. 2**), Graz: „Role of long non-coding RNAs in renal cancer stem cells“
2. **Dr. David D'Andrea** (**Abb. 3**), AKH Wien: „The role and mechanism of argon preconditioning for oxygen glucose deprivation induced cell death in human renal cells“



**Abb. 1: Prim. Univ. Prof. Dr. Steffen Krause, Dr. Klaus Eredics, KFJ Wien, Dr. Stephan Seklehner, Baden-Mödling (v.l.n.r)**



Abb. 2: Dr. Maximilian Seles, Graz



Abb. 3: Dr. David D'Andrea, Wien



Abb. 3: Dr. Christa Strasser, Linz,  
Univ. Prof. Dr. Steffen Krause, Linz  
(v.l.n.r)

3. Dr. Christa Strasser (Abb. 4),  
KUK Linz: „The urinary microbiome  
in urothelial bladder cancer.“

Mit der Jahreshauptversammlung der Gesellschaft, durchgeführt von ÖGU Präsident Doz. Rauchenwald und Sekretär Prof. St. Madersbacher, wurde der erste Kongresstag traditionell beendet.

Der Samstag Vormittag begann mit „Bildgebung in der Urologie“. Der klinische Alltag in der uro-onkologischen Diagnostik (CT, MRT, Nuklearmedizin, metabolisch, Sentinel-Lymphknoten) wurden durch Doz. Ponhold, Doz. Pallwein-Prettner, Doz. Remzi und Doz. Brössner vorgestellt. Mit der zukünftigen virtuellen Realität in Anatomie und Diagnostik beeindruckte Prof. Fellner die Zuhörer.

Der Ehrenvortrag wurde im Anschluss im Rahmen einer „International Lecture“ von Prof. Alberto Briganti aus Mailand (Italien) gehalten. Themen waren die Rolle der Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom, und die Möglichkeiten einer erfolgreichen akademisch-urologischen Laufbahn in der heutigen Zeit. Nach einer Mittagspause mit einer gesponserten Weißwurst-Jause erfolgte abschließend der Themenblock „Blasenfunktionsstörung und Neuro-Urologie“: Harninkontinenz beim alten Patienten (Dr. Rom), Botox bei der Urgeblase (Fr. Dr. Petrovic), LUTS bei Patienten mit cerebralen Erkrankungen (Prof. Madersbacher) und die suprapontine Kontrolle des unteren Harntrakts (Dr. Mehnert). In diesem Zusammenhang wurde von Prof.

Madersbacher die neu gegründete *International Neuro-Urology Society* (INUS) vorgestellt.

Rückblickend können wir einen reibungslosen Kongressablauf bestätigen, die bisherige Resonanz und das Feedback der Teilnehmer und Industrie fiel insgesamt sehr gut aus. Somit haben wir (die Fortbildungskommission der ÖGU und das Kongressteam) die berechtigte Hoffnung, die österreichischen Urologen nächstes Jahr wieder in Linz, diesmal in einer neuen Lokalität, zahlreich begrüßen zu dürfen.

Prim. Prof. Dr. Steffen Krause  
Vorsitzender der  
Fortbildungskommission der ÖGU

## ANKÜNDIGUNG:

### Hauptthema NÖGU Nr. 55 (Juni 2017)

# Sexualmedizin

## Was Sie schon immer über Sex wissen wollten

# Entspannen – Harndrang unter Kontrolle



Fachkurzinformation siehe Seite 67

Aus der Ausbildungskommission

# Novelle des Gesundheits- und Krankenpflegegesetzes (GuKG) BGBl I Nr. 75/2016 – Wozu brauchen wir denn nun das schon wieder?

E. Plas



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



Nachdem die ersten Bewilligungen der Ausbildungsstellen durch die Landesärztekammern abgearbeitet und ausgestellt wurden, habe ich mir gedacht, aus aktuellem Anlass die Novelle des GuKG darzustellen. Ist dies von Bedeutung für die ärztliche Tätigkeit – grundsätzlich nein; wir arbeiten zwar eng zusammen, aber Einfluss auf Ausbildung etc. haben wir keine; de facto ist die Novelle jedoch meines Erachtens von großer Bedeutung, da im Rahmen der Novelle der Ärzteausbildung die Übernahme medizinischer Tätigkeiten nicht nur neu definiert sondern eine grundsätzliche Erfordernis darstellt, die erfüllt sein muss, ansonsten besteht kein Anspruch auf Anerkennung als Ausbildungsstätte.

Deshalb möchte ich Ihnen eine Zusammenfassung einer Präsentation einer Juristin der WGKK, Fr. Mag. Klein, die gleichzeitig auch DGKS ist, wiedergeben und deren wesentliche Inhalte darstellen. Diese Neuerungen haben nicht nur

Auswirkungen auf den stationären sondern auch den niedergelassenen Bereich, je nachdem, welche Kolleginnen und Kollegen in den Ordinationen, Ambulatorien etc. mitarbeiten.

## Neue Berufsdefinitionen

Seit 1. September 2016 gibt es nun 3, im Rahmen der Novelle definierte Berufe, nämlich 1. den **gehobenen Dienst für Gesundheits- und Krankenpflege**, 2. die **Pflegefachassistenz** (neuer Beruf, beinhaltet eine 2-jährige Ausbildung) sowie 3. die **Pflegeassistenz** (bisher Pflegehilfe). Seit 2.8.2016 lautet zudem gemäß §11 die Berufsbezeichnung der weiblichen Angehörigen des gehobenen Dienstes „diplomierten Gesundheits- und Krankenpflegerin“.

Nicht nur diese Berufsbezeichnung wurde verändert sondern auch die Grundausbildung, wodurch ab 1. Jänner 2018 keine speziellen Grundausbildungen für

Kinder- und Jugendlichenpflege sowie psychiatrische Gesundheits- und Krankenpflege angeboten werden (vor diesem Zeitpunkt begonnene Ausbildungen werden nach den bisher geltenden Bestimmungen fortgesetzt und abgeschlossen), sondern dies im Rahmen der generalisierten Grundausbildung in der Allgemeinen Gesundheits- und Krankenpflege erfolgen wird. In weiterer Folge wird ab 1. Jänner 2024 die Ausbildung des gehobenen Dienstes nicht mehr in Schulen für Gesundheits- und Krankenpflege, sondern nur mehr in Form von FH-Studiengängen (mit Abschluss Bachelor of Science [BSc]) erfolgen.

## Der gehobene Dienst für Gesundheits- und Krankenpflege

Die pflegerischen Kernkompetenzen wurden in §14 ebenso neu geregelt, wonach seit 2. August 2016 hierunter unter anderem auch folgende Kompetenzen fallen:

- Kontrolle und Evaluation aller pflegerischen Maßnahmen
- Theorie- und konzeptgeleitete Gesprächsführung und Kommunikation
- Beratung und Durchführung von Schulungen
- Förderung der Gesundheitskompetenz, Gesundheitsförderung und Prävention
- Erstellung von Pflegegutachten



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

**XIAPEX**<sup>®</sup>  
collagenase clostridium histolyticum  
Let's get things straight

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

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

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

## Aus der ÖGU

- Delegation, Subdelegation und Aufsicht
- Anwendung komplementärer Pflegemethoden

Weiters wurde in §15a die Weiterordnung von Medizinprodukten mit Gültigkeit ab 1. September 2016 definiert. Hierdurch sind Angehörige des gehobenen Dienstes berechtigt, ärztlich verordnete Medizinprodukte in den Bereichen Nahrungsaufnahme, Inkontinenzversorgung, Mobilisations- und Gehhilfen, Verbandsmaterialien, prophylaktische Hilfsmittel und Messgeräte sowie Ileo-, Jejun-, Colon- und Urostoma weiter zu verordnen.

Bei Ablehnung oder Einstellung der Weiterverordnung muss eine Mitteilung an den anordnenden Arzt erfolgen, eigenständige Abänderungen sind weiterhin nicht zulässig.

Den in §17 normierten Spezialisierungen der Gesundheits- und Krankenpflege, wurden mit Gültigkeit ab 2. August 2016 drei weitere hinzugefügt, nämlich 1. das Wundmanagement und Stomaversorgung, 2. die Hospiz- und Palliativversorgung und 3. die psychogeriatrische Pflege.

Geregelt wurde auch, dass Personen mit spezieller Grundausbildung (Kinder- und Jugendlichenpflege bzw. psychiatrische Gesundheits- und Krankenpflege) weiterhin zur Ausübung der Spezialisierung berechtigt sind. Zur Ausübung der allgemeinen Gesundheits- und Krankenpflege sind diese Personen nunmehr ohne Absolvierung einer verkürzten allgemeinen Grundausbildung berechtigt, sofern sie über die erforderlichen Kenntnisse und Fertigkeiten verfügen.

§15 beschreibt weiters die Kompetenzen bei medizinischer Diagnostik und Therapie, die ebenso seit 2. August 2016 gültig sind. Absatz 1 definiert die eigenverantwortliche Durchführung medizinisch-diagnostischer und medizinisch-therapeutischer Maßnahmen und Tätigkeiten nach ärztlicher Anordnung. Absatz 2 stellt zum wiederholten Mal klar, dass ärztliche Anordnungen schriftlich zu erfolgen haben sowie die Durchführung durch den gehobenen Dienst zu dokumentieren ist. Im Absatz 3 wird die vielerorts gelebte Praxis der mündlichen Anordnung klargestellt. Die mündliche Anordnung ist dann möglich, sofern 1. Dringlichkeit der Maßnahmen und Tätigkeiten es erfordern oder diese in unmittelbarer Anwesenheit des Arztes vorgenommen werden und 2. die Eindeutigkeit und Zweifelsfreiheit der Anordnung

sichergestellt sind.

Die schriftliche Dokumentation der ärztlichen Anordnung hat unverzüglich zu erfolgen, nach den Erläuterungen zur Novelle spätestens jedoch vor Dienstende des anordnenden Arztes.

Absatz 4 beinhaltet eine demonstrative Aufzählung der Kompetenzen bei medizinischer Diagnostik und Therapie, wobei diese durch die Novelle teilweise lediglich präzisiert wurden, teilweise ist allerdings auch eine Erweiterung des Kompetenzbereiches durch Aufnahme zusätzlicher Kompetenzen erfolgt.

Die Kompetenzen bei medizinischer Diagnostik und Therapie umfassen insbesondere (Z 1) die Verabreichung von Arzneimitteln, einschließlich Zytostatika und Kontrastmitteln; (Z 2) die Vorbereitung und Verabreichung von Injektionen und Infusionen. Nach den Erläuterungen zur Novelle umfassen diese die Applikation von Infusionen / Injektionen subkutan, intrakutan, intramuskulär, intravenös, intraarteriell und intrathekal sowie über eine liegenden Plexuskatheter; (Z 3) die Blutabnahme nun auch aus der A. radialis und A. dorsalis pedis sowie ausdrücklich auch aus dem zentralvenösen Gefäßsystem (bei liegendem Gefäßzugang); (Z 4) das Legen und der Wechsel periphervenöser Verweilkanülen; (Z 5) der Wechsel der Dialyselösung bei Peritonealdialyse; (Z 6) die Verabreichung von Vollblut und Blutbestandteilen sowie die Durchführung des Bedside-Tests; (Z 7) nunmehr auch ausdrücklich das Setzen von transurethralen Kathetern bei beiden Geschlechtern und die Restharnbestimmung mittels Einmalkatheter; (Z 8) die Restharnbestimmung mittels nichtinvasiven sonographischen Methoden sowie Entscheidung zur und Durchführung der Einmalkatheterisierung; (Z 9) die Vorbereitung / Assistenz / Nachsorge bei endoskopischen Eingriffen; (Z 10) die Assistenz-tätigkeit im Rahmen der chirurgischen Wundversorgung; (Z 11) das Entfernen von Drainagen, Nähten und Klammern sowie Anlegen und Wechsel von Verbänden und Bandagen; (Z 12) nunmehr neben dem Legen von Magensonden ausdrücklich auch deren Entfernung; (Z 13) zusätzlich zur Durchführung von Darmeinläufen ausdrücklich auch die Durchführung von Klistieren und Darmspülungen; (Z 14) das Absaugen aus den oberen Atemwegen und dem Tracheostoma; (Z 15) der Wechsel von suprapubischen Kathetern und perkutanen gastralen Austauschsystemen; (Z 16) das Anlegen von Miedern, Orthesen und

elektrisch betriebenen Bewegungsschienen bei vorgegebener Einstellung des Bewegungsausmaßes; (Z 17) die Bedienung von zu- und ableitenden Systemen (nach den Erläuterungen zur Novelle sind das unter anderem elektrische Infusionspumpen und Infusions-spritzenpumpen, PDA, PCA und Drainagen); (Z 18) das Monitoring mit medizintechnischen Überwachungsgeräten (nach den Erläuterungen zur Novelle handelt es sich hier um die Überwachung von Vitalzeichen und von Infusionssystemen); (Z19) die Durchführung standardisierter diagnostischer Programme (laut Erläuterungen zur Novelle beispielsweise Lungenfunktionstests, EKG, EEG, bioelektrische Impedanzanalysen, Cardiotokographien und automatisierte Untersuchungen im augenärztlichen Bereich ohne Kontakt mit dem Bulbus oculi) sowie letztendlich (Z 20) die Durchführung medizinisch-therapeutischer Interventionen z.B. die Anpassung von Insulin-, Schmerz- und Antikoagulantientherapie insbesondere nach vorhandener Standard Operating Procedure (SOP). Nach wie vor angeführt ist (Z 21) die Anleitung und Unterweisung von Patienten sowie Personen, denen einzelne ärztliche Tätigkeiten übertragen wurden.

