

Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Maligne Lymphome in der Urologie

D. Koch, O. Dworak, A. Blana

Vergleich der Wirksamkeit von Physiotherapie, apparativem Kontinenztraining und Ganzkörper-vibration zur Behandlung der Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie

M. Zellner

Metabolisches Syndrom beim Harnsäuresteinleiden

W. L. Strohmaier, B. Wrobel, G. Schubert

Übergewicht und Adipositas – Risikofaktoren beim Kalziumoxalatsteinleiden?

W. L. Strohmaier, B. Wrobel, G. Schubert

Vulväre und penile Karzinogenese: Transformierende HPV-High-risk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus)?

S. Regauer

RUBRIKEN

Buchbesprechung

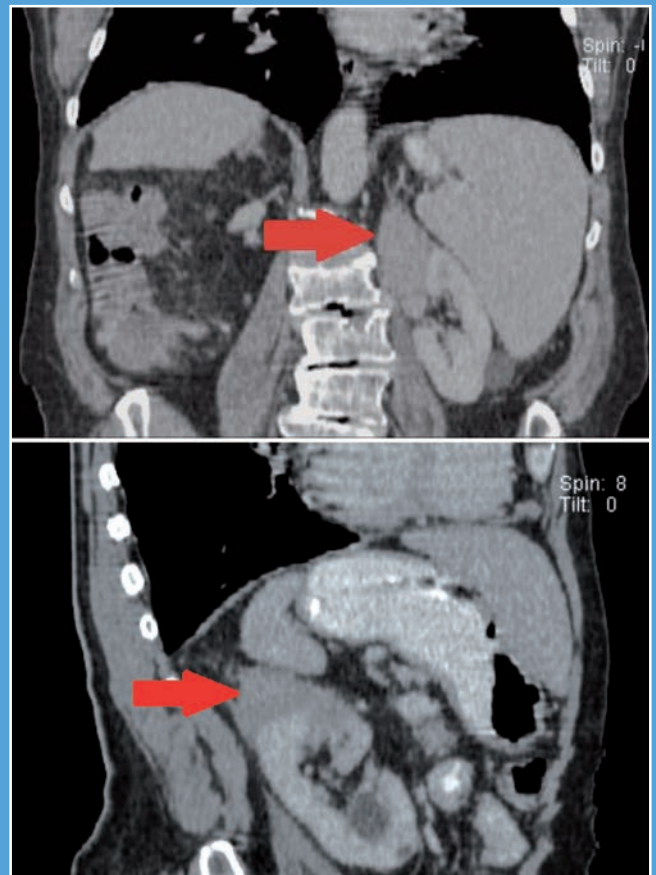
Aktuelles: Ergebnisse eines Expertenmeetings: Empfehlungen zur Rekonstruktion von Beckenboden-defekten mit Prosima®

Für Sie gelesen

Pharma-News

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Entspannen – Harndrang unter Kontrolle



Starke
Wirksamkeit bei
Harndrang¹⁻³



Vesicare[®]
solifenacin

Referenzen: 1. Karram MM et al. Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: Results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2009; 73(1): 14-18 2. Cardozo L et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled rising-dose trial. *BJU Int* 2008; 102(9): 1120-1127 3. Chapple CR et al. Treatment outcomes in the STAR study: A subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. *Eur Urol* 2007; 52: 1195-1203

Gekürzte Fachinformation von Vesicare[®]:

Z: Filmtabletten zu 5 bzw. 10 mg Solifenacin (als Solifenacinsuccinat). **I:** Behandlung der instabilen (überaktiven) Blase, die mit folgenden Symptomen einhergeht: Harndrang, erhöhte Miktionshäu-

figkeit und/oder Dranginkontinenz. **D/A:** Erwachsene 1×5 mg/Tag, bei Bedarf 1×10 mg/Tag, bei mittelschwer eingeschränkter Leber- und schwer eingeschränkter Nierenfunktion, bei gleichzeitiger Behandlung mit Ketoconazol oder einem anderen starken CYP3A4-Inhibitor: 1×5 mg/Tag. Nicht bei Kindern und Jugendlichen und während der Stillzeit anwenden. **KI:** Harnverhaltung, nicht eingestelltes Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis, schwere gastrointestinale Erkrankung, Hämodialysepatienten, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz, die gleichzeitig mit einem CYP3A4-Inhibitor behandelt werden, Überempfindlichkeit gegen Solifenacin oder Hilfsstoffe. **VM:** Erhebliche bzw. dekompensierte obstruktive Blasenentleerungsstörung (Harnverhaltung) und obstruktive gastrointestinale Erkrankungen, verminderte gastrointestinale Motilität, autonome Neuropathie, Hia-

tushernie, gastroesophagealer Reflux, Medikamente, die Ösophagitis verursachen oder verstärken, Galaktose-Intoleranz, Schwangerschaft. **IA:** Möglich mit Substanzen, die von CYP3A4 metabolisiert werden, bzw. mit solchen, die dieses Enzym hemmen. **UW:** Dosis abhängige anticholinerge Nebenwirkungen können auftreten, Überempfindlichkeitsreaktionen. **P:** Vesicare[®] 5 mg / 10 mg: Packungen zu 30 und 90 Filmtabletten. **Abgabekategorie B, kassenzulässig.** Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz.

Astellas Pharma AG, Grindelstrasse 6, 8304 Wallisellen.

 **astellas**
Leading Light for Life

Inhalt

REVIEWARTIKEL

Maligne Lymphome in der Urologie	4
D. Koch, O. Dworak, A. Blana	
Vergleich der Wirksamkeit von Physiotherapie, apparativem Kontinenztraining und Ganzkörpervibration zur Behandlung der Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie	9
M. Zellner	
Metabolisches Syndrom beim Harnsäuresteinleiden	18
W. L. Strohmaier, B. Wrobel, G. Schubert	
Übergewicht und Adipositas – Risikofaktoren beim Kalziumoxalatsteinleiden?	21
W. L. Strohmaier, B. Wrobel, G. Schubert	
Vulväre und penile Karzinogenese: Transformierende HPV-High-risk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus)?	24
S. Regauer	

RUBRIKEN

Buchbesprechung	28
Aktuelles	
Ergebnisse eines Expertenmeetings: Empfehlungen zur Rekonstruktion von Beckenbodendefekten mit Prosima®	29
Für Sie gelesen	34
Pharma-News	36
Impressum	39

Titelbild: Raumforderung der li. Nebenniere in der (a) koronaren und (b) sagittalen Ebene (unten). Abbildungen 3a und b aus D. Koch et al., S. 7.

Herausgeber:

F. Fischl, Wien

Redaktion Urologie:

H. Heidler, Linz
T. Klotz, Weiden
M. Rauchenwald, Wien

Redaktion Urogynäkologie:

E. Hanzal, Wien
H. Kölbl, Mainz

Schriftleitung Schweiz:

H. John, Winterthur

Editorial Board:

W. A. Hübner, Korneuburg
H. Madersbacher, Innsbruck
E. Petri, Greifswald

A. Ponholzer, Wien
G. Ralph, Leoben
P. Riss, Mödling

W. Stackl, Wien
H.-P. Schmid,
St. Gallen

V. Viereck, Frauenfeld

Maligne Lymphome in der Urologie

D. Koch¹, O. Dworak², A. Blana¹

Kurzfassung: Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung einer Raumforderung im Urogenitaltrakt wird nur selten an die Möglichkeit eines Lymphoms gedacht, obwohl sich in 15 % einer Erstmanifestation eines Lymphoms dieses im Urogenitaltrakt befindet. Wir haben im Zeitraum von 2001 bis 2010 nach Patienten aus unserer Klinik recherchiert, die ein Lymphom an den verschiedensten Stellen im Urogenitaltrakt aufwiesen. Anhand von 6 Fallberichten diskutieren wir die Diagnostik und Therapie von Lymphomen im Urogenitaltrakt. Die Bildgebung kann bereits Hinweise auf die Art der Erkrankung geben. Zur Diagnosesicherung ist allerdings eine histologische Begutachtung erforderlich. Aufgrund der multimodalen Therapieansätze sollte eine inter-

disziplinäre Betreuung der Patienten erfolgen.

