

«PSA-Screening ist eine absolut sinnvolle Vorsorge»

Interview mit Prof. Hubert John, Kantonsspital Winterthur

Der Früherkennung des Prostatakarzinoms, der häufigsten Krebserkrankung bei älteren Männern, komme eine grosse Bedeutung zu, denn die Chancen auf Heilung seien gut, wenn die Krankheit frühzeitig diagnostiziert werde, betont Prof. Dr. med. Hubert John, Chefarzt der Klinik für Urologie und Leiter des urologischen Tumorzentrums im Kantonsspital Winterthur, in einem Gespräch über Vorsorge, PSA-Werte und Therapieverfahren beim Prostatakarzinom.

Ars Medici: Herr Prof. John, gibt es in unseren Breiten eigentlich Männer, die mit gesunder Prostata altern?

Prof. Hubert John: Die Prostata wächst ab dem 30. Lebensjahr – das ist physiologisch völlig normal. Ursache ist ein zunehmendes hormonelles Ungleichgewicht infolge des altersbedingt fallenden Testosteron- und des gleichzeitig ansteigenden Östrogenspiegels und der steigenden Aktivität der 5-alpha-Reduktase. Dies fördert das Wachstum der Prostata sowohl periurethral als auch in der Peripherie, was irgendwann zu einer Obstruktion mit den bekannten assoziierten Beschwerden führt, wobei die Grösse des Organs allein nicht die Obstruktion definiert. In unserer zunehmend älter werdenden Bevölkerung ist es also ganz natürlich, dass solche Beschwerden entstehen und zunehmen. Von einer gutartigen Prostatavergrösserung, die wir häufiger sehen, ist das Prostatakarzinom zu unterscheiden, das durch das Wachstum maligner Zellen im Prostatagewebe entsteht. Es handelt sich um das häufigste Karzinom des Mannes, und es ist die Aufgabe des Urologen zu beurteilen, ob es sich jeweils um klinisch relevante Veränderungen handelt oder nicht.

Neben den genetischen Faktoren ist das Alter also das grösste Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken?

John: Neben der familiären Disposition ist das Alter eindeutig das grösste Risiko. Wir haben zwar gewisse genetische Hinweise, aber wir sind noch weit weg von einem diagnostischen Kit oder einem Biomarker, der es erlauben würde, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Karzinoms und/oder seine Aggressivität sicher abzuschätzen.

Welchen Stellenwert haben die Vorsorgeuntersuchungen?

John: Die urologischen Fachgesellschaften im In- und Ausland empfehlen eine Vorsorgeuntersuchung bei Männern ab dem 50., bei familiärer Disposition bereits ab dem 45. Lebensjahr. Diese umfasst die Rektalpalpation und die Messung des prostata-spezifischen Antigens (PSA). Die Durchführung des Screenings in dieser speziellen Altersgruppe verringert die krebs-spezifische Mortalität um 20 Prozent! Das haben die europäischen Screeningstudien gezeigt, die Resultate aus 13 Jahren ausgewertet haben. Damit sind Aussagen, dass PSA-Bestimmungen zur Karzinomfrüherkennung unnützlich seien, widerlegt. PSA-ablehnende Empfehlungen wie beispielsweise durch das Swiss Medical Board hatten unter anderem dazu geführt, dass wir in den letzten Jahren häufiger aggressive Prostatakarzinome bei jüngeren, also 50- bis 60-jährigen, Männern gesehen haben, die teilweise bereits metastasiert zur Diagnostik und Therapie kamen. Eine kurative Behandlung ist dann nicht mehr möglich, vielmehr muss im Verlauf mit einer hohen Morbidität gerechnet werden. Wird der Endpunkt einer Therapieoption lediglich auf das krebs-spezifische Überleben gelegt, bleiben die Lebensqualität, die Morbidität und der Behandlungsaufwand eines nicht kurativ behandelbaren Prostatakarzinoms unberücksichtigt. Wir sprechen hier von Blutungen, von Blasenhal- beziehungsweise Blasenbodeninfiltrationen, von Rektuminfiltrationen, von Urgency und Frequency, von Knochenmetastasen und Schmerzen, von Bestrahlungen, von Hormontherapien in Sequenzen, von Chemotherapie und so weiter. Das wird dann alles ausgeblendet – und auch kostenmässig nicht aufgerechnet im Vergleich zu einer kurativen Primärtherapie im lokalen Stadium.