Diese weitreichenden Kompetenzen berechtigen Angehörige des gehobenen Dienstes für Gesundheits- und Krankenpflege zur Übernahme eines Großteils früherer ärztlicher Tätigkeiten, wodurch sich diese weg vom systemerhaltenden Bereich zu der eigentlichen ärztlichen Kernkompetenz, dem Sorgen um das Wohl des Patienten entwickeln sollten.

## Pflegefachassistenz und Pflegeassistenz

Um nicht nur dem gehobenen Dienst für Gesundheits- und Krankenpflege mehr aufzuhalsen, wurden auch die Pflege-assistenzberufe in den §§ 82 ff mit Gültigkeit 1. September 2016 neu definiert. Die Pflegeassistenz und Pflegefachassistenz ist zur Durchführung von Tätigkeiten berechtigt, die durch den gehobenen Dienst im Rahmen des Pflegeprozesses übertragen werden sowie von Maßnahmen im Rahmen der medizinischen Diagnostik und Therapie, die von Ärzten übertragen oder vom gehobenen Dienst weiterübertragen wurden.

Die Pflegeassistenz darf Pflegemaßnahmen durchführen und bei Diagnostik und Therapie nach Anordnung und unter Aufsicht mitwirken. Des Weiteren ist die

Pflegeassistenz nun auch beispielsweise zu Blutentnahmen aus der Vene, zur Durchführung einfacher Wundversorgung und zum Absaugen aus den oberen Atemwegen und Tracheostomata in stabilen Pflegesituationen berechtigt.

Die Pflegefachassistenz hat die Berechtigung zu Tätigkeiten wie die Pflegeassistenz, ist jedoch dabei eigenverantwortlich tätig d.h. ohne verpflichtende Aufsicht. Zusätzlich ist er / sie zur Durchführung standardisierter diagnostischer Programme wie Lungenfunktionstests, EKG, EEG, BIA berechtigt, dem Legen und Entfernen von Magensonden, Setzen und Entfernen von transurethralen Kathetern bei der Frau, ausgenommen bei Kindern, Ab- und Anschluss von laufenden Infusionen, ausgenommen Zytostatika und Transfusionen mit Vollblut oder Blutbestandteilen, bei liegendem peripheren Gefäßzugang, Aufrechter-

haltung der Durchgängigkeit und Entfernung des Gefäßzuganges und schließlich dem Anlegen von Miedern, Orthesen und elektrisch betriebenen Bewegungsschienen nach vorgegebener Einstellung berechtigt.

### Fazit

Diese Novelle wird den klinischen Alltag wesentlich beeinflussen und soll uns nicht dazu verleiten, ungeliebte Tätigkeiten auf andere abzuwälzen sondern, wie bisher, gemeinsam jenes Ziel zu erreichen, dem Konsumenten = Klienten = Patienten die kollegiale, bestmögliche Therapie auf allen Ebenen zu liefern. Hierarchische Strukturen werden zunehmend verschwinden und erfordern somit erst recht klare Prozessabläufe um allen „Playern“ die Wichtigkeit jeder einzelnen Rolle im täglichen Kunststück

„bestmögliche Behandlung“ darzustellen.

### Danksagung

Abschließend möchte ich mich sehr bei Fr. Mag. Klein bedanken, die mir ihre Folien zur Verfügung gestellt hat, um diesen Artikel zu verfassen und bereit war, die Inhalte auf Richtigkeit zu prüfen.

Bei Interesse kann der vollständige Gesetzestext unter

[https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblAuth/BGBLA\\_2016\\_I\\_75/BGBLA\\_2016\\_I\\_75.pdf](https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblAuth/BGBLA_2016_I_75/BGBLA_2016_I_75.pdf) nachgelesen werden.

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

Aus dem Arbeitskreis Kinderurologie

## Nach dem Update ist vor dem Update ...

B. Haid, J. Oswald

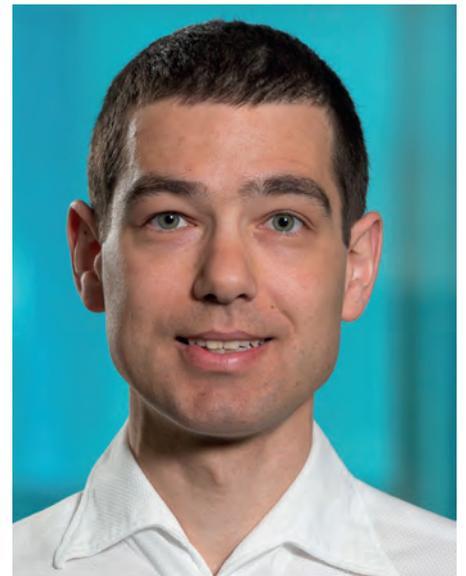
Letzen Herbst wurden die kinderurologischen Guidelines vom Arbeitskreis für Kinderurologie der ÖGU entsprechend der aktuellen Literatur überarbeitet und an dieser Stelle (als Beilage zur NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie, Ausgabe 53/2016) publiziert. Nachdem traditionellerweise in Linz jedes zweite Jahr im Herbst eine „Update“-Veranstaltung für Assistenzärzte, Kinderärzte und Allgemeinmediziner stattfindet, möchten wir nochmals kurz die dort präsentierte Entwicklungen in der Kinderurologie im Sinne von „modern concepts in pediatric urology“ darstellen.

Weiteres ist es uns ein Anliegen, etwas genauer auf die Problematik der proximalen Hypospadien einzugehen – ein

Hauptthema unserer wissenschaftlichen Arbeit und das Thema unserer Arbeitskreissitzung am 4. 11. 2016 in Linz. Die trotz aller Bemühungen noch unbefriedigend hohen Komplikations- und Reoperationsraten in der Literatur von bis zu 40% sind ein Anlass, die aktuellen Konzepte in der Behandlung dieser Fehlbildung kritisch zu hinterfragen und neue Wege zu suchen.

### Update kinderurologische Diagnostik

Die Minimierung einer möglichen Strahlenbelastung bei gleichzeitiger Optimierung des diagnostischen Outcomes charakterisiert die Weiterentwicklung der kinderurologischen Bildgebung. Die So-



OA Dr. Bernhard Haid, FEAPU, FEBU

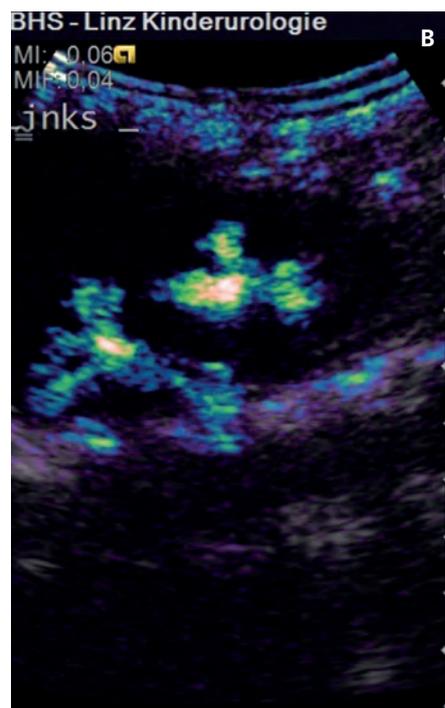
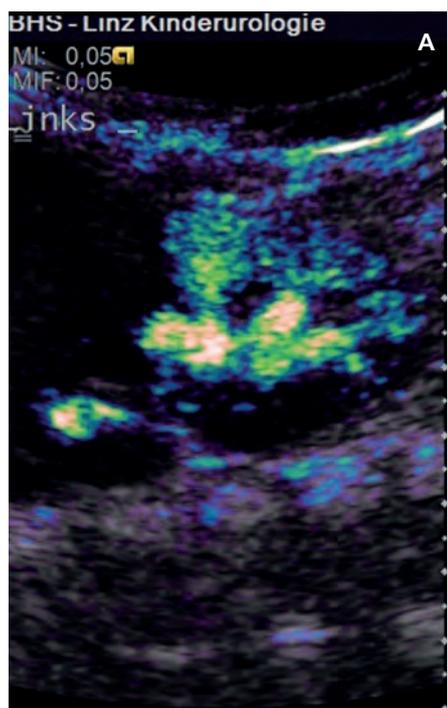
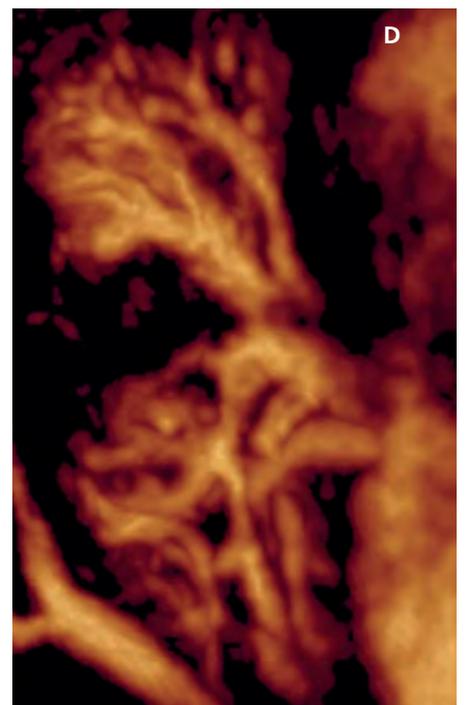


Abb. 1 A+B: VUR im Kontrastmittelgestützten Ultraschall Miktionscysturethrogram (SonoMCUG), C: 4D Sonographie der Blase nach Deflux Ostiumunterspritzung, D: 3-Dimensionale Darstellung der Renalen Perfusion, hier in einem Fall nach Nierentrauma mit entsprechendem Perfusionsausfall.

# Enuresis nocturna

individuell dosieren



auch als  
**0,1 mg**  
Tabletten



trockene Nacht – toller Tag



**0,2 mg Tabletten**  
Kassenfrei in der hellgelben Box!

Nocutil 0,1 mg Tabletten: no box.  
Fachkurzinformation siehe Seite 67

## Aus der ÖGU

nographie ist der absolute Standard der kinderurologischen Basisdiagnostik. Neben der konventionellen Sonographie kommen dem kontrastmittelgestützten Ultraschall (CEUS) beim Miktionszystourethrogramm (MGUG) und 3D bzw. 4D Anwendungen, sowohl im Sinne einer „virtual cystoscopy“ als auch zur selektiven Darstellung der renalen Perfusion eine immer größere Bedeutung zu (Abb. 1).

Diese Entwicklungen erweitern das Spektrum der Sonographie immens. Bei den nuklearmedizinischen Untersuchungen zeigt sich zunehmend, dass eine elektive Sequenz und ein ideales Zeitmanagement von Dimercaptosuccinylsäure (DMSA) und verschiedenen Mercaptoacetyltriglycin (MAG3) Scans zu einer optimierten und effizienten Diagnostik beitragen kann. Obwohl die Magnetresonanztomographie (MR) Urographie fast grenzenlose Möglichkeiten – insbesondere was funktionelle Fragestellungen betrifft – verspricht, konnte sich diese Untersuchungstechnik aufgrund der komplexen notwendigen Protokolle im Kindesalter und der meist unabdingbaren Allgemeinnarkose bei Kleinkindern nicht durchsetzen.

### Update Hydronephrose / UPJ Enge

Ein erstes Problem dieser Krankheitsbilder stellt die nicht einheitliche Klassifikation und die oftmals schwierige Risikostratifizierung dar. Trotz der Unmengen an Publikationen und Guidelines (zuletzt ein Konsensus von 8 [!] Fachgesell-

schaften, Nguyen et al. 2014, JPUrol) ist die Diagnostik immer noch uneinheitlich. Wesentlich und allen Daten gemein ist die Erkenntnis, dass eine frühe operative Intervention nur selten notwendig ist und eine genaue Abklärung, auch mit nuklearmedizinischen Methoden – bestenfalls nach Ausschluss eines vesikoureteralen Refluxes (VUR) – in fraglichen Fällen absolut wesentlich ist. Das retrograde Pyelogramm kann betreffend die Anatomie des ureteropelvinen Übergangsbereiches (UPJ) äußerst hilfreich sein. Die einzig zwingende Indikation bei Vorliegen einer Hydronephrose ist der Verdacht auf das Vorliegen einer Harnröhrenklappe (dann ursächliche Therapie) oder eine abnehmende seitendifferente Funktion (DRF) der betroffenen Niere. Sollte eine operative Intervention notwendig sein, ist bei kleinen Kindern die retroperitoneale offene Nierenbeckenplastik nach Anderson-Hynes wohl die unübertroffen minimal-invasivste Variante (Abb. 2).

Für laparoskopische, trans- oder retroperitoneale Verfahren, gegebenenfalls auch roboterunterstützt, sind ältere Kinder ein sinnvoller Einsatzbereich.