Schlüsselwörter: Lymphom, Erstmanifestation, Urogenitaltrakt, multimodale Therapieansätze

Résumé : Les lymphomes malins en urologie.

Lors des investigations pour le diagnostic différentiel d'une tumeur trouvée dans l'appareil urogénital, on ne songe que rarement à la possibilité d'un lymphome, bien que les lymphomes se manifestent initialement dans l'appareil urogénital dans 15 % des cas. Dans la période de 2001 à 2010, nous avons recherché des patients de notre clinique présentant des lymphomes dans les emplacements les plus variés de l'appareil

urogénital. Sur la base de 6 rapports de cas témoins, nous discutons les méthodes de diagnostic et le traitement des lymphomes se manifestant dans l'appareil urogénital. Déjà l'imagerie peut fournir des indices sur le type de maladie présent. Pour confirmer le diagnostic, il est cependant nécessaire de procéder à une évaluation histologique. Il est recommandé d'assurer une prise en charge interdisciplinaire des patients sur la base des approches thérapeutiques multimodales. **J Urol Urogynäkol 2012 (CH); 14 (2): 4–8.**

Mots clés : lymphome, première manifestation, appareil urogénital, approches thérapeutiques multimodales

■ Einleitung

Bei Patienten mit einer neu aufgetretenen Raumforderung im Urogenitaltrakt wird oft nur an die häufigen Erkrankungsbilder der Urologie gedacht. Doch nicht selten ergibt sich bereits durch die Bildgebung [1] oder spätestens durch die histologische Befundung eine seltenere Diagnose, wie z. B. ein (malignes) Lymphom, wodurch sich der weitere (adjuvante) Therapieansatz grundlegend verändert. Aufgrund der sehr heterogenen Gruppe an Lymphomen ist eine herkömmliche histologische Begutachtung nicht ausreichend. Zusätzlich muss eine Immunphänotypisierung mittels Immunhistochemie durchgeführt werden [2]. Die Standardtherapie eines malignen Lymphoms besteht in einer Chemotherapie, einer Radiatio, einer Antikörper-Therapie oder einer Kombination derselben. Die chirurgische Therapie hingegen ist meist nicht die Erstlinientherapie bei einer Lymphomerkkrankung.

Die Erstmanifestation eines malignen Lymphoms erfolgt in bis zu 15 % im Urogenitaltrakt [3]. Anhand von 6 Fällen aus unserer Klinik diskutieren wir die Literatur von Lymphomen des Urogenitaltrakts.

Maligne Lymphome werden prinzipiell in 2 Gruppen unterteilt: das Hodgkin-Lymphom (M. Hodgkin) und das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) [4, 5]. Die klinische Unterteilung wird mit den Kriterien Befall der Lymphknoten-Regionen, Lokalisation des Befalls und einem eventuellen extra-nodalen Befall mithilfe der Ann-Arbor-Klassifikation vorgenommen [6]. Dies gilt sowohl für die Hodgkin- als auch die Non-Hodgkin-Lymphome.

Beim M. Hodgkin handelt es sich um ein monoklonales B-Zell-Lymphom. Die Einteilung erfolgt in ein frühes, mittleres und fortgeschrittenes Stadium [7]. Die Inzidenz des M. Hodgkin liegt bei ca. 10–15 Erkrankungen/100.000 Einwohner. Handelt es sich anfangs noch um eine lokalisierte Lymphknotenerkrankung, so wird das Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium zu einer Systemerkrankung. Die Heilungsraten betragen je nach Stadium der Erkrankung 50–90 % [6]. Die aktuelle Standardtherapie sowohl des frühen als auch mittleren Stadiums des M. Hodgkin besteht aus einer Chemotherapie nach dem AVBD-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) von 2 bzw. 4 Zyklen in Kombination mit einer Radiotherapie [7, 8]. Beim fortgeschrittenen Stadium hat das BEOCOPP-eskaliert-Schema (Cyclophosphamid, Etoposid[phosphat], Procarbazin, Bleomycin und Prednison) eine neue Therapieverbesserung gebracht [7].

Das Non-Hodgkin-Lymphom ist eine maligne klonale Neoplasie, die von B- oder T-Lymphozyten ausgeht. Die Einteilung erfolgt in indolente (niedrig maligne) und aggressive (hoch maligne) Gruppierungen [6]. Die Standardtherapie ist eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison). Durch den zusätzlichen Einsatz neu entwickelter spezieller Antikörper, wie z. B. Rituximab, einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, kam es hier in den vergangenen Jahren zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse mit einem signifikanten Anstieg der Überlebensraten durch das R-CHOP-Schema [9–13].

■ Patienten und Methode

Anhand eines Krankenaktenstudiums der Patienten an unserer Klinik im Zeitraum von 2001 bis 2010 haben wir die Patienten recherchiert, bei denen ein malignes Lymphom im Urogenitaltrakt diagnostiziert wurde.

Die Literaturrecherche zu Lymphomen im Urogenitaltrakt erfolgte mittels PubMed.

Eingelangt am 16. Jänner 2012; angenommen am 19. Jänner 2012

Aus der ¹Klinik für Urologie und Kinderurologie und dem ²Institut für Pathologie, Klinikum Fürth, Deutschland

Korrespondenzadresse: Daniel Koch, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Fürth, D-90766 Fürth, Jakob-Henle-Straße 1; E-Mail: daniel.koch@klinikum-fuerth.de

Ruedi M.
63 Jahre
BPH

Beat R.
58 Jahre
BPH

Reto L.
67 Jahre
**Prosta-
Urgenin®**



Kassenpflichtig

BPH braucht „P-UR“

Prosta-URgenin®

- Vergleichbar wirksam wie Tamsulosin und Finasterid gegen Miktionsbeschwerden^{1,2}
- Keine sexuellen Funktionsstörungen^{5,6}
- Keine Beeinflussung des PSA-Wertes^{3,4}

¹ Frans Debruyne et al., Comparison of a Phytotherapeutic Agent with an α -Blocker in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A 1-Year Randomized International Study, European Urology 41;2002:497–507 | ² Carraro JC et al., Comparison of Phytotherapy With Finasteride in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Randomized International Study of 1,098 Patients, Prostate. 1996;29(4):231–40 | ³ Dull P. et al.: Managing Benign Prostatic Hyperplasia, American Family Physician, July 1, 2002/Vol.66, No.1:77–84. | ⁴ Comhaire F., Mahmoud A., Preventing diseases of the prostate in the elderly using hormones and nutraceuticals. Aging Male. 2004 Jun;7(2):155–69. | ⁵ Zlotta et al, Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride, Eur Urol. 2005;269–276. | ⁶ Gerber GS et al, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms, Urology 2001:960–965.

Z: 1 Kapsel enthält 320mg sabal serrulatae extractum spissum (DEV: 8,0–9,52 :1), lipophil, Extraktionsmittel Ethanol 90 % (V/V), Hilfsstoffe. **D:** 1 Kapsel täglich. **I:** Miktionsbeschwerden bei benigner Prostatahyperplasie. **UW:** Magenbeschwerden (selten). **P:** 60*, 120*. **VK:** Liste D. **VF:** Max Zeller Söhne AG, Division Madaus, 8590 Romanshorn, Tel.: 071 466 05 00. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