Ein routinemässiges PSA-Screening ist aus Ihrer Sicht also nicht nur eine sinnvolle, sondern eine notwendige Vorsorgemassnahme?

John: Aus meiner Sicht ist das eine absolut sinnvolle Vorsorge. Wieso? Die Number Needed to Screen (also die Anzahl notwendiger Screeningvorgänge, um einen Mann zu retten) ist hier kleiner als zum Beispiel bei der Koloskopie und wesentlich kleiner als jene bei der Mammografie. Und das zu einem Preis von lediglich 27 Franken.

Das PSA-Screening gehört doch zu den Aufgaben des Hausarztes, oder?

John: Ja, es liegt in der Verantwortung des Hausarztes, die prostatakarzinomgefährdeten Männer rechtzeitig zu erfassen, das ist meine feste Überzeugung. Ein konkreter Ratschlag für die Grundversorger wäre, bei den Patienten anlässlich einer Blutentnahme – und das kann durchaus schon bei einem 40-Jährigen sein – einmal ein Baseline-PSA mitzubestimmen. So lässt sich die Anstiegsgeschwindigkeit des PSA kontrollieren, die



Zur Person

Prof. Dr. med. Hubert John
Chefarzt der Klinik für Urologie und
Leiter des urologischen Tumorzentrums
im Kantonsspital
Winterthur

den Entscheid für eine Abklärung beeinflusst. Liegt zum Beispiel der Wert bei einem 50-Jährigen unter 1,0 ng/ml, muss vier Jahre keine weitere PSA-Messung mehr erfolgen; liegt er bei < 2 ng/ml, kann man zwei Jahre zuwarten. Bei Werten zwischen 2 und 3 ng/ml sollte das PSA jährlich bestimmt werden, und bei > 3 kann eine Abklärung im MRI erfolgen. In diesem Zusammenhang sollte der Hausarzt daran denken, dass das PSA bei Infektionen beziehungsweise Entzündungen, bei Restharnbildung oder nach Velofahrten sowie durch Ejakulationen vor der Blutentnahme erhöhte Werte aufweist. Wichtig ist aber auch, keinen PSA-Terror zu machen, also etwa einen Nichtrisikopatienten zu einem jährlichen PSA einzubestellen. Das ist nicht notwendig.

Wie verläuft eigentlich der PSA-Anstieg bei gutartigen Prostatavergrößerungen?

John: Wir haben eingangs gesagt, dass die Prostata mit dem Alter an Grösse zunimmt. Da der PSA-Wert ein Organmarker ist – er wird erst zum Krebsmarker, wenn die Prostata entfernt wurde – können die Werte bei einer gutartigen Prostatahyperplasie und einem Prostatagewicht von zum Beispiel 150 bis 200 g durchaus auf 10 bis 15 ng/ml ansteigen, ohne dass ein Anhaltspunkt für ein Karzinom besteht. Zur Sicherheit kann noch eine Biopsie erfolgen.

Inzwischen erfolgt die Biopsie offenbar mehrheitlich MRI- und weniger sonografiebasiert. Was sind die Voraussetzungen, um im MRI ein Karzinom zuverlässig zu erkennen? Wie gehen Sie vor?

John: Das MRI ist heute der radiologische Goldstandard in der Abklärung, gefolgt von einer fusionierten, navigierten Biopsie. Dabei soll ein 3-Tesla-Gerät zum Einsatz kommen, häufig mit einer Endorektalspule, damit sich das Rektum von der Prostata besser abgrenzen lässt. Wir haben inzwischen rund 400 Patienten MRI-fusioniert biopsiert, und zwar transperineal in Kurznaokose, mit dem Vorteil, dass der Darm nicht mehr durchstochen werden muss. Seither haben wir keine Sepsis mehr beobachtet, dies im Gegensatz zur früher durchgeführten transrektalen Biopsie. Wichtig ist, dass man im MRI verdächtige Areale, sogenannte PI-RADS*-Läsionen Grad 4 und 5 – die im Gegensatz zu PI-RADS 2 und 3 biopsiert werden sollten – navigiert und selektiv punktieren kann. Lassen sich im MRI wider Erwarten nur PI-RADS-2- und -3-Läsionen erkennen, bei einem PSA-Wert, der im