### Update Erkrankungen des äußeren Genitale

Dass der Hodenhochstand bis zum ersten Geburtstag behandelt werden sollte, ist keine Neuigkeit mehr, der Stellenwert der Hormontherapie muss heute differenziert gesehen werden: Eine GnRH (Gonadorelin / Kryptokur®)-

Therapie ist aktuell insbesondere im 1. Lebensjahr präoperativ indiziert.

Eine weitere Standardisierung erfolgte bei Kindern mit indifferentem äußerem Genitale: Diese Krankheitsbilder, früher unter „Intersex“ kategorisiert, werden heute unter dem Begriff „Disorders of Sex Differentiation“ (DSD), zusammengefasst, zu diesen zählt auch das adrenogenitale Syndrom (AGS, bzw. Congenital Adrenal Hyperplasia, CAH). Während eine ablative Chirurgie, besonders der Gonaden aber auch des äußeren Genitales bei allen Formen eines DSD im Kindesalter nicht indiziert ist, hat eine sogenannte „feminizing genitoplasty“ bei Mädchen, die aufgrund eines AGS ein virilisiertes äußeres Genitale aufweisen, einen wesentlichen Stellenwert. Diese Mädchen fühlen sich in über 95% der Fälle, besonders bei früher Diagnosestellung dem weiblichen Geschlecht zugehörig und profitieren von einer entsprechenden Rekonstruktion des äußeren Genitales mit Trennung des Sinus urogenitalis (Vaginoplastik und Urethra-rekonstruktion) und – besonders bei ausgeprägter Klitorishypertrophie – von einer Corporareduktionsplastik. Sowohl was Diagnostik als auch Chirurgie dieser Veränderungen betrifft, muss nach interdisziplinärem Konsil (pädiatrischer Endokrinologe, Kinderpsychologe, etc.) eine wenig belastende Operationstechnik (partielle urogenitale Mobilisation = PUM) angewendet werden, um spätere Komplikationen (Vaginalstenose, Gefühlosigkeit, schlechtes kosmetisches Ergebnis) zu vermeiden.

### Update Harnwegsinfekt

Gerade in Zeiten berechtigterweise wachsender Vorbehalte gegenüber Antibiotika ist es wesentlich, beim fiebernden Kind an einen Harnwegsinfekt zu denken. Dieser ist relativ häufig (5-7% aller fiebernden Kinder <2 Jahren) und die zeit- und antibiogramm-gerechte antibiotische Behandlung ist zur Vermeidung von Nierenparenchymschäden wesentlich. Neben einer sorgfältigen initialen Diagnostik mit Gewinnung einer zweifelsfreien Harnprobe ist auch die weitere Abklärung zur Risikostratifizierung des betroffenen Kindes wesentlich. Dabei gewinnt neben der MGUG die primäre DMSA-Szintigraphie („top-down approach“) immer mehr an Bedeutung. Gerade bei „älteren“ Kindern scheint die MCUG, die in dieser Altersgruppe auch als besonders traumatisch empfunden wird, keine sensitive Methode zu sein, wohingegen die DMSA-Szintigraphie als

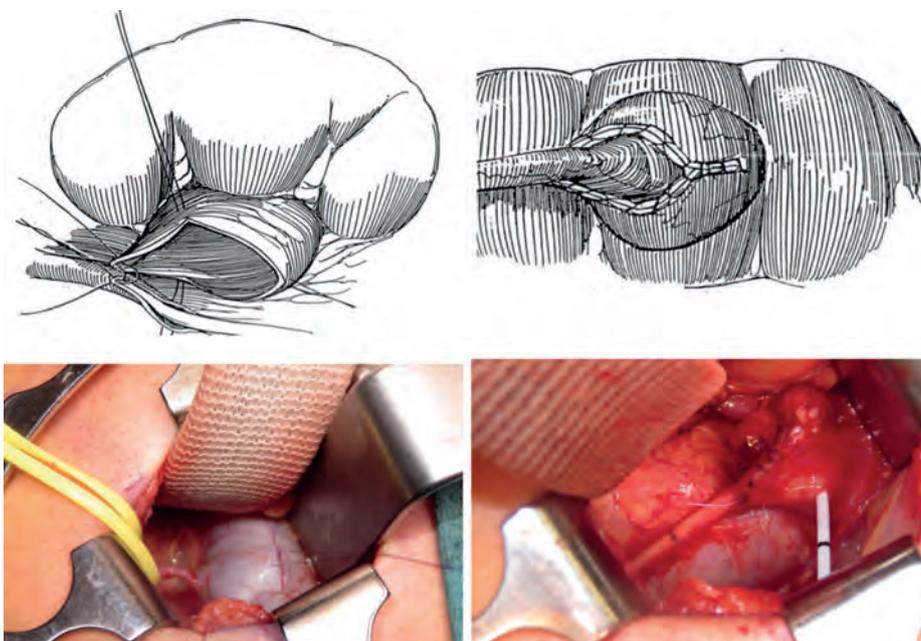


Abb. 2: Retroperitoneale offene Nierenbeckenplastik nach Anderson-Hynes.

„Gold Standard“ Methode etabliert ist (Abb. 3).

Aufgrund der oft deutlichen klinischen Beeinträchtigung der erkrankten Kinder ist auch wegen der aktuellen Resistenzlage uropathogener Keime in vielen Fällen eine intravenöse Antibiose sinnvoll. Gerade bei Buben mit zusätzlichen Fehlbildungen (VUR, Harnröhrenklappen) wird eine Entfernung der Vorhaut als effiziente Art der Sekundärprophylaxe (NNT 3-4) empfohlen.

Bei rezidivierenden nicht fieberhaften Harnwegsinfekten ist neben Blasenentleerungsstörungen aufgrund der oft schwierigen Anamnese (war tatsächlich nie Fieber dabei?) ein sogenannter okkultes vesikoureteraler Reflux auszuschließen. Nach einer zunächst nicht invasiven Diagnostik (Miktionsprotokoll, Uroflow, Beckenboden-EMG) wird in weiterer Folge, insbesondere bei DMSA-Veränderungen, eine Urethrozystoskopie („okkulte“ Harnröhrenklappen bei Buben? Harnröhrenengen, anatomische Varianten bei Mädchen?) indiziert. Konservative Therapieansätze beinhalten eine Urotherapie sowie alternativ zur low-dose Antibiose D-Mannose, Preiselbeerpräparate sowie Probiotika und Vakzine.

### Update VUR und Megaureter

Bei der Diagnose des VUR ist die konventionelle wie zunehmend auch die sonographische MCUG („SonoMCUG“) nach wie vor Standard. Für die Risikostratifizierung der Patienten ist jedoch nicht nur das Vorhandensein weiterer Fehlbildungen (Megaureter, Ureterocelen, Doppelsysteme etc.) sondern insbesondere der Befund eines DMSA-Scans entscheidend. Global unterscheiden sich die Behandlungskonzepte grundlegend, im Fokus sollte immer die möglichst nachhaltige Beschwerdefreiheit des Kindes stehen. Diese wird mit minimal invasiven Methoden und unter Anwendung möglichst wenig belastender Diagnostik angestrebt. Eine definitive Therapieempfehlung bei im ersten Lebensjahr diagnostiziertem VUR erfolgt um den ersten Geburtstag, dadurch können die antibiotische Langzeitprophylaxe und damit vergesellschaftet Durchbruchinfekte vermieden werden. Ob eine endoskopische Behandlung oder ein offenes chirurgisches Vorgehen sinnvoller ist, muss individuell entsprechend dem Refluxgrad und der DMSA-Veränderungen entschieden werden.

Im Falle komplexer Fehlbildungen, die

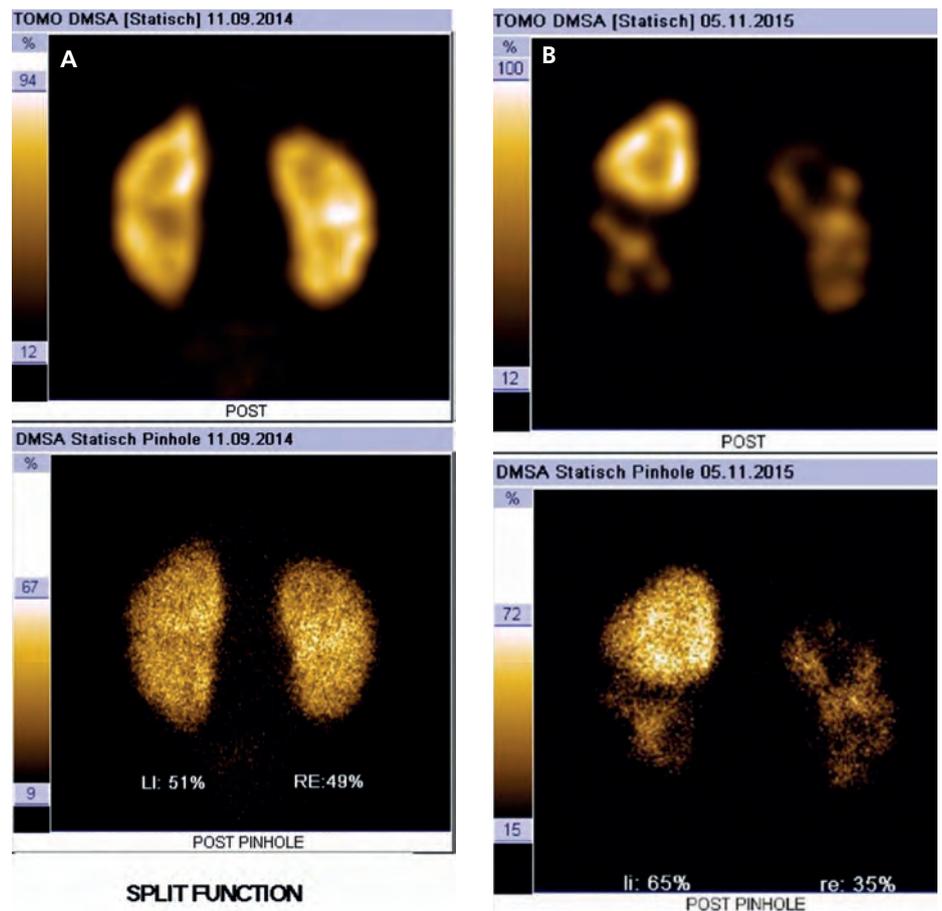


Abb. 3: A: Unauffälliger Befund bei einer DMSA Szintigraphie, B: Multiple „postpyelonephritische Veränderungen“ am der gesamten rechten und am Unterpol der linken Doppelnier.

möglicherweise einen VUR beinhalten (Ureterocelen, Megaureter, ...) sollte der Fokus auf der Behandlung der Ursache (d.h. der Fehlbildung des distalen Harntraktes) und nicht auf der ablativen Chirurgie möglicher funktionsarmer Nierenanteile liegen. Hier ist oft mit eleganten Methoden wie beispielsweise der distalen Ureteroureterostomie eine minimal invasive, für das Kind schonende Behandlung auch komplexer Situationen möglich. Wenn die Neuimplantation eines dilatierten Harnleiters notwendig wird, so ist dies unter Anwendung der geeigneten chirurgischen Technik (intra-vesikale Technik mit Harnleitertayloring +/- Tapering) indiziert.

### Update kindliche Inkontinenz / neurogene Blase

Die konservative Therapieeinstellung von Kindern mit neurogenen Blasen, z.B. bei MMC, beinhaltet den Fremd- sowie Selbstkatheterismus. Um die Compliance bei Kindern, insbesondere Adoleszenten zu erhöhen, wurde unter der Feder-

führung von OA Dr. Mark Koen, FEAPU eine Smartphone-App (Uro-App) entwickelt, die ein äußerst positives Echo gefunden hat (Sie können die App unter folgendem Link herunterladen: <https://itunes.apple.com/de/app/uro-app/id991605922?mt=8>).

Aus chirurgischer Sicht ist neben Botox- und Defluxinjektionen die Blasenaugmentation in Form der Auto- oder Ileumaugmentation in Kombination mit einer Kontinenzchirurgie State of the Art. Derzeit werden neue, aus der Erwachsenenurologie übernommene, Techniken der Kontinenzchirurgie insbesondere bei Adoleszenten wie jungen Erwachsenen angewandt. Dieser Einsatz von suburethralen oder subbulbären Bändern scheint eine effizientere und wenig invasive Methode im Vergleich zu Rektuszügel und Blasenhalverschluss zu sein. Völlig neu ist auch das perioperative Darmmanagement, im Gegensatz zu den bisherigen Empfehlungen hat sich ein „fast track“ Protokoll mit dem Verzicht auf Nahrungskarenz und Darmvorbereitung höchst positiv bewährt. Sowohl postoperative Darmprobleme wie Ileus als auch postoperative Komplikationen

## Aus der ÖGU

bezüglich der ausgeschalteten Darmabschnitte haben sich signifikant reduziert.

Ein unverändert schwieriges Problem stellt die Weiterbetreuung von Kindern mit neurogener Blasenentleerungsstörung dar, diese Patienten benötigen eine lebenslange Betreuung, die „Übergabe“ dieser Patienten an Erwachsenenurologen („Transition“) ist nur ansatzweise gelöst.