Natur und Wissenschaft

MADAUS

■ Ergebnisse

Patient 1

Eine 58-jährige Patientin stellte sich in unserer Notaufnahme mit Unwohlsein, Flankenschmerzen, Inappetenz und einem Gewichtsverlust von 7 kg in den vergangenen Wochen vor. Zusätzlich klagte sie in letzter Zeit über Nausea und Emesis. Als bekannte Erkrankung wies sie nur eine arterielle Hypertonie auf. Sonographisch zeigt sich eine Raumforderung (RF) der linken Niere und eine Hydronephrose Grad 2. Sowohl die Harnblase als auch die rechte Niere zeigten sich sonographisch unauffällig. Zur weiteren Abklärung wurde eine Computertomographie (CT) durchgeführt. Hierbei wurde ein Nierenzellkarzinom der li. Niere (9×7×6 cm) diagnostiziert, welches vom Oberpol ausgehend in das Nierenbecken einbricht. Differenzialdiagnostisch wurde ein Lymphom mit Niereninfiltration in Erwägung gezogen, da sich zusätzlich ein paraaortal gelegenes Lymphom sowie weitere suspekten Lymphknoten zeigten (Abb. 1). Zusätzlich zeigte sich eine auffällige Milz mit v. a. metastatische Herdbesetzung am kaudalen Pol. Zum weiteren Staging wurde noch ein Hals-Thorax- und Schädel-CT durchgeführt mit noch weiteren suspekten Lymphknoten. Aufgrund des nun dringenden Verdachtes auf eine Lymphomerkkrankung wurde zur weiteren Diagnosesicherung eine Punktion der paraaortalen RF durchgeführt (Abb. 2). Das histologische Ergebnis ergab den v. a. ein Lymphom. Zur weiteren Diagnosesicherung wurde eine Referenzpathologie herangezogen. Letztlich zeigte sich ein indolentes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe, speziell durch ein Marginalzonen-B-Zell-Lymphom Stadium II BE nach Ann Arbor (Nierenbefall, Milzbefall, B-Symptomatik). Die weitere umfangreiche Diagnostik zum Ausschluss eines weiteren Befalls an „Mucosa-Associated Lymphoid Tissue“- (MALT-) typischen Lokalisationen beinhaltete eine Gastroskopie, eine Koloskopie und eine Knochenmarkstanze. Die Patientin wurde in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und eine Chemotherapie mit Rituximab und Bendamustin begonnen. Der weitere Verlauf der Krankheit mit einem Kontroll-Staging ist bis jetzt noch nicht bekannt.

Patient 2

Bei einem 76-jährigen Patienten wurde im Rahmen einer Abklärung von Rückenschmerzen eine RF der li. Nebenniere diagnostiziert (Abb. 3). Er stellte sich uns zur operativen Therapie vor. Eine präoperative Sammelurindiagnostik (Kortisol-/

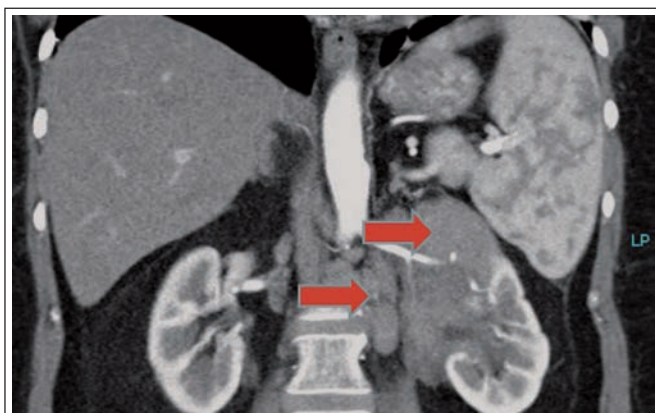


Abbildung 1: Raumforderung der li. Niere (oberer Pfeil) und ein paraaortales Lymphom (unterer Pfeil).

Aldosteronbestimmung) zur Evaluation eines hormonaktiven Tumors erbrachte keinen pathologischen Befund. Bekannt war zusätzlich eine äthyltoxische Leberzirrhose mit erniedrigten Gerinnungswerten. Es erfolgte die transperitoneale Adrenalectomie. Intraoperativ ergab sich der v. a. eine Infiltration der Niere, sodass diese ebenfalls entfernt wurde. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Der histologische Befund ergab nach Hinzuziehen einer Referenzpathologie ein malignes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe mit sekretorischer Differenzierung. Es bestand eine Infiltration des perirenal Fettgewebes ohne eigentlichen Bezug zum Nierenparenchym oder zur Nebenniere (Abb. 4). Weitere Lymphknoten im Präparat enthielten keinen Hinweis auf eine Lymphominfiltration. In unserer interdisziplinären Tumorkonferenz wurde nach weiteren Staging-Untersuchungen eine adjuvante Radiatio des Lokalbefundes durchgeführt. In einem Kontroll-Staging nach einem Jahr ergab sich kein Anhalt für ein Rezidiv, sodass von einer kompletten Remission ausgegangen werden kann.

Patient 3

Ein 75-jähriger Patient mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase wurde uns zur radikalen Zystektomie zugewiesen. Es ist ein abdominelles Non-Hodgkin-Lymphom (Erstdiagnose 1996) bekannt. Nach 3-maliger Chemotherapie bestand ein stabiler Befund. Es erfolgte die Zystektomie mit Anlage eines Ileum-Conduits. Intraoperativ erfolgte eine ausgedehnte Staging-Lymphadenektomie (37 entfernte Lymphknoten). Das histologische Ergebnis erbrachte neben dem bekannten Harnblasen-Ca ein Prostatakarzinom (pT3b N1 [2 von 37 Lymphknoten befallen], Gleason-Score 4 + 3 = 7) und 2 Lymphknoten mit Infiltration eines malignen Lymphoms. In der referenzpathologischen Begutachtung ergab sich das bekannte indolente maligne Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe, speziell durch eine chronisch lymphatische Leukämie (CLL) vom B-Typ. Eine weitere Therapie des Lymphom-Befundes war in diesem Falle nicht notwendig, da es sich um einen seit Jahren stabilen Befund handelt und die Therapie des Prostatakarzinoms vorrangig ist.

Patient 4

Ein 81-jähriger Patient mit einer Phimose wurde uns zur Zirkumzision in Lokalanästhesie überwiesen. Bei dem Patienten war eine Mycosis fungoides (T-Zell-Lymphom v. a. der Haut)



Abbildung 2: CT-gesteuerte Feinnadel-Biopsie der paraaortalen Raumforderung.

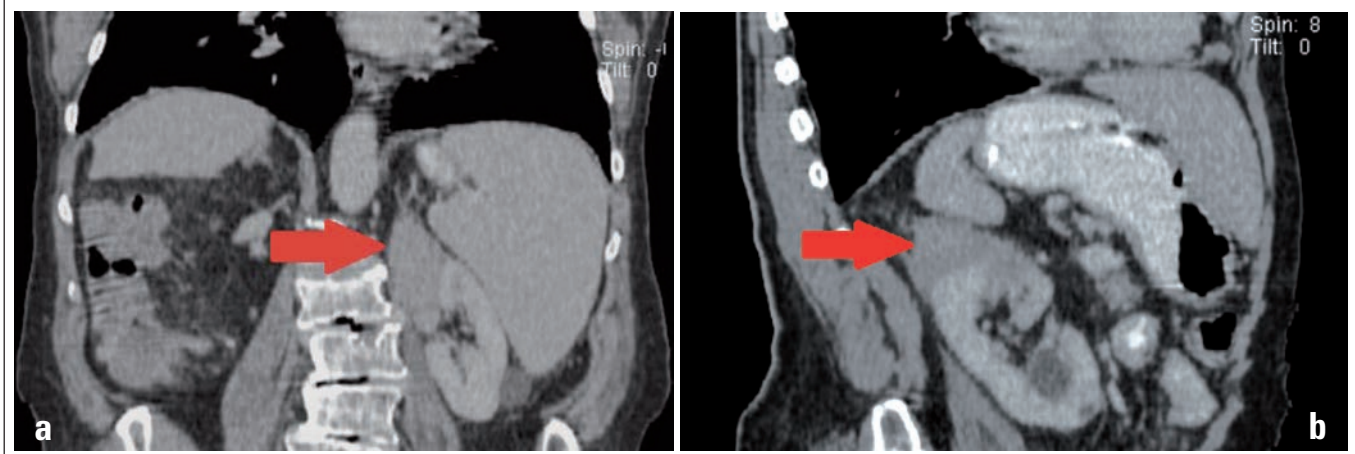


Abbildung 3: Raumforderung der li. Nebenniere in der (a) koronaren und (b) sagittalen Ebene (unten).

bekannt. Eine Chemotherapie wurde bereits durchgeführt. In dem histologischen Befund der Vorhaut ergab sich ebenfalls das bekannte T-Zell-Lymphom. In der Folge kam es zu einem raschen Fortschreiten der Erkrankung. Eine Chemotherapie und eine palliative Radiatio der größten Herde zur Symptomkontrolle wurden vom Patienten abgelehnt.