Graubereich liegt, verzichtet man noch auf die Biopsie. Wissen muss man, dass es beim MRI in etwa 10 Prozent der Fälle zu falschnegativen und noch häufiger zu falschpositiven Befunden kommen kann. Es ist zwar das beste bildgebende Verfahren, dennoch lässt sich ein Prostatakarzinom damit nicht immer mit absoluter Sicherheit diagnostizieren. Aus diesem Grund biopsieren wir die im MRI sichtbaren verdächtigen Läsionen nicht nur 2- oder 3-mal, sondern wir biopsieren immer systematisch die ganze Prostata, um im Falle einer radikalen Prostatektomie auch sicher zu sein, dass kapselnah, wo wir die neurovaskulären Bündel schonen wollen, auch kein Tumorgewebe ist.

Das sind doch mindestens zwölf Biopsien!

John: Verdächtige Läsionen werden sehr selektiv biopsiert. Dafür werden die MRI- mit den Ultraschallbildern übereinandergelegt kombiniert, was ein sogenanntes Template/Raster ergibt. Damit erhält man eine dreidimensionale Gesamtübersicht über die Prostata. Insgesamt entnehmen wir in der Regel etwa 18 bis 20 Biopsien. Der Vorteil ist, dass man auf Zweitbiopsien verzichten kann, falls mit dieser Technik kein Tumorgewebe vorliegt.

Wie gehen Sie vor, wenn Sie ein Karzinom diagnostiziert haben?

John: In diesem Fall kann man sich entweder für eine Active Surveillance (aktive Überwachung), eine kurative Therapie (radikale Prostatektomie) oder ein Watchful Waiting (beobachtendes Abwarten) entscheiden.

Was ist der Unterschied zwischen Active Surveillance und Watchful Waiting?

John: Das ist ein grosser Unterschied. Active Surveillance bedeutet, dass ein Patient mit einem (mittels Biopsie) nachgewiesenen kleinen, wenig aggressiven Prostatakarzinom – bei aufgeklärtem Patient – noch nicht kurativ therapiert, sondern vielmehr durch regelmässige Kontrolluntersuchungen engmaschig beobachtet wird. Dazu gehören zweimal jährliche PSA-Bestimmungen und gegebenenfalls eine Biopsie. Dank dem MRI verlässt man sich heute jedoch immer häufiger auf den PSA-Verlauf und die MRI-Bilder und verzichtet auf die Biopsien. Eine operative Behandlung findet erst statt, wenn sich der Befund verschlechtert.

Beim Watchful Waiting liegt zwar auch ein nachgewiesenes Prostatakarzinom vor, es wird jedoch entschieden, auf eine aktive Therapie zu verzichten. Diese Entscheidung kommt in der Regel bei älteren Patienten mit einer (oft aufgrund von Komorbiditäten) überschaubaren Lebenserwartung zum Tragen, die mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht wegen, sondern mit dem Karzinom versterben. Schreitet hier die Erkrankung fort, wird der Patient symptomatisch mit dem Ziel der bestmöglichen Lebensqualität behandelt.

Bei einem jüngeren Mann mit nachgewiesenem aggressivem Prostatakarzinom wird sicher eine kurative Therapie, also eine radikale Prostatektomie, ins Auge gefasst. Hier gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen: die offene retropubische

* PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System). Scoring-System zur Befunderhebung der MRI-Untersuchung. Läsionen werden in fünf Kategorien unterteilt: Score 1: Klinisch signifikante Erkrankung unwahrscheinlich. Score 2 und 3: Klinisch signifikante Krebserkrankung unwahrscheinlich bis fraglich. Score 4 und 5: Klinisch signifikante Krebserkrankung wahrscheinlich bis höchst wahrscheinlich.

oder perineale Operation, die laparoskopische, minimalinvasive, roboterassistierte Methode mit dem Da-Vinci-System, aber auch die Brachytherapie beziehungsweise die Bestrahlung. Sie sind ausgewiesener Spezialist für das Da-Vinci-Verfahren – was ist für Sie der Unterschied zur offenen Operation?