### Update Enuresis

Die Behandlung der Enuresis ist mit den gängigen Methoden zumeist nach überschaubarer Zeit von Erfolg gekrönt. Wesentlich ist es, mögliche zugrundeliegende und assoziierte Probleme nicht zu übersehen und den Therapiezeitpunkt in Abhängigkeit des Entwicklungsstandes des Kindes klug zu wählen. Je nach vorliegendem Befund – mono- oder nicht-monosymptomatische Enuresis – sollten neben Verhaltenshinweisen, die Klingelhose (nach genauer Erklärung), ADH Analoga und Anticholinergika (Propriverin oder Trosipiumchlorid off-label in korrekter Dosierung) sinnvoll und kontrolliert zum Einsatz kommen.

Im Falle von „therapieresistenten“ Fällen bei complianten Patienten und nach Ausschöpfen auch urotherapeutischer Maßnahmen ist eine neuerliche Suche

nach möglichen zugrundeliegenden Fehlbildungen (Spina bifida occulta, „okkulte“ Harnröhrenklappe, Harnröhrenfehlbildung, extraanatomisch mündender Ureter beim Mädchen, ...) notwendig. Hier sehen wir als spezialisierte Abteilung unser primäres Aufgabengebiet während die Behandlung der „gewöhnlichen“ Enuresis in erster Linie in die Hände von niedergelassenen Kinderärzten, Allgemeinmedizinerinnen und Urologen gehört.

### Das Problem der proximalen Hypospadien

Was in der Literatur des letzten Jahres besonders viel Beachtung fand, waren die nach wie vor unbefriedigenden Ergebnisse bei der chirurgischen Korrektur proximaler Hypospadien. Nachdem sich nach einem Hype um – teils hochkomplexe – einzeitige Techniken das zweizeitige Vorgehen (z.B. Bracka Technik) in solchen Fällen auch international als Standard etabliert hatte, muss diese Strategie in Anbetracht hoch zweistelliger Reoperationsraten hinterfragt werden. Die Diskussion führt nun zurück in Richtung eines wesentlich gezielteren, individuell adaptierten Einsatzes von einzeitigen Harnröhrenrekonstruktionen mittels komplexen Schafthautplastiken

(z.B. Koyanagi) oder On- bzw. Inlays. Es ist zu hoffen, dass infolge des nun wesentlich besseren Verständnisses für diese Fehlbildung sowie der neuen technischen Möglichkeiten auch diese Methoden heute erfolgreicher sein werden als zum Zeitpunkt ihrer Erstbeschreibung. Mit Sicherheit kann den Kindern dadurch eine (geplante) Operation erspart werden. Selbst wenn die Komplikationsraten nicht viel niedriger sind, könnte die Morbidität dadurch deutlich reduziert werden. Dazu sind prospektive Studien geplant, um in Zukunft einer zuverlässig erfolgreichen Therapie dieser ausgewählten Gruppe von Buben mit besonders ausgeprägten Hypospadien einen großen Schritt näher zu kommen. Wissenschaftliches Bemühen wie die Erforschung der Genetik, Immunologie sowie molekularbiologische Zusammenhänge (mesodermale – epitheliale Interaktion) sind einige der Schwerpunkte unseres kinderurologischen Zentrums.

#### Korrespondenzadresse:

OA Dr. Bernhard Haid, FEAPU, FEBU  
Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Oswald,  
FEAPU  
Abteilung für Kinderurologie  
KH der Barmherzigen Schwestern  
Seilerstätte 4, 4010 Linz

#### Literatur bei den Verfassern

# Kommentar zur ProtecT-Studie von Hamdy et al.

Oktober 2016, NEJM

A. Ponholzer

In der vorliegenden Publikation untersuchte eine englische Studiengruppe die Effektivität von active surveillance versus Operation versus Strahlentherapie bei Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom über einen Zeitraum von 10 Jahren. Insgesamt wurden 1.643 Männer prospektiv in einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Das durchschnittliche Alter der Patienten war zum Zeitpunkt des Therapiestartes 62 Jahre. Die Patienten hatten einen durchschnittlichen PSA-Wert von 4,6 ng/ml. 77% der Patienten hatten einen Gleason Score 6-Tumor in der Biopsie und 76% der Patienten hatten ein klinisches Tumorstadium T1c. Nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren zeigt sich eine geringe Prostatakarzinom-spezifische Mortalität von ca. 1%. Hinsichtlich der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität zeigt sich nach 10 Jahren kein Unterschied bezüglich der drei Behandlungsarme, ebenso zeigt sich nach 10 Jahren kein Unterschied in den drei Gruppen bezüglich der Gesamtmortalität (diese liegt ca. bei 10%).

Unterschiedlich war das Ergebnis jedoch in den sekundären Endpunkten des progressionsfreien Überlebens sowie der Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung. Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied, wobei die Gruppe unter active surveillance schlechter abschnitt gegenüber der Chirurgie sowie Strahlentherapie und sich Chirurgie versus Strahlentherapie nicht signifikant unterschieden. Interessant ist zu erwähnen, dass in der active surveillance-Gruppe über den gesamten Zeitraum ein linearer Anstieg zu verzeichnen war von Patienten, die in eine aktive Therapie wechselten und zum Ende des Beobachtungszeitraumes waren knapp über 50% der primären active surveillance-Patienten in eine aktive Therapie gewechselt.

Insgesamt ist den Autoren der Studie für

die Arbeit zu danken, es wurde eine hohe Anzahl von Patienten mit einer relevanten Fragestellung adäquat nachverfolgt und die getroffenen Aussagen passen tadellos zu den in der Zwischenzeit publizierten Studien zu dem Thema. Aus heutiger Sicht der Dinge sind die Daten im Wesentlichen so zu erwarten. Bei lokalisiertem Prostatakarzinom, insbesondere in der hohen Wahrscheinlichkeit einer low risk-Situation (siehe Rate an Gleason Score 6, siehe Rate an klinisch T1c) über einen Zeitraum von 10 Jahren bezüglich der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität kein wesentlicher Unterschied bei einer active surveillance-Gruppe zu einer aktiven Therapiegruppe zu erwarten sei, ebenso wie kein wesentlicher Unterschied bezüglich radikaler Prostatektomie versus primärer Strahlentherapie zu erwarten ist.

Interessant im Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in einer weiteren Publikation auch auf die Patienten-berichtete Lebensqualität eingegangen wurde. Hier zeigen sich Unterschiede bezüglich sexueller Funktion, Darmfunktion und Kontinenzfunktion im Unterschied der drei Behandlungsoptionen, wobei die Gesamtlebensqualität insgesamt nach 10 Jahren in den drei Armen vergleichbar war.

Zusammenfassend kann die Studie gut für den täglichen Entscheidungsalltag verwendet werden und sollte jedem onkologisch tätigen Urologen bekannt sein. Auffallend ist insbesondere die hohe Konversionsrate im active surveillance-Arm mit über 50%. Zu hinterfragen ist in erster Linie der Effekt der Therapiemodalitäten auf das Metastasierungsrisiko, weil dieses heutzutage im Rahmen neuer bildgebender Möglichkeiten wahrscheinlich grundlegend anders zu bewerten ist, als noch zum Zeitpunkt der ProtecT-Studie üblich war.

## AK Assistentenz-ärztInnen in Ausbildung

### Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Der Vorsitz des Arbeitskreises AssistentenzärztInnen in Ausbildung hat im November 2016 gewechselt: Frau Dr. Hiess und ihr Stellvertreter Dr. Stolzlechner haben in den letzten Jahren großartige Arbeit geleistet und werden nun von Frau **Dr. Katharina Bretterbauer** und ihrer Stellvertreterin **Dr. Nina Mahne** abgelöst.

Unsere Vision: „**Wer alleine arbeitet, addiert. – Wer zusammenarbeitet, multipliziert.**“



**Dr. Katharina Bretterbauer, Urologische Abteilung, LK Mistelbach-Gänserndorf (links); Dr. Nina Mahne, Abteilung für Urologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien (rechts)**

### Wir möchten

- die Interessen junger angehender Urologen vertreten,
- eine Plattform für den Informationsaustausch und Bildung eines Netzwerks bieten,
- zur Interaktion, Diskussion und Zusammenarbeit anregen
- und somit die Zukunft der Urologie mitgestalten.

In diesem Sinne freuen wir uns auf gute Zusammen- und Mitarbeit!

Katharina und Nina

#### Kontakt:

katharina.bretterbauer@gmail.com  
nina.mahne@gmail.com

# „Dominique Chopin Award“ für Univ. Prof. Dr. Zoran Culig

Beim Kongress der Europäischen Sektion für urologische Forschung (ESUR) im italienischen Parma wurde Univ. Prof. Dr. Zoran Culig von der Univ. Klinik für Urologie der Med. Universität Innsbruck mit dem diesjährigen „Dominique Chopin Award“ ausgezeichnet. Dieser Forschungspreis für besondere Leistungen in der urologischen Wissenschaft ging damit erstmals nach Österreich.

Die Auszeichnung an Univ. Prof. Dr. Zoran Culig wurde von der ESUR-Vorsitzenden, Prof. Dr. Kerstin Junker, bei der „ESUR16“ übergeben. Der Molekular-Pathologe und Prostatakrebsforscher Culig ist der neunte Preisträger dieser in der wissenschaftlichen Gemeinschaft der urologischen Forschung renommierten Auszeichnung. Der nach dem verstorbenen, französischen Urologen Dominique Chopin benannte Preis ging bisher an Wissenschaftler aus den Niederlanden, den USA und Großbritannien. Die ESUR ist eine international tätige Gesellschaft. Sie fungiert als eine Sektion der 16.000 Mitglieder zählenden European Association of Urology (EAU) mit Sitz im niederländischen Arnhem. Die ESUR vergibt

den Dominique Chopin Preis jährlich seit 2008.

Culig erhielt diese europäische Auszeichnung für seine besonderen Forschungsleistungen zur Entstehung und zur Entwicklung neuer Grundlagen für eine verbesserte Behandlung des Prostatakarzinoms. Den vielschichtig ineinander greifenden Zusammenhängen zwischen männlichen Sexualhormonen und entzündlichen Prozessen im Körper bei der Entstehung sowie dem Voranschreiten des häufigsten Tumors beim Mann ist der Wissenschaftler seit 1998 auf der Spur. „Während Entzündungsforschung im Kontext chronischer Erkrankungen wie Krebs vor 18 Jahren noch als vergleichsweise exotisch galt, ist diese heute unbestritten eine der größten Herausforderungen der modernen Medizin, ein so genanntes ‘Hot topic‘“, freut sich der Preisträger.

Culig und sein junges Innsbrucker Team entschlüsseln auf Basis langjähriger Grundlagenforschungen im Labor die molekulare Basis zur Verbesserung der Hormontherapie beim Prostatakarzinom.



Foto: © ESUR

**ESUR-Vorsitzende, Univ. Prof. Dr. Kerstin Junker, übergibt den „Dominique Chopin Award“ an Univ. Prof. Dr. Zoran Culig**

Unter Leitung Culigs gelang auf Basis eines eigens entwickelten Zellkulturmodells der Nachweis, dass der bei chronischen Entzündungen in der Vorsteherdrüse vermehrt freigesetzte Botenstoff Interleukin-6 (IL-6) die Entwicklung von Prostatakrebs über den Rezeptor für Androgene fördern kann. Proinflammatorische Zytokine werden bei chronischen Entzündungen in der Prostata vermehrt ausgeschüttet. Diese sind auch intensiver exprimiert, je kanzerogener das Gewebe bereits ist. Laut neuesten Ergebnissen des Innsbrucker Teams ist aber eine Anti-IL-6-Therapie nur in einer Subgruppe von Tumoren erfolgreich, weil die Tumore sehr heterogen sind. Auch weitere Schlüsselproteine im Krebsgeschehen nehmen in Primär- und in gestreuten Tumoren verschiedene Rollen ein und beeinflussen die Wirkung von Antiandrogenen. „Die Herausforderungen zur Entwicklung einer innovativen Target-Therapie bei Prostatakrebs sind daher vielschichtig und komplex ineinander greifend“, betont Culig.

## Neue Leitung der Abteilung für Urologie am Klinikum Wels-Grieskirchen

**Prim. Univ. Prof. Dr. Alexandre Pelzer, FEBU** ist der neue Leiter der Abteilung für Urologie am Klinikum Wels-Grieskirchen. Pelzers Spezialgebiete sind die Uroonkologie (im speziellen das Prostatakarzinom) und die Behandlung der gutartigen Prostataerkrankungen.

Nach seiner Ausbildung zum Facharzt für Urologie an der Univ. Klinik Innsbruck waren die Universitätsklinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen, die Universitätsklinik für Urologie am Univ. Klinikum Mannheim und die Klinik für Urologie des Klinikums Ingolstadt.