Patient 5

Ein 77-jähriger Patient wurde uns konsiliarisch mit einer Makrohämaturie vorgestellt. Bei der Untersuchung des Patienten stellten wir einen Hodentumor fest. Es erfolgte die Semikastration. In den folgenden Staging-CTs zeigte sich eine LK-Vergrößerung re. inguinal von kleinerem Ausmaß als der Hodentumor. Nebenbefundlich lag ein T1G3- und Carcinoma-in-situ-Urothelkarzinom der Harnröhre vor. Der histologische Befund des Hodentumors ergab nach Begutachtung durch einen Referenzpathologen eine Hodeninfiltration durch ein NHL der B-Zell-Reihe von hohem Malignitätsgrad. Nach weiteren Staging-Untersuchungen ohne Hinweis auf einen weiteren Befall erfolgte die Port-Anlage zur Durchführung einer Chemotherapie nach dem R-CHOP-Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxy-Doxorubicin, Vincristin und Prednison). Unter laufender Chemotherapie kam es zu einer Pneumonie mit einer respiratorischen Globalinsuffizienz, an welcher der Patient verstarb.

Patient 6

Ein 70-jähriger Patient stellte sich mit einer unklaren schmerzlosen Raumforderung des Hodens bei uns vor. Anamnestisch wurde er vor 6 Jahren wegen eines NHL des Okzipitallappens behandelt. Es erfolgte die komplikationslose hohe Semikastration. Der histologische Befund ergab ein Rezidiv des NHL der B-Zell-Reihe. Nach weiteren Staginguntersuchungen ohne Hinweis auf eine weitere Ausbreitung erfolgte synchron eine Chemotherapie und Radiatio des Lokalbefundes. In der weiteren, mittlerweile 10-jährigen Nachsorge kam es zu keinem Rezidiv mehr.

Diskussion

Maligne Lymphome, die sich im Urogenitaltrakt manifestieren, sind nicht selten. Bei einer Erstmanifestation von bis zu 15 % bedeutet dies, dass mehr als jedes zehnte Lymphom zuerst mit „urologischen Symptomen“ klinisch apparent

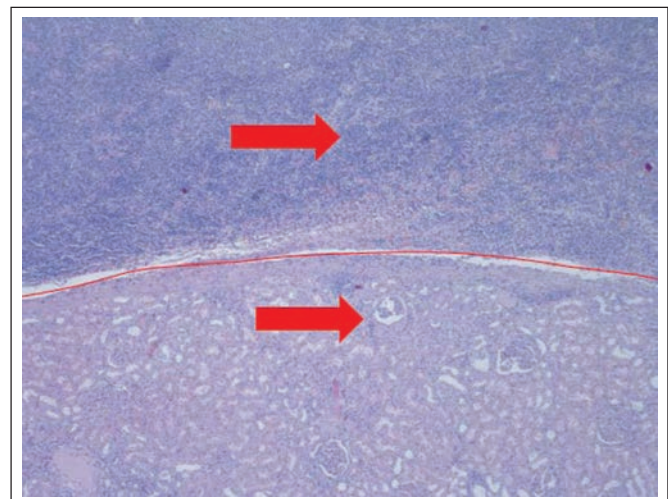


Abbildung 4: Histologisches Präparat mit Anteilen des Lymphoms (oberer Pfeil) und normalem Nierengewebe (unterer Pfeil) mit einer klaren Trennung.

wird. Bereits eine genaue Anamnese nach malignen Erkrankungen kann die diagnostischen Wege in die Richtung eines Lymphoms lenken. So hatten 2 unserer Patienten bereits ein Lymphom in der Vorgeschichte. Die bildgebende Diagnostik mittels CT oder MRT spielt bei der Diagnoseentscheidung, ob es sich um eine primär urologische oder eine systemisch generalisierte Erkrankung handelt, eine entscheidende Rolle [1]. Dies klärt den Lokalbefund, kann oft Hinweise auf die richtige Diagnose Lymphom geben und die Frage nach einem eventuellen Primarius weiter klären. Die Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT) mit Fluorine-18-Fluorodeoxyglukose kann die Detektion von Metastasen im initialen Staging eines M. Hodgkin verbessern. Dies kann zu einer Einteilung in ein höheres Tumorstadium und damit zu einem anderen Therapieregime führen [14]. Der Nutzen als routinemäßige Anwendung im Rahmen des Re-Stagings ist jedoch bisher nicht erbracht [15].

Mit 5–7 % aller malignen Hodenneoplasien nimmt das maligne Lymphom des Hodens eine sehr häufige urologische Manifestation eines Lymphoms ein [16]. Die Häufigkeit nimmt hier ab dem 50. Lebensjahr zu [17]. Von einem primären Befall des Hodens wird ausgegangen, wenn bei den Staging-Untersuchungen kein Herd außerhalb des Hodens gefunden wird, der größer ist als der Hodentumor selbst [18]. In diesem

Fall bietet die chirurgische Therapie als Kombinationstherapie mit einer Radiatio oder Chemotherapie die besten Überlebenschancen [19]. Dies ist einer der wenigen Fälle, in denen eine chirurgische Therapie eines malignen Lymphoms im Urogenitaltrakt indiziert ist. Aufgrund einer hohen Rezidivrate im Bereich des kontralateralen Hodens von ca. 50 % sind regelmäßige sonographische Kontrollen notwendig [20]. Bei allen anderen Manifestationen eines Lymphoms im Urogenitaltrakt spielt die primäre operative Therapie eine untergeordnete Rolle. Durch eine eventuell biopsische Sicherung des Befundes wäre in vielen Fällen eine ausgedehntere operative Therapie vermeidbar (Fall 2), da die Patienten meist nicht von dieser profitieren, wie z. B. bei einem Lymphom der Niere. Hierbei ist die Standardtherapie eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema [21]. Bei einem unklaren Nierenbefund in der Bildgebung sollte vor einer Nephrektomie eine Biopsie in Erwägung gezogen werden. Diese hat eine niedrige Komplikationsrate mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit einer Tumorzellverschleppung [22]. Dadurch kann eine eventuell unnötige Nephrektomie verhindert werden. Zusätzlich wird die Zeit bis zur Diagnosestellung verkürzt. Aufgrund der Schwierigkeit der exakten Diagnosestellung und der sehr heterogenen Gruppe an Lymphomen sind das Hinzuziehen einer Referenzpathologie und die Anfertigung einer Immunhistochemie in den allermeisten Fällen nötig. Nach der histologischen Sicherung der exakten Diagnose folgt in der Regel eine Vielzahl von Staging-Untersuchungen, wie exemplarisch in Fall 1 berichtet wurde. Aufgrund der multimodalen Therapieansätze – Chemotherapie, Radiatio, Antikörpertherapie (und „watch and wait“) oder eine Kombination der Möglichkeiten – ist eine interdisziplinäre Fallvorstellung des Patienten nötig. Dies sollte das weitere benötigte Staging und die Therapie klären. Auch die weitere Betreuung sollte von Urologen, Onkologen und Radiologen gemeinsam erbracht werden. Nur so ist ein optimaler Erkrankungsverlauf für den Patienten möglich.