John: Die Ziele einer radikalen Prostatektomie – unabhängig vom operativen Verfahren – sind onkologische Kontrolle und Heilung bei optimalen funktionellen Resultaten, ohne Langzeitkomplikationen. Die laparoskopische, roboterassistierte, radikale Prostatektomie hat in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen und ist heute der akzeptierte Goldstandard. Auch mit den konventionellen offenen Operationsverfahren lassen sich ebenbürtige funktionelle Resultate erreichen, aber die roboterassistierte Prostatektomie hat aus meiner Sicht – und ich habe inzwischen selbst über 2000 Eingriffe durchgeführt – unbestrittene Vorteile, wie der geringe Blutverlust (<200 ml), relativ kurze Operationszeiten (rund 2½ h), die geringe Morbidität des Eingriffs, kurze postoperative Spitalaufenthalte (2–3 Tage) und schliesslich die rasche Rehabilitation. Gemäss den heute noch gültigen Guidelines darf jedoch keine operative Therapie bezüglich Operationstechnik als eindeutig besser beurteilt werden.

Das Da-Vinci-Verfahren gilt im Vergleich zu den offenen Operationen als relativ teuer. Wie sehen Sie das?

John: Letzte Woche hat das Swiss Medical Board publiziert, dass Da-Vinci-Eingriffe aus gesundheitsökonomischen Gründen an grossen Zentren mit hohen Fallzahlen durchgeführt werden sollten. Man redet bei der Da-Vinci-Technologie immer von den hohen Kosten für Gerät und Verbrauchsmaterial, aber wenn der Patient wie bei uns häufig bereits am zweiten oder dritten Tag postoperativ mit dem Katheter nach Hause gehen kann und früher wieder arbeitsfähig ist, werden auch hohe Summen eingespart. Das Spital erhält über die DRG die volle Vergütung, und die Patienten sind zu Hause. Das ist für das Spital sehr attraktiv. Unser Da-Vinci-Programm schreibt schwarze Zahlen. Damit das Operationssystem ökonomisch mit hoher Qualität ausgelastet ist, braucht es hohe Fallzahlen; deshalb können Mindestzahlen – nicht nur für die Qualität – sinnvoll sein. Leider ist es so, dass jeder Player im Gesundheitswesen primär nur für sich rechnet, angefangen von den Ärzten, dem Spital, der Krankenkasse bis zur Gesundheitspolitik. Es wird also nicht billiger, und manchmal hat man den Eindruck, dass die verschiedenen Interessengruppen gar nicht wollen, dass es billiger wird, denn alle verdienen am Kuchen, und das sind 13 Prozent vom Bruttoinlandsprodukt. Vermutlich kommt man nur weiter im Gesundheitswesen, wenn man kooperative Ideen entwickelt.

Wann ist aus Ihrer Sicht eine Strahlentherapie angezeigt, und wo sehen Sie die Vor- und die Nachteile?

John: Wenn ein Patient wegen Multimorbidität nicht für eine radikale Prostatektomie – die First-Line-Therapie beim Prostatakarzinom – geeignet ist, besteht die Möglichkeit einer perkutanen Bestrahlung als onkologisch vergleichbar gute Methode hinsichtlich des krebspezifischen Überlebens nach 10 bis 15 Jahren. Allerdings ist das Nebenwirkungsprofil einer Bestrahlung völlig verschieden von demjenigen einer radikalen Prostatektomie. Bei einer perkutanen Bestrahlung muss eine begleitende Hormontherapie (chemische Kastration) mit LHRH-Analoga erfolgen, was dem Mann Hitzewallungen, Schweißattacken, Zunahme des

viszeralen Fettgewebes, Abnahme der Muskelmasse und die Notwendigkeit der Substitution von Vitamin D und Kalzium einbringt. Dazu kommen auch hier Impotenz und Libidoverlust. Und das ist für einen vergleichsweise jungen, aktiven Mann mit einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom, den man möglichst früh kurativ erfassen möchte, unerwünscht. Darum ist die radikale Prostatektomie der Goldstandard, die Strahlentherapie ist eine Alternative. Aber auch für eine perkutane Strahlentherapie wie für eine radikale Prostatektomie sollte ein Mann noch eine Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren haben. Sonst haben wir genügend medikamentöse palliative Möglichkeiten, diese Männer zu begleiten, ohne eine kurative Therapie durchzuführen.