## UROLOGISCHE STUDIEN

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

**ARAMIS: Eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von ODM-201 bei männlichen Hochrisikopatienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Univ. Prof. Dr. Gero Kramer, Dr. Agnes Maj-Hes  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
gero.kramer@meduniwien.ac.at, agnes.maj-hes@meduniwien.ac.at

**CARD: A randomized, open label, multicenter study of Cabazitaxel versus an Androgen Receptor (AR)-targeted agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC patients previously treated with Cocetaxel and who rapidly failed a prior AR-targeted agent**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Gero Kramer, Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
gero.kramer@meduniwien.ac.at

**gRAMPP: Multizentrische prospektive randomisierte Studie zur Evaluierung des Effektes der medikamentösen Standardtherapie mit oder ohne radikale Prostatektomie (RP) bei Patienten mit einem begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Dr. Bernhard Grubmüller  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
bernhard.grubmueller@meduniwien.ac.at

**REASSURE: Sicherheitsstudie mit Alphastrahler Radium 223 in einer mCRPC-Population unter Langzeitbeobachtung. Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Gero Kramer, Dr. Agnes Maj-Hes  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
gero.kramer@meduniwien.ac.at, agnes.maj-hes@meduniwien.ac.at

**SALVAGE LAE: Sicherheit und Effektivität der Salvage-Lymphadenektomie bei Prostatakarzinompatienten mit einem Lymphknotenrezidiv nach radikaler Prostatektomie mit kurativer Intention – Eine prospektive unizentrische Phase-I/II-Studie**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Dr. Bernhard Grubmüller  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
bernhard.grubmueller@meduniwien.ac.at

**SAUL: An open label, single arm, multicenter, safety study of Atezolizumab in locally advanced or metastatic urothelial or non-urothelial carcinoma of the urinary tract**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Univ. Prof. Dr. Gero Kramer, Dr. Kilian Gust  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
kilian.gust@meduniwien.ac.at, gero.kramer@meduniwien.ac.at

**BLASENKARZINOMSTUDIE: Multizentrische, 2-armige offene Phase-II-Prüfung zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei verschiedenen Dosierungsschemata des Pan-FGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors JNJ-42756493 bei Patienten mit metastasiertem oder inoperablem Urothelkarzinom mit FGFR-genomischen Veränderungen; BLC 2001**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Univ. Prof. Dr. Gero Kramer, Dr. Kilian Gust  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
kilian.gust@meduniwien.ac.at, gero.kramer@meduniwien.ac.at

**NIVOLUMAB: A phase-3 randomized, double-blind, multi-center study of adjuvant Nivolumab versus placebo in subjects with high risk invasive urothelial carcinoma**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Dr. Kilian Gust  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
kilian.gust@meduniwien.ac.at

**DANUBE: Eine randomisierte, offene, kontrollierte, weltweit durchgeführte Multizenterprüfung der Phase III zur Untersuchung von MEDI4736, bewertet als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Tremelimumab im Vergleich zur Standard-Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit einem nicht resektierbaren schwerwiegenden (Stadium IV) Übergangszellkarzinom der Harnblase**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Univ. Prof. Dr. Gero Kramer, Dr. Kilian Gust  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
kilian.gust@meduniwien.ac.at, gero.kramer@meduniwien.ac.at

**Information:**

Rekrutierung bis Ende Jänner 2017

**RITE EUROPE: Eine multizentrische, einarmige Studie, die die Wirksamkeit der Synergo Radiofrequenz-induzierten Thermochemotherapie (RITE) mit Mitomycin C (Synergo + MMC) bei Patienten mit nicht Muskel-invasivem Blasenkrebs (non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)) mit BCG-refraktärer CIS untersucht**

**Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Dr. Kilian Gust  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
kilian.gust@meduniwien.ac.at

## **IGNITE3: Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, prospektive Phase-III-Studie im Double-Dummy-Design zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eravacyclin i.v. im Vergleich mit Ertapenem bei komplizierten Harnwegsinfektionen**

### **Studien-Koordinatoren:**

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Dr. Julia Eschlböck, Dr. Karen Czeloth  
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien  
julia.eschlboeck@meduniwien.ac.at, karen.czeloth@meduniwien.ac.at

## **Liebe Kolleginnen und Kollegen!**

Der **Arbeitskreis für Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen** führt die weltweit erste multizentrische, placebo-kontrollierte Studie zum Thema **„Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln bei idiopathischer Infertilität“** durch.

Endpunkt ist der härteste Parameter: die Schwangerschaftsrate in den beiden Therapiearmen.

Wir glauben, dass dies eine unheimlich wichtige Studie ist, führen Sie ja sicher auch entsprechende Therapien bei Kinderwunsch durch. Diese Studie würde Klarheit bringen, ob dieser Therapieansatz wissenschaftlich wirksam ist oder nicht.

Die Rekrutierung läuft schleppend, da es einfach schwierig ist, einerseits Männer mit idiopathischer Infertilität und andererseits gesunden jungen Partnerinnen zu finden. Deshalb appellieren wir an Sie, wenn Sie passende Paare in Ihren Ordinationen haben, diese an ein Studienzentrum in Ihrer Nähe zu überweisen.

Die Liste der Zentren in Ihrer Nähe erhalten sie bei Bedarf von mir.

Vielen Dank für Ihr Interesse,

**Dr. Andrea Gnad**

Vorsitzende des AK für Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen  
(ordination@urologin-salzburg.at)

## **TAUROS-Studie des AK für Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen: Nahrungsmittelsubstitution bei idiopathischer Infertilität**

### **Einschlusskriterien:**

#### **MANN:**

- 18 bis 65 Jahre
- Im letzten Jahr Diagnose: Idiopathische Infertilität
  - dh: 2 pathologische Spermio-gramme nach WHO 1999/2010
  - + unauff. Andrologischer Status (Sono u. Doppler oB)
  - + unauff. Hormonstatus (Testo, LH, FSH, Prolactin oB)

#### **FRAU:**

- 18 bis 32 Jahre
- unauff. Gyn Status
- regelmäßige Menses
- fester Wille, innerhalb der Studien-dauer (1 Jahr) keine assistierten Reproduktionsmaßnahmen zu ergreifen.

### **Ausschlusskriterien:**

- Teilnahme an klinischer Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Einnahme von Vitamin-, Spurenelementen-, oder Fettsäuren-supplementen, Phytotherapeutika etc. zum Zeitpunkt des Studienbeginns bzw. im letzten Monat vor Studienstart (Mann u. Frau)
- Laufende immunsuppressive oder stimulierende Therapie (Radiatio, Chemo etc.) (Mann u. Frau)
- Unbehandelte Stoffwechselerkrankungen (Mann u. Frau)
- Psychiatrische Erkrankung (Mann u. Frau)

## KINDER-UROLOGISCHE STUDIEN

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

### **Mesodermal-epitheliale Interaktion in Präputien und dysplastischem Urethragewebe (Chorda) von Knaben mit und ohne Hypospadie**

**Studien-Koordinatoren:**

OA Dr. Bernhard Haid, FEAPU, FEBU; Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Oswald, FEAPU  
Abteilung für Kinderurologie, KH der Barmherzigen Schwestern, Linz  
josef.oswald@bhs.at

### **Detektion von „okkultem“ vesikoureteralem Reflux bei Kindern mit negativem MCU und positivem DMSA Scan mittels sonographischem MCU**

**Studien-Koordinatoren:**

OA Dr. Bernhard Haid, FEAPU, FEBU; Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Oswald, FEAPU  
Abteilung für Kinderurologie, KH der Barmherzigen Schwestern, Linz  
josef.oswald@bhs.at

### **Der azendierte Hoden: Ist eine ektope Insertion des Gubernaculum ein Kriterium für einen embryologisch pathogenetischen Hintergrund?**

**Studien-Koordinatoren:**

OA Dr. Bernhard Haid, FEAPU, FEBU; Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Oswald, FEAPU  
Abteilung für Kinderurologie, KH der Barmherzigen Schwestern, Linz  
josef.oswald@bhs.at

### **Stabilität und Ontogenese des kindlichen Darm-Mikrobioms im Hinblick auf die antibiotische Prophylaxe**

**Studien-Koordinatoren:**

Ass. Dr. Christa Strasser; OA Dr. Bernhard Haid, FEAPU, FEBU; Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Oswald, FEAPU  
Abteilung für Kinderurologie, KH der Barmherzigen Schwestern, Linz  
josef.oswald@bhs.at

### **Die Rolle von dermalen und epidermalen dendritischen Zellen bei angeborenen Fehlbildungen des Penis und bei Lichen sclerosus et atrophicus – Mikroanatomie und mögliche Zusammenhänge mit HPV/HIV Immunologie**

**Studien-Koordinator:**

OA Dr. Bernhard Haid, FEAPU, FEBU; Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Oswald, FEAPU  
Abteilung für Kinderurologie, KH der Barmherzigen Schwestern, Linz  
josef.oswald@bhs.at



**Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!**

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

**Titel der Studie**

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

**Kontakt**

Titel, Name: .....

Krankenhaus: .....

Abteilung: .....

E-Mail: .....

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

**Redaktionsschluss:**

<b>Winterausgabe:</b> 1. November	<b>Sommerausgabe:</b> 1. Mai
--------------------------------------	---------------------------------

**Bitte schicken oder faxen Sie dieses Formular an folgende Adresse:**



Per Mail: office@vermed.at

Per Fax: 0316 / 42 60 71

# Medizin ohne Grenzen – Medizin ohne Maß?

O. Zechner

Eigentlich wollte ich an dieser Stelle einen Erfahrungsbericht über mein Projekt zum Aufbau einer urologischen Grundversorgungsstation in einem Spital im Norden Tansanias berichten, welches von einem österreichischen Arzt und Priester in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts gegründet wurde. Infolge administrativer Schwierigkeiten des dortigen Staates wurde ich leider in meinen Bemühungen um Monate zurückgeworfen.

Aber gerade die Medizin, welche dort betrieben wird und die ich anlässlich

*„WIR haben dir keinen bestimmten Wohnsitz, noch ein eigenes Gesicht, noch irgendeine besondere Gabe verliehen, oh Adam, damit du jeden beliebigen Wohnsitz, jedes beliebige Gesicht und alle Gaben, die du dir wünschst, auch nach deinem Willen und nach deiner eigenen Meinung haben und besitzen mögest.“*

meines letzten Aufenthaltes kennengelernt hatte, war Anlass für meine Motivation, das vorliegende Feuilleton zu verfassen. Diese Art der medizinischen Versorgung ist nämlich mit unseren hierorts gelebten Vorstellungen nicht vergleichbar und erinnert mich an die Umstände, mit welchen ich zu Anfang meiner ärztlichen Tätigkeit konfrontiert war.

Die in unseren Augen bescheidenen Voraussetzungen, unter denen dort die Patienten behandelt werden, setzen den therapeutischen Intentionen relativ rasch Grenzen – abgesehen davon, dass die Patienten in der Regel erst dann das Spital aufsuchen, wenn der Mediziner mit seinem Latein am Ende ist. Sind das deswegen „weniger gute“ Ärzte als wir, nur weil ihnen viel früher Grenzen gesetzt werden?

Diese fundamentale Frage nach den Grenzen in der Medizin soll Mittelpunkt der folgenden Diskussion sein.

## Medizin ohne Grenzen?

In seiner Rede über die „Würde des Menschen“ aus dem Jahre 1486 lässt **Pico della Mirandola** Gottvater zu seinem Geschöpf sagen: „WIR haben dir keinen bestimmten Wohnsitz, noch ein eigenes Gesicht, noch irgendeine besondere Gabe verliehen, oh Adam, damit du jeden beliebigen Wohnsitz, jedes beliebige Gesicht und alle Gaben, die du dir wünschst, auch nach deinem Willen und nach deiner eigenen Meinung haben und besitzen mögest. Den übrigen Wesen ist ihre Natur durch die von UNS vorgeschriebenen Gesetze bestimmt und wird dadurch in Schranken gehalten. Du bist durch keinerlei unüberwindliche Schranken gehemmt, sondern du sollst nach deinem eigenen freien Willen sogar jene Natur dir selbst vorherbestimmen.“



Univ. Prof. Dr. Othmar Zechner

Könnten wir uns also in unseren Bestrebungen zu einer „Medizin ohne Grenzen“ auf einen Philosophen aus dem 15. Jahrhundert berufen?

Der Philosoph **Hans Jonas** hat angesichts der atemberaubenden Fortschritte der Technik im vorigen Jahrhundert den Begriff des „technischen Imperativs“ geprägt, was nichts anderes heißt, als „Handle stets so, dass keine technische Möglichkeit ungenutzt bleibt“.

Diese Maxime steht allerdings in krassem Widerspruch zu dem, was Jonas „Verantwortung“ nennt: das Vermeiden unabschätzbbarer Risiken sowie die Anerkennung von Grenzen – und damit befinden wir uns mitten auf dem Feld ärztlicher Tätigkeit und Verantwortlichkeiten!

In den allermeisten unserer Tätigkeiten, aber zuvorderst und im Besonderen auf dem Gebiet der Medizin, erfährt jede Handlung ihren Sinn und ethische Rechtfertigung in der Akzeptanz von Grenzen. Ein Gewässer wird erst zum Fluss, wenn es durch Ufer begrenzt wird!