■ Relevanz für die Praxis

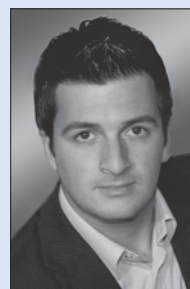
- Lymphome manifestieren sich nicht selten im Urogenitaltrakt.
- Die Bildgebung hilft bei der Differenzialdiagnostik und bei der Suche nach weiteren Ausbreitungen.
- Die histologische Sicherung ist wichtig.
- Biopsien der Befunde vermeiden ev. größere operative Eingriffe.
- Die genaue Klassifikation kann oft nur schwer getroffen werden.
- Eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten ist wichtig.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Sievers KW. Diagnostik und Einstufung maligner Lymphome durch die schnittbildgebenden Verfahren CT/MRT. *Onkologe* 1997; 3: 174–9.
2. Stein H, Hummel M, Jöhrens K, et al. Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome. *Internist (Berl)* 2007; 48: 351–61.
3. Lewis HJ, Stewart ID, Seywright M, et al. Urinary tract lymphoma. *Br J Urol* 1986; 58: 16–8.
4. Rezuze WN, Tsongalis GJ. Molecular genetic applications to the diagnosis of lymphoma. In: Coleman WB, Tsongalis GJ (eds). *Molecular Diagnostics*. Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2005; 393–413.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). IARC Press, Lyon, 2008.
6. Herold G. *Innere Medizin*. Köln, 2008; 61–6.
7. Engert A. Aktuelle Therapiestrategien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG). *Onkologe* 2010; 16: 28–34.
8. Eich HT, Kriz J, Müller RP. Evolution of radiation therapy within the German Hodgkin Study Group trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 1073–80.
9. Thieblemont C, Coiffier B. Combination of chemotherapy and monoclonal antibodies for the treatment of lymphoma. *Int J Hematol* 2002; 76: 394–400.
10. Gao G, Liang X, Jiang J, et al. A systematic review and meta-analysis of immunotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2010; 49: 3–12.
11. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63: 803–43.
12. Michallet AS, Coiffier B. Recent developments in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood Rev* 2009; 23: 11–23.
13. Coiffier B. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a look over the past decade. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7 (Suppl 1): S7–13.
14. Connors JM. Positron emission tomography in the management of hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 317–22.
15. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2011 [Epub ahead of print].
16. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 259–69.
17. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1363–7.
18. Visco C, Medeiros LJ, Mesina OM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy? *Clin Lymphoma* 2001; 2: 40–6.
19. Schmoll HJ, Höfken K, Possinger K. *Kompendium internistische Onkologie*. Springer, Berlin, 1999.
20. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis: a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 20–7.
21. Navas Martinez MC, Escudero Molina R, Soto Delgado M, et al. Bilateral primary renal lymphoma: case report and bibliographic review. *Arch Esp Urol* 2011; 64: 904–7.
22. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 563–70.



Daniel Koch

Geboren 1984. 2003–2009 Studium der Humanmedizin in Regensburg. Seit 2010 Assistenzarzt in der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Klinikum Fürth.

Vergleich der Wirksamkeit von Physiotherapie, apparativem Kontinenztraining und Ganzkörpervibration zur Behandlung der Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie

M. Zellner

Kurzfassung: Trotz Verbesserung der Neuroprotektion bei radikaler Prostatektomie kommt es dennoch häufig zu subjektiv belastenden Störungen der (Früh-) Kontinenz. Als kausale Therapie in der Hand des qualifizierten Therapeuten anerkannt ist die qualifizierte Physiotherapie. In einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Effizienz einer standardisierten Rehabilitationsbehandlung mit physiotherapeutischem Kontinenztraining bei einer Kontrollgruppe (n = 25) mit einem zusätzlichen apparativen Training (Myo 420®; kombinierte Elektrostimulation und apparatives Biofeedback) (n = 25) und mit Ganzkörpervibration (FitVibe medical®) (n = 25) verglichen. Prä- und posttherapeutisch ausgewertet wurden IPSS, IPSS-LQ, Pad-Test, Beckenbodenspannung, maximale Harnflussrate, Miktionsvolumen, Serumentestosteron und Blutzuckerspiegel. Innerhalb der Behandlungsdauer von 3–4 Wochen kam es in allen 3 Gruppen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung von IPSS und IPSS-LQ. Für die Gruppe mit Ganzkörpervibration waren die Ergebnisse für die Reduktion des Urinverlustes (Pad-Test) sowie für die Zunahme des Miktionsvolumens und der maximalen Harnflussrate statistisch signifikant. Während sich für die isolierte Physiotherapie innerhalb der kurzen Behandlungsdauer lediglich ein Trend für die Verbesserung der Beckenbodenkraft nachweisen ließ, war der Unterschied für beide apparative Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Dadurch wird deutlich, dass für eine kontinuierliche Verbesserung der Kontinenz und einen nachhaltigen Therapieerfolg die konsequente Fortsetzung des Trainings auch unter häuslichen Bedingungen entscheidend ist. Unter kontrollierten Bedingungen konnten die Wirksamkeit, Akzeptanz und Verträglichkeit eines standardisierten Kontinenztrainings unter den Bedingungen einer stationären urologischen Rehabilitation bestätigt

werden. Eine weitere Effizienzsteigerung kann durch den zusätzlichen Einsatz einer kombinierten Elektro- und mehrkanaligen Biofeedbackbehandlung oder einer Ganzkörpervibration erreicht werden. Aufgrund der unterschiedlichen kausalen therapeutischen Ansätze und Wirkungen sollte der Frage einer weiteren Therapieoptimierung durch die Kombination aller 3 Behandlungskomponenten im Rahmen einer kontrollierten Studie nachgegangen werden.

Schlüsselwörter: Prostatektomie, Inkontinenz, Beckenbodentraining, Biofeedback, Ganzkörpervibration, Physiotherapie

Résumé : Comparaison de l'efficacité entre la physiothérapie, l'entraînement à la continence à l'aide d'appareils et les vibrations du corps entier dans le traitement de l'incontinence à la suite d'une prostatectomie radicale. Malgré l'amélioration de la neuroprotection dans le cadre de la prostatectomie radicale, on observe encore souvent des troubles subjectivement pénibles de la continence (précoce). La physiothérapie par un thérapeute qualifié est une méthode causale reconnue. Une étude randomisée et contrôlée, réalisée en ouvert, a comparé l'efficacité entre un traitement de rééducation standardisé avec entraînement physiothérapeutique de la continence chez un groupe de contrôle (n = 25), un traitement supplémentaire d'entraînement à l'aide d'appareils (Myo 420® ; électrostimulation combinée et appareil de biofeedback) (n = 25) et un traitement par vibrations du corps entier (FitVibe medical®) (n = 25). Les paramètres suivants ont été examinés avant et après le traitement : IPSS, IPSS-LQ, pad test, tonus du plancher pelvien, débit urinaire maximal, volume mictionnel, taux sé-

rique de testostérone et glycémie. En l'espace de la période de traitement de 3 à 4 semaines, on a observé dans tous les 3 groupes une amélioration significative à l'IPSS et à l'IPSS-LQ. Pour le groupe traité aux vibrations du corps entier, les résultats concernant la réduction des fuites d'urine (pad test), l'augmentation du volume mictionnel et le débit maximal d'urine ont été statistiquement significatifs. Tandis que la physiothérapie seule n'a permis pendant la courte durée de traitement observée qu'une amélioration en tendance de la force musculaire du plancher pelvien, la différence a été statistiquement significative dans les deux groupes traités à l'aide d'appareils. Ces résultats indiquent clairement que la poursuite systématique de l'entraînement après le retour du patient à la maison est décisive pour une amélioration continue de la continence et un succès thérapeutique durable. Dans des conditions contrôlées dans le cadre de la rééducation urologique stationnaire, l'efficacité, l'acceptation et la tolérance d'un entraînement standardisé de la continence ont pu être confirmées. Une augmentation supplémentaire de l'efficacité peut être atteinte par le recours complémentaire à un traitement par électrostimulation combinée avec biofeedback à plusieurs canaux ou par des vibrations du corps entier. Étant donné qu'il existe différentes approches thérapeutiques causales, la question d'une optimisation supplémentaire du traitement devrait être examinée en combinant toutes les 3 formes de traitement dans le cadre d'une étude contrôlée. **J Urol Urogynäkol 2012 (CH); 14 (2): 9–16.**

Mots clés : prostatectomie, incontinence, entraînement du plancher pelvien, biofeedback, vibrations du corps entier, physiothérapie

■ Einleitung

Nach radikaler Prostatektomie kommt es nahezu unvermeidlich zu Störungen der Blasenfunktion. Die Inzidenz einer postoperativen Inkontinenz, z. B. ein Jahr nach radikaler Prostatektomie, wird in der Literatur jedoch nach wie vor mit einer erheblichen Streubreite zwischen ca. 6 % [1] und 40 % [2] angegeben. Ursächlich hierfür sind sicherlich unterschiedlich angewandte Definitionen der Harninkontinenz ebenso wie die subjektiven Bewertungen durch therapiebeteiligte

und -unbeteiligte Beobachter [3]. Daneben werden Defizite in der Funktion von externem Sphinkter und Beckenboden ebenso diskutiert wie Detrusorhyperaktivität, Reduktion der Blasenkapazität und neurovaskuläre Läsionen bzw. kombinierte Ursachen [4]. Unbestritten konnten – insbesondere durch zunehmend früher erkannte Tumorstadien und subtilere Operationstechniken unter weitgehender Schonung neurovaskulärer Strukturen – die langfristigen Ergebnisse nicht nur für die erektile Potenz, sondern auch für die Belastungsinkontinenz verbessert werden. Dennoch leidet ein nicht unerheblicher Teil der Patienten, vor allem in den ersten Monaten postoperativ, unter einer mitunter erheblich beeinträchtigten Kontinenz. Therapie der ersten Wahl sollten nicht erneute „minimal-invasive Inkontinenzoperationen“ sein, sondern ein qualifiziert durchgeführtes, multimodales Kontinenztraining [5].