Wie beurteilen Sie die Brachytherapie, und wie erfolgreich ist dieses Verfahren?

John: Bei der Brachytherapie, die auch zu den kurativen Therapieoptionen zählt, handelt es sich um eine Seed-Implantation. Ihre Bedeutung ist zurückgegangen, weil die Patienten – vor allem, wenn sie jünger sind – heute eine radikale Prostatektomie mit bestem Outcome haben. Sie eignet sich selektiv für Patienten, die keine grosse Drüse, keine Obstruktion und ein Low-risk-Karzinom haben und dennoch eine kurative, weniger invasive Therapie wünschen. Schwierig wird es jedoch, wenn es nach Brachytherapie oder perkutaner Bestrahlung zu einem Rezidiv kommt. Dann müssen entweder Hormone eingesetzt oder eine Salvage-Prostatektomie durchgeführt werden, die schwierig werden kann und mit einem schlechteren klinischen Outcome verbunden ist.

Die sogenannte fokale Therapie wird auch immer häufiger zitiert. Welche Möglichkeiten bieten sich hier und mit welchem Outcome? Die Frage ist doch zunächst, wie sicher sich ein multifokales Geschehen im MRI ausschliessen lässt, oder?

John: Sie haben völlig recht, das ist ein Problem. Mit einer fokalen Therapie können Sie nur das behandeln, was Sie sehen – und man sieht in der Regel nicht alles. Das Prostatakarzinom ist multilokulär, vor allem wenn die Prostata gross ist. Eine sorgfältige Abklärung ist also Voraussetzung. Es gibt heute eine Reihe fokaler Therapieoptionen (z.B. HIFU [High-Intensity focused Ultrasound], Kryotherapie, irreversible Elektroporation [IRE]). Diese Verfahren können jedoch nicht den Anspruch erheben, kurative Behandlungen zu sein. Wir wissen durch Studien, dass sich ein halbes Jahr nach HIFU in den Rebiopsien noch mindestens 40 Prozent vitales aktives Tumorgewebe findet, also ist das keine kurative Option. Und das Ganze noch mit der Suggestion, dass es sich um eine weniger invasive Methode mit dem gleichen onkologischen Outcome handeln würde. Das ist irreführend. Provokativ könnte man sagen, eine fokale Therapie ist bei einem klinisch signifikanten Karzinom eine Untertherapie und eine Übertherapie bei einem geringgradig aggressiven Karzinom, das für eine Active Surveillance oder für ein Watchful Waiting qualifiziert.

Sollte es nach einer fokalen Therapie zu einem weiteren Wachstum oder einem Rezidiv des Karzinoms kommen, lässt sich dann noch problemlos eine radikale Prostatektomie durchführen?

John: Ich habe einige Patienten nach HIFU-Versagen operiert. Die klinischen Resultate sind eindeutig schlechter. Alle



Operieren mit da Vinci

Der Da-Vinci-Telesystem wird vom Operateur im Operationssaal mithilfe einer Steuerkonsole bedient (Abbildungen). Neben mehreren Pedalen stehen ihm für jede Hand leicht zu bedienende Instrumentengriffe zur Verfügung, über die er drei steril bezogene Instrumentenarme steuert. Diese Manipulationsinstrumente sind über dem Patienten positioniert. Zusätzlich steht ihm ein hochauflösender Kameraarm zur Verfügung, der sich über die Pedalen bewegen lässt. Die hochauflösenden Kameras bieten dem Chirurgen ein stark vergrössertes, ruhiges stereoskopisches Bild des Operationsfeldes. Für eine hohe instrumentelle Präzision sorgt ein Tremorfilter, der das Zittern der Hand kompensiert.