Die Medizin der letzten Jahrzehnte hat eine Palette von Behandlungsmöglichkeiten bislang schwer zu therapierender, ja geradezu unheilbarer, Erkrankungen eröffnet, dass Leiden und Grenzen des Lebens scheinbar hinter dem Horizont der subjektiven Wahrnehmung zu verschwinden scheinen. Früher große und für den Patienten belastende Operationen werden immer häufiger durch kleine Inzisionen und zunehmend unter Zu-

# Gicht / Symptomatische Hyperurikämie

## Harnsäuresenkung kann Nierenfunktion stabilisieren



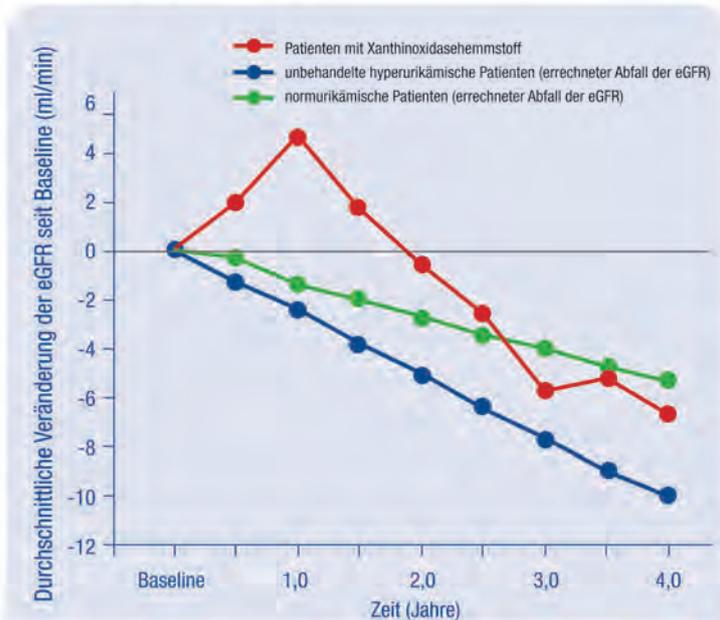
Die genetisch bedingte<sup>1</sup> Systemerkrankung Gicht/Symptomatische Hyperurikämie hat nicht nur negative Folgen für die Gelenke, auch Organe wie die Nieren können aufgrund der dauerhaft erhöhten Harnsäurespiegel Schaden nehmen.<sup>2</sup> Eine kürzlich publizierte Übersichtsarbeit von Johnson et al.<sup>3</sup> zeigte in diesem Zusammenhang sogar, dass hohe Serum-Harnsäurewerte auch einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bis hin zur Dialyse darstellen.<sup>3</sup> Dies unterstreicht eine Studie an 21.000 gesunden Probanden von Obermayr et al.<sup>4</sup>, die nachweisen konnte, dass das Risiko für eine Niereninsuffizienz bei Harnsäurewerten zwischen 7 und 9 mg/dl doppelt so hoch ist wie bei Harnsäurespiegeln unter 7 mg/dl. Bei Harnsäurewerten über 9 mg/dl war das Risiko sogar 3-fach erhöht.<sup>4</sup>

### Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl anstreben

Studien deuten darauf hin, dass eine Senkung der Serum-Harnsäure die Progression einer eingeschränkten Nierenfunktion verlangsamen kann.<sup>5</sup> Die internationalen Leitlinien<sup>6</sup> empfehlen deshalb bei Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie einen Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl anzustreben. Diese Empfehlung untermauert nun auch eine aktuelle Studie von Levy et al.: Bei den Patienten, die unter einer harnsäuresenkenden Therapie den Zielwert von < 6 mg/dl erreichten, reduzierte sich das Risiko für das Auftreten von renalen Folgeereignissen um 37 Prozent.<sup>7</sup> Diese waren in der Studie definiert als Abfall der GFR um 30 %, das Erreichen einer GFR von  $\leq 15$  ml/min oder der Notwendigkeit einer Dialyse.<sup>7</sup>

### Harnsäuresenkung mit renoprotektiver Wirkung

Dass die Risikoreduktion signifikant mit der Höhe der Serum-Harnsäure korreliert, konnte Whelton et al.<sup>5</sup> nachweisen: Je stärker die Harnsäure im Vergleich zum Ausgangswert gesenkt werden konnte, desto positiver war auch die Wirkung. In einem mathematischen Modell wurde berechnet, dass mit jeder Senkung der Serum-Harnsäure um 1 mg/dl eine Verbesserung der eGFR um 1 ml/min zu erwarten war.<sup>5</sup> Dass die Erhaltung oder Verbesserung der eGFR in Zusammenhang mit der Reduktion der Serum-Harnsäure steht, bestätigen auch die Daten von 551 Patienten aus der EXCEL-Studie.<sup>8</sup> Diese konnte zudem zeigen, dass Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min) pro Senkung der Serumharnsäure um 1 mg/dl eine Verbesserung der eGFR von 4,6 ml/min erreichten. Damit lassen die Ergebnisse vermuten, dass die dauerhafte Senkung der Harnsäure mit Xanthinoxidasehemmern eine renoprotektive Wirkung erzielen kann.<sup>5,8</sup>



Mittlere Veränderung der eGFR bei mit Xanthinoxidasehemmern behandelten Patienten verglichen mit dem errechneten Abfall der eGFR bei normurikämischen sowie bei unbehandelten, hyperurikämischen Patienten; modifiziert nach 8

## Adenuric®: der starke Harnsäuresenker

- Signifikant wirksamer als Allopurinol bei der Erreichung des Serum-Harnsäure-Zielwertes von < 6,0 mg/dl<sup>9,10</sup>
- Reduziert in der Dauertherapie konsequent Gichtanfälle und Tophi<sup>9,11</sup>
- Keine Dosisanpassung bei leicht oder mittel schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder älteren Patienten<sup>12</sup>

### Auf einen Blick:

- Hohe Serum-Harnsäurewerte sind ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bis hin zur Dialyse<sup>3</sup>
- Die Senkung der Serum-Harnsäure kann die Progression einer eingeschränkten Nierenfunktion verlangsamen<sup>5</sup>
- Die Absenkung der Harnsäure unter 6 mg/dl mit Xanthinoxidasehemmern kann eine renoprotektive Wirkung haben<sup>8</sup>



#### Kurzfassung der Fachinformation von Adenuric®

Bezeichnung des Arzneimittels: Adenuric 80 mg Filmtabletten, Adenuric 120 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 80 mg bzw. 120 mg Febuxostat. Liste der sonstigen Bestandteile: Jede Tablette enthält 76,50 mg bzw. 114,75 mg Lactose (als Monohydrat). Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hydroxypropylmethylcellulose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid-Hydrat, Filmüberzug: Opadry II gelb, 85F42129 enthält: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). Anwendungsgebiete: Adenuric ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt. Adenuric 80 mg: Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis). Adenuric 120 mg: Adenuric wird angewendet zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis). Adenuric wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) unterziehen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikostatika. ATC-Code: M04AA03. Inhaber der Zulassung: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611, Luxemburg. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Dezember 2015



# Adenuric®

(febuxostat)

Senkt die Harnsäure effektiv unter 6 mg/dl<sup>12</sup>

1) Köttgen A et al., Nat Genet 2013, 45: 145-54; 2) Pillinger M et al., Bull NYU Hosp Jt Dis. 2010; 68(3): 199-203; 3) Johnson RJ et al., Nephrol Dial Transplant 2013; 28(9): 221-8; 4) Obermayr RP et al., J Am Soc Nephrol. 2008; 19(12): 2407-13; 5) Whelton A et al., JCR 2011; 17(1): 7-13; 6) Khanna D et al., Arthritis Care & Research 2012; 10: 1431-46; 7) Levy GD et al., J Rheumatol. 2014; 41(5): 955-62; 8) Whelton A et al., Postgrad Med. 2013; 125(1): 106-14; 9) Becker MA et al., N Engl J Med. 2005; 353: 2450-6; 10) Schumacher HR et al., Arthritis Rheum 2008; 59: 1540-8; 11) Schumacher HR et al., Rheumatology 2009; 48: 188-94; 12) Adenuric® Fachinformation

hilfenahme von Roboter Maschinen durchgeführt, welche die individuellen Unzulänglichkeiten mancher Chirurgen zu kaschieren vorgeben und bislang unerreichte Präzision versprechen – zumindest solcherart wird es in Medien und Internet dem staunenden Laienpublikum und potentiellen Klientel vermittelt.

Wenn aber der erfahrene Arzt heute durch die Stationen der Krankenhäuser wandert, so sieht er nach wie vor extrem leidende Menschen, deren Behandlung nicht wie versprochen erfolgreich und spektakulär verlaufen ist, und die nicht nur über ihre Krankheiten, sondern auch über mangelnde Zuwendung ihrer ärztlichen Bezugspersonen klagen. Dem steht das Schlagwort der „personalisierten Medizin“ entgegen, welche eine geradezu maßgeschneiderte Behandlung für den einzelnen Patienten verspricht – aber wer kümmert sich schon um den Menschen dahinter?

Fragen wir nach den Langzeiterfolgen neuer und plakativ beworbener Operationsmethoden, so zeigt sich häufig kein wesentlicher Unterschied zu den früheren Verfahren, insbesondere was Ergebnisse und Nebenwirkungen betrifft, lediglich die Kosten sind dramatisch gestiegen – aber was kümmert dies einen Patienten, solange er die Behandlung nicht selbst bezahlen muss.

Ich stehe nicht an zuzugeben, dass in meinen jungen Jahren der Einsatz neuer, noch nicht etablierter Operationsmethoden eine nahezu unwiderstehliche Faszination auf mich ausgeübt hatte, und ich diesem Reiz zur ehebaldigsten Umsetzung nicht widerstehen konnte. Aber mit zunehmender Abgeklärtheit und wachsender Empathie für den Patienten hat für mich das Schicksal jener Patienten, welche in die so genannte „Lernkurve“ fallen, an Bedeutung gewonnen.

Wenn ich sehe, dass an Abteilungen neue Methoden ohne entsprechende Expertise zur Anwendung kommen, nur um dem „Mainstream“ gerecht zu werden und damit möglichst viele neue Patienten zu akquirieren, so erachte ich dies heute als „adoleszenten Zynismus“, dem jedwede Verhältnismäßigkeit verloren gegangen ist.

Das bedeutet keineswegs, dass man sich einem potentiellen Fortschritt verschließen sollte! Ohne kreatives Potential und Mut zum Risiko würden wir wahrscheinlich noch heute unsere Patienten mit Kräutern und Salben behandeln. Allerdings sollte uns ständig bewusst sein,

dass das Risiko eigentlich immer der Patient trägt, und demzufolge sollten eigentlich die Sicherheitskriterien zur Anwendung neuer Operationsmethoden dem Einsatz neuer Medikamente gleichgestellt werden.

Die Antibiotika vormals und auch heute – umsichtig eingesetzt – noch unverzichtbare Lebensretter, entwickeln sich jedoch, als Folge unkontrollierten Einsatzes in Human- und Veterinärmedizin zu Entwicklungshelfern manchmal tödlicher und unbeherrschbarer Keime. In einem früheren Artikel habe ich auf die unselige Liaison zwischen Human- und Veterinärmedizin in Bezug auf die Anwendung von Antibiotika hingewiesen.

*Wenn ich sehe, dass an  
Abteilungen neue  
Methoden ohne  
entsprechende  
Expertise zur  
Anwendung kommen,  
nur um dem  
„Mainstream“ gerecht  
zu werden und damit  
möglichst viele neue  
Patienten zu akquirieren,  
so erachte ich dies  
heute als „adoleszenten  
Zynismus“, dem  
jedwede Verhältnismäßigkeit  
verloren  
gegangen ist.*

Besonders hoffnungsfroh und erwartungsvoll blickt die Gesellschaft auf den Einsatz der Gentechnik in der Medizin. Sie verspricht nicht nur die frühzeitige Diagnose sondern hoffentlich auch die ehebaldigste Behandlung – besser noch Verhinderung – vormals bedrohlicher Erkrankungen. Und als Begeleitgeschenk sollten wir uns doch die möglichst lange Hintanstellung des ei-

gentlich verpönten Todes und stattdessen die Erhaltung ewiger Jugend wünschen dürfen. Wenn es schon heute gelingt, das Braunwerden und die damit ersichtliche Alterung der Champignonpilze zu verhindern, so sollte das doch auch mit der Jungerhaltung des menschlichen Körpers gelingen!

Die Gentechnik scheint jenes Vehikel zu sein, mit dessen Hilfe das scheinbar wichtigste Ziel der westlichen Zivilisationsgesellschaft erreicht werden kann: die Verbesserung des menschlichen Körpers und seiner Leistungen. Dies wird heute unter dem Begriff „**human enhancement**“ subsummiert. Alles soll verstärkt werden: die Muskelkraft, die Ausdauer, die intellektuelle Kapazität (das Gedächtnis haben wir ohnehin an Google und Wikipedia ausgelagert), die Potenz und natürlich die Lebensdauer sollte substantiell verlängert werden. In der Ärzteschaft wurden dazu willfährige Vasallen gefunden, denn neben finanziellem Profit winkt auch medialer Ruhm.

Der alte römische Wahlspruch „**citius, altius, fortius**“ wird missbraucht, um die Leistungsfähigkeit mittels medikamentöser oder technischer Hilfsmittel zu verbessern. Augenscheinlich wird dieses Bestreben im Sport im Rahmen des „Dopings“. Weil das aber zurzeit noch nicht gesellschaftsfähig ist, findet ein ständiger Wettkampf zwischen Entwicklern neuer Methoden und deren Aufdeckern statt.

Es wird meines Erachtens nicht lange dauern, bis die Gesellschaft „**Enhancement**“ auf genetischer Basis verlangt, sobald dieses auf breiterer Ebene verfügbar ist. Wer will nicht auch schön, sportlich und besonders intelligent sein und diese Eigenschaften auch seinen Kindern vererben? Aber welche Folgen kann das auf das soziale Gefüge haben?