Eingelangt am 30. November 2011; angenommen am 6. Dezember 2011

Aus der Urologischen Abteilung, Johannesbad Fachklinik, Bad Füssing, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Michael Zellner, Urologische Abteilung, Johannesbad Fachklinik, D-94072 Bad Füssing, Johannesstraße 2; E-Mail: michael.zellner@johannesbad.de

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für eine physikalische Behandlung

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
– Z. n. radikaler retropubischer Prostatektomie bei PC, Stadium $\leq$ T2 R0 – Belastungsharninkontinenz I, II oder III – Verwendung von ableitenden oder aufsaugenden Hilfsmitteln – Teilnahme am Pad-Test möglich – Teilnahme kognitiv möglich – Aufklärung erfolgt, EV-Erklärung unterschrieben – OP mindestens $\geq$ 22 Tage zurückliegend	– Vollständige Kontinenz – Keine Verwendung von ableitenden oder aufsaugenden Hilfsmitteln – Bekannter Diabetes mellitus mit medikamentöser Behandlungsindikation (Tabletten/Insulin) – Bekannte Epilepsie – Gelenk- und/oder Metallimplantate – Herzschrittmacher – Klinisch relevante Herzrhythmusstörungen und/oder bekannte Herzklappenfehler – Akute Gelenkerkrankungen, klinisch relevante Arthrose – Akute Migräne – Bekannte Cholezystolithiasis und/oder Cholezystitis und/oder Nephrolithiasis – Akute Beschwerden wegen Bandscheibenvorfall – OP < 22 Tage zurückliegend – Nachgewiesene Thrombose oder klinischer Thromboseverdacht – Begleitende postoperative Androgenablation oder geplante Chemotherapie/Radiatio – Florider Harnwegsinfekt – Bekannte Harnröhrenstriktur/Anastomosenge – Floride anale Erkrankungen (z. B. Hämorrhoiden, Fissuren, Rhagaden)

Material und Methodik

Nach Aufklärung, schriftlichem Einverständnis und Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien (Tab. 1) wurden insgesamt 75 Patienten nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom $\leq$ T2 M0 N0 R0 prospektiv in 3 Behandlungsgruppen randomisiert. Als Kontrollgruppe „S“ diente ein definierter Behandlungsstandard (Tab. 2) aus physiotherapeutischer Einzel- und Gruppentherapie. Gruppe „G“ erhielt zusätzlich ein apparatives Kombinationstraining (Elektrostimulation und apparatives Biofeedback) mit dem Myo 420® (Abb. 1, 2) über eine Rektalsonde. Bei Gruppe „F“ wurde eine zusätzliche Ganzkörpervibration (FitVibe medical®) (Abb. 3) mit definierten Übungen durchgeführt.

Erfasst wurden demographische Daten, Internationaler Prostata-Symptom-Score (IPSS), standardisierter Windel-Stresstest (Pad-Test) sowie Art (klein, mittel, groß) und Anzahl der verwendeten aufsaugenden Hilfsmittel, jeweils zu Beginn und am Ende der 3–4-wöchigen stationären Anschlussrehabilitation. Zusätzlich wurde bei allen Patienten zu Beginn und am Ende der Behandlung die Beckenbodenkontraktionskraft mittels Rektalsonde gemessen.

Myo-420-Training

Mit dem Myo-420-Gerät (Abb. 1, 2) wird eine kombinierte Elektrostimulations- und Biofeedbacktherapie des Beckenbodens durchgeführt. Über eine rektale Sonde stimuliert ein elektrischer Impuls den Beckenboden zur Kontraktion. Dadurch sollen Wahrnehmung und willkürliche Steuerung des Beckenbodens verbessert und eine kontinuierliche Kraftsteigerung erreicht werden. Der Stimulation folgt eine Pause zur Erholung der Muskelfasern. Im Anschluss soll der Patient den Beckenboden isoliert möglichst maximal anspannen, so wie es im Rahmen der Physiotherapie geschult wurde. Die erreichte Kraft wird über Leuchtdioden visualisiert (Abb. 2). Je nach individuell erreichter Beckenbodenkraft wird die

Empfindlichkeit des Diodenansprechens (Skala 1 [gering] – 10 [hoch]) vorgewählt. Ein mögliches „faulty feedback“ [3] durch den kontraproduktiven Einsatz von Bauch-, Gesäß- oder Oberschenkelmuskulatur wird über einen zweiten EMG-Kanal über Hautelektroden visualisiert (Abb. 2). Bei erfolgreichem Abtrainieren des Hilfsmuskeleinsatzes werden lediglich geringe oder keine Balkenauslässe mehr erzeugt und damit ein isolierter Einsatz der Beckenbodenmuskulatur konditioniert. Die Kontraktionsphase wird gefolgt von einer Behandlungspause zur Muskelerholung. Danach beginnt ein neuer Behandlungszyklus durch Elektrostimulation. Die Zyklen wurden täglich für jeweils insgesamt 20 Minuten wiederholt.

FitVibe

Bei der Vibration (Ganzkörperschwingungen) werden sämtliche Muskeln des Körpers unbewusst reflektorisch angespannt. Durch therapeutisch angeleitete, definierte Übungen sollen vor allem die Muskeln des Beckenbodens trainiert und gekräftigt werden. Der Patient steht oder sitzt an oder auf einer Schwingungsplatte (vertikale sinusoidale Schwingungen, Frequenz 20–60 Hz). Aufgrund fehlender evidenzbasierter Empfehlungen zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde ein Trainingsprogramm aus täglich 5 Übungen mit einer konstanten Frequenz von 20 Hz gewählt, sodass auch frisch operierte

Tabelle 2: Standardtherapieprogramm während stationärer Rehabilitation

Therapie	Häufigkeit
Krankengymnastik Beckenboden Einzeltherapie	1× pro Woche
Krankengymnastik Beckenboden Gruppentherapie	4× pro Woche
Medizinische Trainingstherapie	2× pro Woche
Kolonmassage	1× pro Woche
Lymphdrainage der Beine	2× pro Woche
Therapeutisches Wandern/Nordic Walking	2× pro Woche
Atemtherapie	2× pro Woche

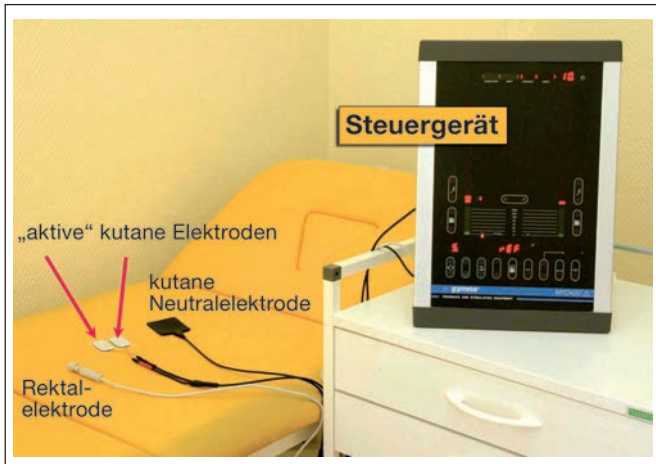


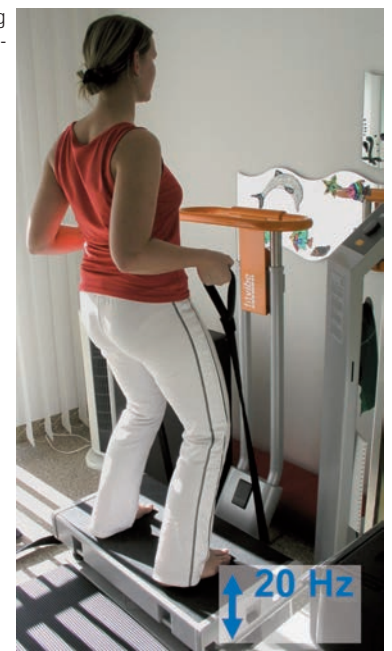
Abbildung 1: Kombiniertes Biofeedback-Elektrotherapie-Trainingsgerät Myo 420®

Patienten (mindestens 3 Wochen postoperativ!) behandelt werden konnten. Die Muskulatur versucht, die erzeugten Schwingungen durch eine Gegenbewegung auszugleichen, und kontrahiert mit der gleichen Frequenz. Im Gegensatz zu einem herkömmlichen Fitnesstraining (etwa 40 % aller Muskelfasern angesteuert) erreicht die Vibration 100 % der Muskeln. Dadurch soll eine rasche Kräftigung erreicht werden.