Quelle: «Roboterassistierte Operationen in der Urologie»; Informationen der Klinik für Urologie, Kantonsspital Winterthur.

Salvage-Prostatektomien haben eine wesentlich höhere Rate an Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion.

Wenn man sich die langfristigen Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie ansieht, gehören die erwähnte Inkontinenz und Impotenz zu den am meisten gefürchteten operationsbedingten Leiden. Wie gross ist die Chance, dass sich diese Störungen zurückbilden, und mit welchem Zeitraum postoperativ muss der Patient in der Regel rechnen?

John: Nach radikaler Prostatektomie muss der Patient – unabhängig vom operativen Verfahren – eigentlich schon bereit sein, mindestens ein halbes Jahr mit einer Verschlechterung der Kontinenz zu leben. Die «soziale Kontinenz» wird definiert als eine Einlage pro Tag, das wird in der Literatur als Erfolg gewertet. Drei Monate postoperativ erreichen das etwa 85 Prozent der Patienten, nach sechs Monaten etwa 95 Prozent.

Das kann aber auch deutlich länger als sechs Monate dauern, oder?

John: Ja, durchaus. Nach unseren Daten sind es nur etwa 2 bis 4 Prozent der Patienten, die eine sozial störende Kontinenz behalten und darunter leiden. Und für die kann man noch Inkontinenzbänder oder im schwersten Fall einen künstlichen Schliessmuskelersatz legen. Das ist jedoch nur selten nötig. Wir wissen heute, welche operativen Schritte die Kontinenz erhalten. Dazu gehören eine blasenhaltschonende Operationstechnik, ein Erhalt der neurovaskulären Bündel und ein langer Harnröhrenstumpf. Diese drei Faktoren sind für eine gute, befriedigende Kontinenzsituation, aber auch für die Wiedergewinnung der Potenz wichtig.

Und wie sieht es mit der Impotenz aus? Wie hoch ist hier Ihre Erfolgsquote?

John: Die Impotenz hängt ja ganz wesentlich davon ab, wie viel Gewebe man vom neurovaskulären Prostatagewebe erhalten kann und darf. Bei beidseitiger voller Nervenschonung bei einem Früh-

karzinom ohne periphere Kapselinfiltration – das sieht man eben im MRI durch die Template-Biopsie – erreichen wir Penetrationsraten bis 75 Prozent nach einem Jahr. Lässt sich das neurovaskuläre Bündel nur einseitig schonen, sind es etwa 30 Prozent. Für die Resultate sind natürlich auch das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation sowie der präoperative Potenzstatus entscheidend. Je jünger ein Patient, desto besser das Resultat bei gleicher operativer Technik, und je besser der Potenzstatus trotz höherem Alter, desto grösser die Chance für das Wiedererlangen der Potenz. Ergänzend scheint es mir noch wichtig zu erwähnen, dass ein Mann nach radikaler Prostatektomie nicht nur eine erhaltene Libido, sondern auch einen Orgasmus hat, trotz fehlender penetrationstauglicher Erektion. Viele Paare arrangieren sich damit, dass sich das Sexualeben verändert, frei nach dem Motto «alles zu seiner Zeit». Es gibt aber auch jüngere Männer und sexuell aktive ältere Paare, für die die Penetrationsfähigkeit wichtig ist. Wenn das spontan nicht funktioniert, kann man das – neben der Einnahme von PDE-5-Hemmern – mit Muse® (intraurethrales Alprostadil bzw. Prostaglandin E1) regeln oder mit Caverject®, wo der gleiche Wirkstoff intrakavernös injiziert wird. Damit erreichen die meisten Männer wieder eine penetrationsfähige Erektion. Zusammenfassend zu diesem Thema ist zu betonen, dass eine intakte Harnkontinenz für eine gute Lebensqualität entscheidend ist. Der Erhalt der erektilen Funktion steht im Alltag letztlich weniger häufig im Zentrum, da die Sexualität per se nicht zerstört wird und sich die erektile Funktion medikamentös und physikalisch dem Wunsch des jeweiligen Paares entsprechend anpassen lässt. ▲

Besten Dank für das Gespräch!

Das Interview führte Claudia Reinke.