Zweifellos wird es nicht allen möglich sein, auf diese Ressourcen zuzugreifen. Damit ist aber zwangsläufig eine Klassengesellschaft vorprogrammiert.

**Aldous Huxley** hat diese Vision in seinem Roman „Schöne neue Welt“ eindrucksvoll illustriert. Schon vor der Geburt werden die Menschen zu späteren Mitgliedern von Kasten gemacht. Es ist mehr als zweifelhaft, ob die niederen Kasten sich dies auf Dauer gefallen lassen. Massive und gewalttätige Unruhen wären die Folge. Außerdem widerspricht die Vorstellung, eine Aristokratie mit Kastensystem einzuführen unseren Vorstellungen einer modernen Gesellschaft.

Es gibt ein weiteres gewichtiges Argu-

ment gegen Eingriffe in die Keimbahn: zunächst werden die Auswirkungen auf die Gesellschaft nur gering sein, aber mit jeder weiteren Generation wird die Selektion weitergetrieben. Damit würde sich eine Schere zwischen „Naturbelassenen“ und „Genreichen“ auftun, was schlechtestenfalls bis zur biologischen Spaltung der Art führen würde. Wollen wir das wirklich?

Im Grunde ist es zutiefst beunruhigend, dass in breiten Gesellschaftsschichten die Bereitschaft vorhanden zu sein scheint, auf gentechnische oder andere medizinische Hilfsmittel zuzugreifen, um ästhetische, intellektuelle und leistungs-optimierende Vorteile zu akquirieren. Das bedeutet nichts anderes, als dass man den Menschen, so wie man ihn und er sich erlebt, als misslungen, defizitär, ungenügend, ja gerade als Fehlentwicklung oder zumindest als korrekturbedürftig ansieht. Aber vergessen wir dabei nicht, dass gerade die Fehler und Schwächen des Einzelnen, seine Abweichungen von der sogenannten Norm (übrigens ein „hohler“ Begriff!) das Fundament seiner Spezifikation als Individuum darstellen?

Es gibt wohl niemanden, der vorbehaltlos mit sich selber zufrieden ist. Aber gerade die Akzeptanz seiner eigenen Unzulänglichkeiten und das Arbeiten daran, sowie die Toleranz der Fehler des Gegenübers stellt eine der wichtigsten Facetten der „Kunst des Lebens“ dar.

Wir müssen sehr darauf achtgeben, dass die Medizin sich nicht von ihrer tradierten Aufgabe, in erster Linie Krankheiten zu therapieren und Defizite oder Mängel auszugleichen verabschiedet und vornehmlich zu einer Technik mutiert, deren Hauptzweck eine Optimierung des gesunden Menschen darstellt, um seine Fähigkeiten zu steigern.

## Medizin ohne Maß?

Die Reproduktionsmedizin stellt meines Erachtens leider ein drastisches Beispiel dar, wie die Maßlosigkeit in der ärztlichen Tätigkeit Platz gegriffen hat.

Als die in-vitro-Fertilisation in den 60er und 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts von dem britischen Gynäkologen **P. Steptoe** und dem Physiologen **R. Edwards** entwickelt wurde, war sie zweifellos für abertausende von kinderlosen Paaren die Aussicht auf ein Geschenk des Himmels.

Nach ausreichender Perfektion der Methode müssen heutzutage aber in der

*Die „Medizin ohne Maß“ ist heutzutage vielmehr eine Medizin, welche den maßlosen Erwartungen und Forderungen der Gesellschaft ausgesetzt ist. Die wahre Ursache dafür liegt in der Tatsache, dass die Gesellschaft per se jegliches Maß verloren hat.*

Regel mehrere Versuche unternommen werden, um eine Schwangerschaft zu erzielen. Damit ist aber das verheißene Ziel des „take-home-babys“ noch nicht mit Sicherheit erreicht.

Jene Paare, denen es trotz mehrerer Versuche nicht gelingt, ein Kind zu erlangen, werden sich nicht selten als „echte Verlierer“ betrachten, die es, dem technischen Imperativ entsprechend, entweder nicht oft genug versucht oder zu wenig investiert haben.

In Wahrheit wurde meines Erachtens mit diesem Verfahren aus ethischer Sicht die Büchse der Pandora geöffnet: Mutter werden jenseits des 60. Lebensjahres, Mutter werden mithilfe der Samenzellen des verstorbenen Ehemannes, oder ohne personifiziertem Vater unter Zuhilfenahme einer Samenspende, Mutter werden ohne das Kind auszutragen oder Mutter werden ohne selbst genetische Mutter zu sein (mithilfe einer Eizellspende).

Mit dieser unvollständigen Aufzählung habe ich noch gar nicht auf die ethische Problematik der überzähli-

gen Embryonen Rücksicht genommen, was zum Beispiel aus Sicht der katholischen Kirche ein gravierendes Problem darstellt.

Das solcherart gezeugte (oder vielleicht besser „erzeugte“?) Kind ist natürlich auch selbst betroffen, da es ja streng genommen ein Produkt eines bestellten Herstellungsprozesses ist und davon abzuleiten ist die Frage, ob Kinder einen Anspruch auf eindeutige Abstammung haben? Ich meine sehr wohl!

Hingegen kann ich mich der weithin gesellschaftlich akzeptierten Meinung nicht anschließen, dass es ein „natürliches“ Recht auf Nachkommenschaft gäbe.

Für mich ist ein Kind immer noch ein Geschenk, welches vorzugsweise einer emotionalen Beziehung entspringen sollte, wozu im Bedarfsfall durchaus medizinische Hilfe gerechtfertigt ist.

Die vorher angeführten Beispiele reflektieren jedoch die Entpersonalisierung des Zeugungsprozesses womit eigentlich ein wesentlicher Teil der Mystik des Lebens verloren geht.

Die „Medizin ohne Maß“ ist heutzutage vielmehr eine Medizin, welche den maßlosen Erwartungen und Forderungen der Gesellschaft ausgesetzt ist. Die wahre Ursache dafür liegt in der Tatsache, dass die Gesellschaft per se jegliches Maß verloren hat.

Wir Menschen sind von jeher dazu aufgefordert, unsere Vernunft einzusetzen, um unsere Grenzen auszuloten und diese kraft unseres Verstandes immer wieder zu überschreiten. Dann werden sich neue Grenzen zeigen. Der entscheidende Punkt ist allerdings dann erreicht, wenn wir an Grenzen gelangen, deren Überschreitung mit unserer Natur als Menschen in Verantwortung zueinander und der uns umgebenden Natur nicht mehr in Einklang zu bringen ist.

Es wäre eine versöhnliche Perspektive, wenn wir uns vom Postulat verabschieden würden, demnach sich die Menschheit der Welt **bemächtigen** müsste und uns gegebenenfalls damit abfinden könnten, sie stattdessen in manchen Dingen **anzunehmen**.

P.S. Ein Vortrag von Konrad Paul Liessmann am Philosophikum Lech sowie das Buch „Medizin ohne Maß“ von Giovanni Maio waren maßgebliche Ideengeber zu diesem Feuilleton.



## 43. Gemeinsame Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologenvereinigung



**18. – 20. Mai 2017 | Reed Messe Wien**

Tagungspräsident:  
Univ. Doz. Dr. Michael Rauchenwald  
Donauspital Wien

Veranstalter:  
INTERPLAN Congress, Meeting & Event Management AG

Weitere Informationen:  
**[www.uro-tagung.at](http://www.uro-tagung.at)**

### Termine

**19.-21. 1. 2017, Fuschl am See**  
**19. Andrologischer Winterworkshop**

Veranstalter: AK Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen der ÖGU

**23.-24. 2. 2017, Hall in Tirol**  
**Minimally Invasive Percutaneous Stone Therapy Clinical Workshop**

Veranstalter: Abteilung für Urologie und Andrologie, LKH Hall in Tirol, [hall.ur.sekretariat@tirol-kliniken.at](mailto:hall.ur.sekretariat@tirol-kliniken.at)

**24.-28. 3. 2017, London, GB**  
**EAU17**

[www.eau17.uroweb.org](http://www.eau17.uroweb.org)

**6.-7. 4. 2017, Hall in Tirol**  
**Minimally Invasive Percutaneous Stone Therapy Clinical Workshop**

Veranstalter: Abteilung für Urologie und Andrologie, LKH Hall in Tirol, [hall.ur.sekretariat@tirol-kliniken.at](mailto:hall.ur.sekretariat@tirol-kliniken.at)

**21.-23. 4. 2017, Salzburg**  
**Frühjahrstagung und Mitgliederversammlung des bvU**  
[www.urologisch.at](http://www.urologisch.at)

**26.-29. 4. 2017, Hochgurgl**  
**50. Alpenländisches Urologensymposium**  
[www.alpenlaendischer2017.net/](http://www.alpenlaendischer2017.net/)

**12.-16. 5. 2017, Boston, USA**  
**AUA2017 Annual Meeting**  
[www.aua2017.org](http://www.aua2017.org)

**23.-24. 6. 2017, Gaisberg**  
**Andrologischer Sommerworkshop**  
Veranstalter: AK Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen der ÖGU

**20.-23. 9. 2017, Dresden**  
**69. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**  
[www.dgu-kongress.de](http://www.dgu-kongress.de)

**10.-11. 11. 2017, Linz**  
**Fortbildungstagung der ÖGU**  
[www.uro.at](http://www.uro.at)

# Mehr als ein erfolgreiches Pharmaunternehmen

Im Rahmen einer Studie wurde die Markenpersönlichkeit von Tantum Verde® im Vergleich zu Mitbewerbsmarken sowie führenden Marken aus anderen Produktkategorien analysiert.

Angelini ist ein weltweit tätiges Privatunternehmen, das sich unter anderem der Gesundheitsversorgung widmet. Im Jahr 1919 in Italien gegründet, beschäftigt die Gruppe heute rund 5.000 MitarbeiterInnen in 20 verschiedenen Ländern und vertreibt Produkte in mehr als 60 Ländern der Welt. Kernbereich des Unternehmens ist der pharmazeutische Sektor, in dem die Hälfte des Unternehmensumsatzes von 1,5 Milliarden Euro erwirtschaftet wurde. Das Produktportfolio fokussiert hier vor allem auf die Bereiche Erkältung, Psychiatrie, Gynäkologie und Infektiologie. International bekannte Marken wie das Antidepressivum Trittico® und das Halsschmerzmittel Tantum Verde® stammen aus dem Hause Angelini. In einer rezenten Studie der Universität Graz zur Markenpersönlichkeit hat Tantum Verde® in den Kategorien Vertrauen, Qualität, Wissen, Zufriedenheit und Weiterempfehlung seine Führungsposition untermauert (siehe Abb. 1).

Diese, ohnehin schon hohen, positiven Werte liegen bei sogenannten „Heavy Usern“ (z.B. Personen, welche das Pro-



Österreichs Halsschmerz-Arzneimittel Nummer 1 (IMS Offtake Q2/2016 01C1 reg. Halsschmerzmittel)

dukt besonders häufig nutzen) nochmals deutlich höher (siehe Abb. 2).

Im Bereich Schmerz wirkt Noax®, das zentral wirksame Opioidanalgetikum und seit Juli 2008 am Markt, gegen mittelstarke bis starke Schmerzen. Vellofen®, ein Schmerzmittel zur Behand-

lung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, die bereits eine Opiod Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten, wurde im Jahre 2014 erfolgreich auf den Markt gebracht. Xydalba®, seit September 2015 am Markt, mit dem Wirkstoff Dalbavancin, ist für die Behandlung von

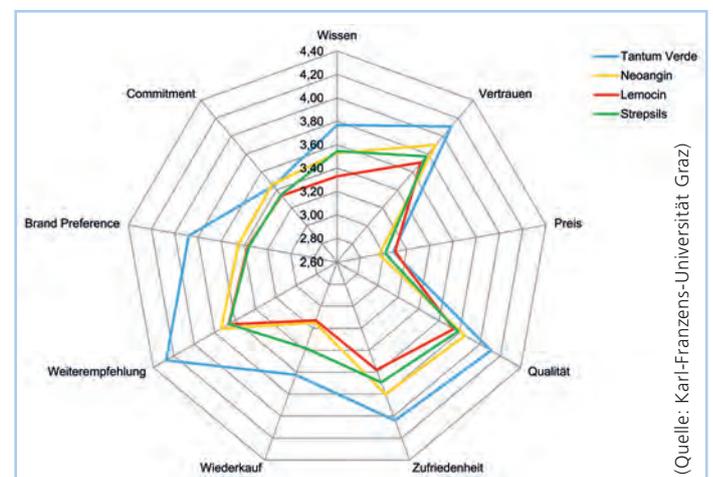
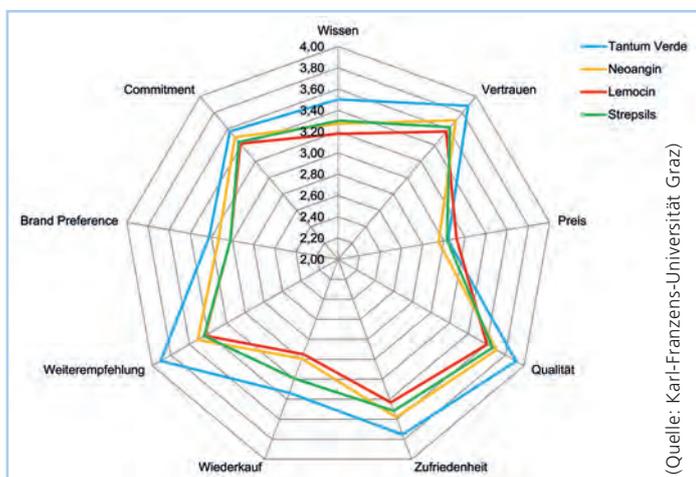


Abb. 1: Tantum Verde® ist in den Kategorien Vertrauen, Qualität, Wissen, Zufriedenheit und Weiterempfehlung in klarer Führungsposition. Basis: Halsschmerzmittel mindestens einmal verwendet.