Testosteronbestimmung

Nachdem es in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass es durch ein Vibrationstraining zu einer Steigerung von Hormonwerten, v. a. Testosteron, kommen kann [6], wurde der Testosteronwert zu Beginn und am Ende der Behandlung gemessen. Um potenzielle hormonbedingte Wechselwirkungen zu vermeiden, wurden nur Patienten mit lokal begrenztem, nicht metastasiertem und kurativ reseziertem Tumor aufgenommen

Abbildung 3: Kontinenztraining mit dem Ganzkörper-Vibrationsgerät (FitVibe medical®)



(≤ T2 N0 M0 R0). Zum Nachweis vibrationsbedingter Hormonveränderung wurden die Testosteronkontrollen auch bei den anderen Behandlungsgruppen durchgeführt.

Blutzuckerscreening

Durch die kräftige Muskelaktivität während der Behandlungen, vor allem während der Vibrationstherapie, wird reichlich Energie (Glukose) verbraucht. Um potenziell relevante Hypoglykämien zu vermeiden, wurden 1× wöchentlich vor und nach der jeweiligen Therapie die Veränderungen in den Behandlungsgruppen gemessen.

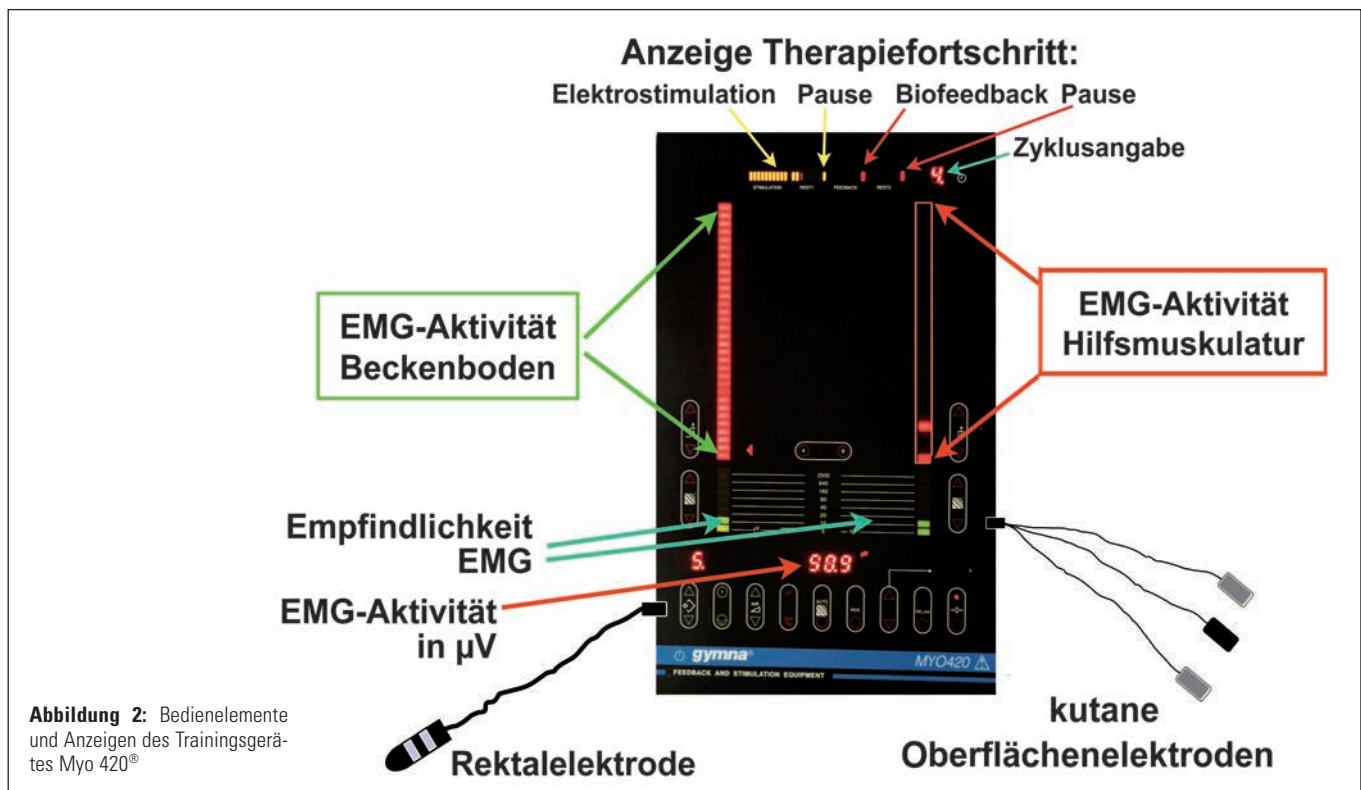


Abbildung 2: Bedienelemente und Anzeigen des Trainingsgerätes Myo 420®

Statistische Auswertungen

Die Einflüsse der verschiedenen Behandlungsprotokolle auf beide physikalische Parameter wie maximale Harnflussrate und Miktionsvolumen auf den Pad-Test oder die Fragebögen wurden mit dem einseitigen t-Test für verbundene Stichproben ausgewertet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem zweiseitigen t-Tests für unverbundene Stichproben analysiert. Alle Analysen wurden mit den Statistikfunktionen des Programms Microsoft Excel durchgeführt. Das Signifikanz-Niveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Es konnten 75 Patienten ausgewertet werden (25 Patienten Standard-Physiotherapie, je 25 Patienten mit zusätzlicher Anwendung von entweder kombinierter Myo-420- oder Vibrationstherapie). Hinsichtlich Alter, Zeit nach der Operation und Gleason-Score waren die Behandlungsgruppen statistisch gleichverteilt. Lediglich in der Standardgruppe S waren Gewicht und Größe im Vergleich zu Gruppe G statistisch signifikant höher. Ebenso war der BMI in der Gruppe F im Vergleich zu der Gruppe S statistisch signifikant niedriger (Tab. 3).