Abb. 2: Bei Personen, die Tantum Verde® besonders häufig nutzen (sog. „Heavy User“, liegt Tantum Verde® im Bereich Vertrauen, Qualität, Wissen, Zufriedenheit und Weiterempfehlung in Führung. Basis: Halsschmerzmittel mehrmals genutzt.

## Produkte / Neuheiten

akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen indiziert.

Das Tätigkeitsfeld der Angelini Gruppe umfasst jedoch weit mehr: So ist Angelini in Italien im Bereich Körperpflege (Firma Fater) seit einem Joint Venture mit Procter & Gamble mit den Marken Pampers, Lines, Linidor und Dignity Marktführer in den Segmenten Babywindeln und Damenbinden. Mit dem Unternehmen Fameccanica, hier auch im Joint Venture mit Procter & Gamble, ist Angelini weltweit führend im Design und in der Implementierung von integrierten

Produktionslinien für die Sanitärindustrie von Einwegmonatsbinden. Die Marken Idesa Parfums in Spanien sowie ITF in Italien und Deutschland stehen für das Engagement der Gruppe im Bereich der Produktion und Distribution von Parfümeriewaren weltweit. Ein weiterer Geschäftsbereich der Angelini-Gruppe – gemeinsam mit Bertani Domains in den Regionen Toskana, Marken, Venetien und Friaul – ist die Produktion von hochqualitativem Wein. Zukunftsorientierung und Flexibilität in der Anpassung an neue Trends am Markt gehen bei Angelini Hand in Hand mit den bewähr-

ten Unternehmenswerten und einer traditionsbewussten Unternehmensphilosophie.

### Kontakt:



Angelini Pharma Österreich GmbH  
office@angelini.at  
www.angelini.at



## OeGHO schreibt Preis Occursus für Kommunikation in der Onkologie aus

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

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

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

### Projekte und Projektideen sind gefragt

Der Occursus wird in zwei Kategorien ausgeschrieben – als Ankernennungs- und als Förderpreis. Eingereicht werden können sowohl bereits laufende oder abgeschlossene Projekte (Kategorie Anerkennungspreis) als auch neue Projektideen (Kategorie Förderpreis). Vom Mentoring-Programm bis hin zum Buchprojekt, von der Checkliste für den Arztbesuch über eine App – zugelassen

ist jedes Projekt bzw. jede Idee, die zu einer verbesserten Kommunikation mit Krebspatienten beiträgt. Der Occursus prämiert und fördert damit Projekte, die bei klassischen medizinischen Förder- oder Forschungspreisen nicht berücksichtigt werden können.

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

### Einreichungen bis 15. Jänner 2017 möglich

Die Ausschreibung für den Occursus 2017 läuft bereits seit 5. Sept. 2016, Einreichschluss ist der 15. Jän. 2017.

Alle Informationen gibt es unter [www.occursus.at](http://www.occursus.at).

## Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

# Früh diagnostizieren lohnt sich!

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

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

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

### Fernmetastasen bei Diagnose?

Das von Janssen initiierte „Prostate Cancer Registry“ ist eine auf drei Jahre angelegte observationelle Studie, die das Ziel hat, Daten über das Routinemanagement des mCRPC in verschiedenen europäischen Ländern zu erheben. Es handelt sich hier um die erste und größte prospektive europäische Studie zu mCRPC-Patienten. Insgesamt enthält das Register Daten von über 3.000 Patienten aus 199 klinischen Zentren in 16 europäischen Ländern. Die abschließende Analyse soll 2019 erfolgen.

Für die vorliegende Auswertung wurden die Daten der ersten 1.323 konsekutiven Patienten aus dieser Datenbank heran-

gezogen. Die Fragestellung war, welche Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen – und damit den Status „M1“ nach der TNM-Klassifikation – aufwiesen und ob sich durch die Stratifizierung anhand des Fernmetastasenstatus deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben würden.

Es stellte sich heraus, dass 549 der 1.323 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen hatten (M1; 41,5%), während das bei 526 nicht der Fall war (M0; 39,8%); bei 248 Patienten war der Metastasierungsstatus zum Diagnosezeitpunkt nicht erhebbar (Mx, 18,7%).

### Deutlich aggressivere Erkrankung

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

Bei Studieneintritt wies die M1-Gruppe im Vergleich zur M0-Gruppe deutlich höhere PSA-Werte auf – im Median waren es 61,7 vs. 45,9ng/ml. Auch die Zahl der Personen, die bei Studieneintritt mehr als fünf Knochenläsionen aufwiesen, war bei den M1-Patienten höher als bei M0: 51% vs. 41% (was einen Unterschied von relativen 24% ausmacht). Und auch im ECOG-Performance-Score waren die M1-Patienten etwas schlechter dran: Einen ECOG-Score von 2 (nicht

mehr arbeitsfähig) wiesen 13,9% mit M1 und 10,2% mit M0 auf.

„In dieser Population von 1.323 Männern mit mCRPC fand sich bei Patienten, die zu Diagnosestellung bereits Fernmetastasen hatten, eine aggressivere und ausgedehntere Erkrankung als bei jenen, bei denen das nicht der Fall war. Der Status der Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt könnte daher ein wichtiger Prädiktor für die Prognose und die zukünftige Behandlung sein. Die weitere Beobachtung dieser Patientengruppe wird uns zusätzliche Informationen über die Auswirkungen auf das klinische Ergebnis liefern“, so die Conclusio der Autoren.

Dr. med. Norbert Hasenöhrl

#### Literatur:

[1] Chowdhury S et al.: The Prostate Cancer Registry: Do patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) differ according to metastatic status at diagnosis? Poster presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 Congress, 4th June, Chicago, USA. Poster Presentation. ASCO abstract #5024. Available at: [http://abstract.asco.org/176/AbstView\\_176\\_161487.html](http://abstract.asco.org/176/AbstView_176_161487.html). Last accessed September 2016.

Fachkurzinformation siehe Seite 38

#### Für weitere Informationen:



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

PHATZYT/0616/0004a

# Nocutil® Produktpalette

Desmopressin



## Erweiterte Produktpalette für eine individuelle Dosierung

Gebro Pharma bietet neben dem Nocutil® Nasenspray und den Nocutil® 0,2 mg Tabletten jetzt auch Nocutil® 0,1 mg Tabletten. Diese erweiterte Produktpalette ermöglicht Ihnen eine individuelle Dosierung.

## Nocutil® Tabletten sind zugelassen für ...

- ... die Behandlung der **Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren** nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren.
- ... die Behandlung des **Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus**, wenn eine nasale Anwendung nicht möglich ist.
- ... die Behandlung von **Nykturie** verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen.

Nocutil® 0,1 mg Tabletten ermöglichen eine individuelle Dosierung und sind für die Einstell- und/oder die Ausschleichphase geeignet (no box). Nocutil® 0,2 mg Tabletten sind für die Erhaltungstherapie geeignet und sind als einzige Desmopressin Tablette in dieser Stärke kassenfrei erhältlich (gelbe Box; RE2\*).

## Nocutil® Nasenspray ist zugelassen für ...

- ... die Behandlung des **Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus**

Der **Nocutil® Nasenspray** enthält 0,1 mg/ml Desmopressinacetat. Ein Sprühstoß entspricht einer 10 µg Dosis Desmopressinacetat.

Fachkurzinformation siehe Seite 67.



\*Details entnehmen Sie dem aktuellen Erstattungskodex – EKO.

**Für Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung:**

Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn  
Tel: 05354/5300-0, E-Mail: pharma@gebro.com

## Fachkurzinformation zu Seite 13

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

## Fachkurzinformation zu Seite 37

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

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

## Fachkurzinformation zu Seite 41

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Vesicare 5 mg - Filmtabletten, Vesicare 10 mg - Filmtabletten. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Vesicare 5 mg - Filmtabletten: 1 Tablette enthält 5 mg Solifenacin succinat, entspr. 3,8 mg Solifenacin. Sonstige Bestandteile mit bekannten Wirkungen: Lactose-Monohydrat (107,5 mg). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Macrogol 8000, Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E171), Gelbes Eisenoxid (E172). Vesicare 10 mg - Filmtabletten: 1 Tablette enthält 10 mg Solifenacin succinat, entspr. 7,5 mg Solifenacin. Sonstige Bestandteile mit bekannten Wirkungen: Lactose-Monohydrat (102,5 mg). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Macrogol 8000, Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E171), Rotes Eisenoxid (E172). **3. ANWENDUNGS- GEBIETE:** Zur symptomatischen Therapie der Dranginkontinenz und/oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können. **4. GEGENANZEIGEN:** Solifenacin ist kontraindiziert bei Patienten mit Harnverhaltung, einer schweren Magen-Darm-Erkrankung (z. B. toxisches Megakolon), Myasthenia gravis oder Engwinkelglaukom sowie bei Patienten, bei denen ein Risiko für solche Erkrankungen besteht: - Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Vesicare, - Hämodialysepatienten, - Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, - Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion, die einen starken CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol erhalten. **5. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04B D08. **6. INHABER DER ZULASSUNG:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, A-1220 Wien. **7. VERTRIEB IN ÖSTERREICH:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, A-1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com. **8. STAND DER INFORMATION:** 03/2015. **9. REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT / SUCHTGIFT:** Rezept- und Apothekenpflichtig. „**Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**“

## Fachkurzinformationen zu den Seiten 47 und 66

**Nocutil 0,1 mg/ml - Nasenspray.** **Zusammensetzung:** 1 ml enthält 0,1 mg Desmopressinacetat (entsprechend 0,089 mg Desmopressin). 1 Sprühstoß entspricht 10 Mikrogramm Desmopressinacetat. **Sonstige Bestandteile:** Benzalkoniumchlorid, Äpfelsäure, Natriumhydroxid, Natriumchlorid, Gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. Desmopressin Gebro 0,1 mg/ml Nasenspray wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren. **Gegenanzeigen:** Aufgrund der Abgabemenge von 10 Mikrogramm Desmopressinacetat pro Sprühstoß ist Nocutil nicht zur Anwendung an Säuglingen und Kindern unter 5 Jahren bestimmt. Desmopressin darf nicht angewendet werden bei: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, - Schwangerschaftsgestose, - primärer und psychogener Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern, - von Willebrand-Jürgens-Syndrom (Subtyp IIa), thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), - Herzinsuffizienz und anderen Zuständen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern, - Hyponatriämie, - Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), - moderate bis schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenhinterlappen-Hormone, Vasopressin und Analoga, ATC-Code: H01BA02. **Abgabe:** Rp, Apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 6 ml. **Kassenstatus:** Green Box, indikativ kassenfrei. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand: Februar 2014.** Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

**Nocutil® 0,1 mg - Tabletten, Nocutil® 0,2 mg - Tabletten.** **Zusammensetzung:** Nocutil 0,1 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,1 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,089 mg Desmopressin. Nocutil 0,2 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Nocutil 0,1 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat. Nocutil 0,2 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon (K25), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** • Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren. • Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. • Zur Behandlung der Nykturie verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (bei einer Urinproduktion in der Nacht, welche die Blasenkapazität überschreitet). Nocutil wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile, • Neurologische Erkrankungen und Demenz, • Primäre und psychogene Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern, • Herzinsuffizienz und andere Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern • Hyponatriämie oder eine Prädisposition zu Hyponatriämie. • Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min), • Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Desmopressin - Tabletten sind nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (unter einem Alter von 5 Jahren) bestimmt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga ATC Code: H01BA02. **Packungsgrößen:** Nocutil 0,1 mg – Tabletten: 30 Tabletten. Nocutil 0,2 mg – Tabletten: 15, 60 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Nocutil 0,1 mg – Tabletten: NO-BOX. Nocutil 0,2 mg – Tabletten: Kassenfrei, Yellow Box, RE2. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** 04/2014. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

## Fachkurzinformation zu Umschlagseite 4

**Inkontan 15 mg/30 mg Filmtabletten.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 15 mg/30 mg Trospiumchlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (pflanzlich); E 171 (Titandioxid), Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusor-Instabilität oder der Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Trospiumchlorid oder einen der sonstigen Bestandteile, Harnverhaltung, nicht ausreichend behandeltes oder unbehandeltes Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmie, Myasthenia gravis, schwere chronisch entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn), toxisches Megakolon, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz. ATC-Code: G04BD09. **Inhaber der Zulassung:** Pharm. Fabrik Montavir Ges.m.b.H., A-6067 Absam/Tirol **Abgabe:** Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** 08/2016.

Wirkstoff: Trosopiumchlorid

# Inkontan passt!



green  
box

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

Fachkurzinformation siehe Seite 67



Montavit

## HARNINKONTINENZ INDIVIDUELL THERAPIEREN