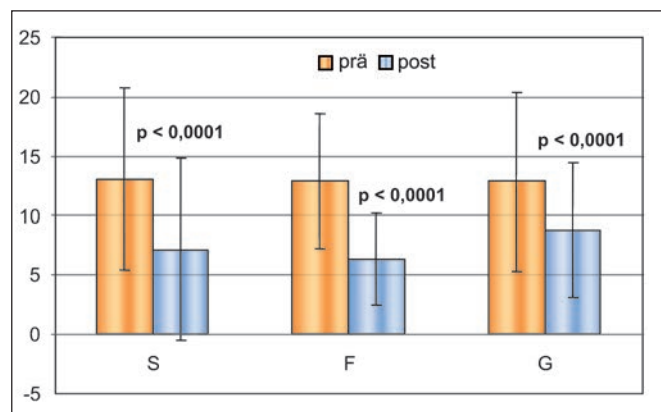


Abbildung 4: IPSS vor und nach Therapie

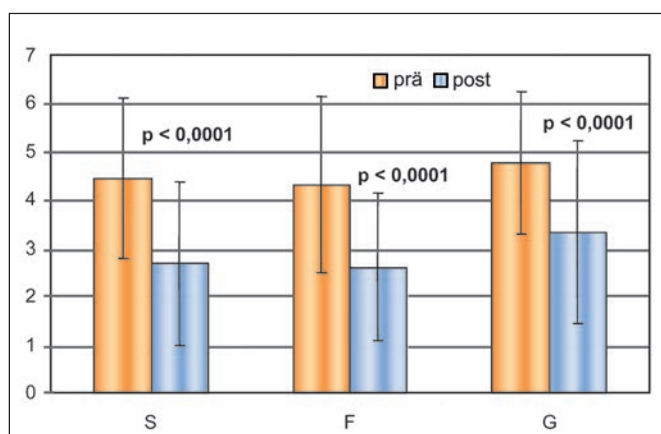


Abbildung 5: IPSS-Lebensqualität vor und nach Therapie

Tabelle 3: Ergebnisse der Behandlungsgruppen S, F und G

	S ± SD	F ± SD	G ± SD	Signifikanzniveau		
				S/G	S/F	G/F
IPSS	13,0 ± 7,7	12,9 ± 5,6	12,9 ± 7,5	0,94	0,95	0,98
LQ	4,4 ± 1,7	4,3 ± 1,8	4,8 ± 1,5	0,48	0,81	0,35
Pad	23,2 ± 31,0	40,7 ± 56,4	41,3 ± 40,5	0,09	0,18	0,97
Kraft	7,9 ± 7,0	6,4 ± 2,3	5,6 ± 1,7	0,12	0,31	0,16
Q _{max}	17,0 ± 12,4	19,4 ± 7,3	21,0 ± 11,1	0,24	0,41	0,57
V	202 ± 111	209 ± 84	233 ± 111	0,34	0,83	0,40
Testosteron	4,6 ± 1,8	4,0 ± 1,3	4,2 ± 1,4	0,40	0,17	0,55
Glukose	-5,96 ± 14,20	-6,72 ± 7,52	-3,44 ± 7,41	0,44	0,81	0,13

Internationaler Prostata-Symptom-Score (IPSS) und Lebensqualität (LQ)

In allen 3 Gruppen wurde eine signifikante Verbesserung des Gesamtscores erreicht. Während sich die Kontrolle S um durchschnittlich 5,9 Punkte verbesserte, reduzierte sich der Score unter Vibration (Gruppe F) um durchschnittlich 6,6 Punkte. Durch kombinierte Elektro-Biofeedbacktherapie (Gruppe G) betrug die Verbesserung im Schnitt 4,2 Punkte. Die Unterschiede waren für alle Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb. 4). In allen 3 Behandlungsgruppen verbesserte sich die Lebensqualität statistisch signifikant (Gruppe S: -1,8; Gruppe F: -1,7; Gruppe G: -1,4 Punkte; $p < 0,0001$) (Abb. 5).

Windel-Stresstest (Pad-Test)

Während die Unterschiede der bei Belastung verlorenen Urinmenge in den Gruppen S und G vor und nach Therapie statistisch nicht signifikant besser waren ($S = 23,2 \pm 31,0$ ml; $G = 41,3 \pm 40,5$ ml; p jeweils $> 0,5$), zeigte sich in der Vibrationsgruppe eine statistisch signifikante Volumenreduktion ($F_{\text{prä}} = 40,7$ g; $F_{\text{post}} = 10,9$ g; $p < 0,01$) (Abb. 6).

Maximale Harnflussrate und Miktionsvolumen

Der maximale Harnfluss und das Miktionsvolumen haben sich lediglich in der Vibrationsgruppe F statistisch signifikant verbessert ($Q_{\text{max}} = +4,3$ ml/s; $V = +41,2$ ml/s; jeweils $p < 0,05$). In den Behandlungsgruppen S ($Q_{\text{max}} = 17,0 \pm 12,4$ ml/s; $V = 202 \pm 111$ ml/s) und G ($Q_{\text{max}} = 21,0 \pm 11,1$ ml/s; $V = 233 \pm 111$ ml/s) waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (Abb. 7, 8).

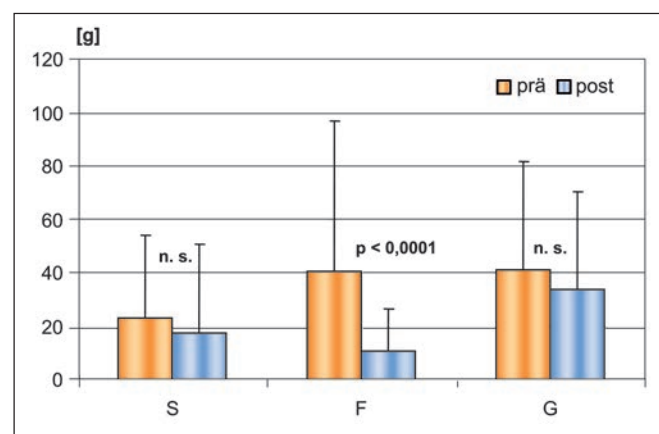


Abbildung 6: Pad-Test vor und nach Therapie

Testosteron

Die Testosteronwerte für Kontroll- (S), Vibrations- (F) und Myo-420-Gruppe (G) lagen vor Therapie bei $4,61 \pm 1,75$, $3,99 \pm 1,25$ und $4,22 \pm 1,38$ ng/ml. In allen 3 Gruppen haben sich die Werte nach Therapie statistisch signifikant, jedoch klinisch unbedeutend reduziert ($3,71 \pm 1,65$; $3,42 \pm 1,47$; $3,85 \pm 1,59$; S: $p < 0,0001$; F und G: $p < 0,05$) (Abb. 9).

Blutzuckerwerte

Die vor und nach Therapie bestimmten Blutglukosewerte in der Kontroll-, FitVibe- und Myo-420-Gruppe haben sich innerhalb und zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant verändert (jeweils $p > 0,05$) (Abb. 10).

Diskussion

Trotz modernster Operationstechniken lässt sich vor allem in der frühen postoperativen Phase nach radikaler Prostatektomie und Zystektomie mit Neoblasenbildung ein ungewollter Urinverlust nicht bei allen Patienten sicher vermeiden. Im Rahmen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Therapiestudie wurden die Ergebnisse einer standardisierten Rehabilitationsbehandlung unter isolierter physiotherapeutischer Anleitung mit den Ergebnissen einer additiven Anwendung – entweder einer kombinierten Elektrostimulation mit apparativem Biofeedback oder einer Ganzkörpervibrationstherapie – verglichen. In allen 3 Therapiegruppen konnte die Wirksamkeit der Behandlung, gemessen mit dem IPSS, der Lebens-

qualität (IPSS-LQ) und der Beckenbodenkraft, statistisch signifikant nachgewiesen werden. Zu Beginn lag der Urinverlust im Pad-Test bei 0–254 g, im Median bei 22,6 g, die korrespondierende Anzahl aufsaugender Hilfsmittel unterschiedlicher Saugstärke lag bei 1–16, im Median bei 5.

Konservative Therapiemethoden, z. B. ein physiotherapeutisch geführtes „Beckenbodentraining“, werden zur Behandlung der (postoperativen) Belastungsharninkontinenz leitlinienkonform stets als Therapie der 1. Wahl empfohlen. Dennoch werden sie noch immer weitgehend nicht als multimodales Therapiekonzept eingesetzt und oftmals werden die Maßnahmen von mehr oder weniger qualifizierten Therapeuten vorgenommen. Häufig finden sich kontraproduktive Therapieanleitungen im Sinne eines „faulty feedback“ [3]. Auch bestehen, nicht zuletzt aufgrund der unbefriedigenden Datenlage [4], unverändert Zweifel an der nachhaltigen Wirksamkeit therapieunterstützender apparativer Behandlungsverfahren (z. B. apparatives Biofeedback, Elektrostimulation u. a.). Daraus resultiert eine immer restriktivere Kostenübernahme durch die Kostenträger. Demgegenüber werden die Therapieergebnisse von erfahrenen Pragmatikern in der täglichen Praxis sehr positiv bewertet.

In vielen Bereichen der Medizin haben sich Biofeedback-techniken bereits als wesentlicher Therapiebestandteil etabliert, z. B. zur Stressbewältigung und Entspannungstherapie, in der Schmerztherapie, zur Behandlung von Durchblutungsstörungen etc. Ihr Prinzip ist, durch zeitgleiche Rückmeldung normalerweise unbewusst ablaufender Körperfunktionen die

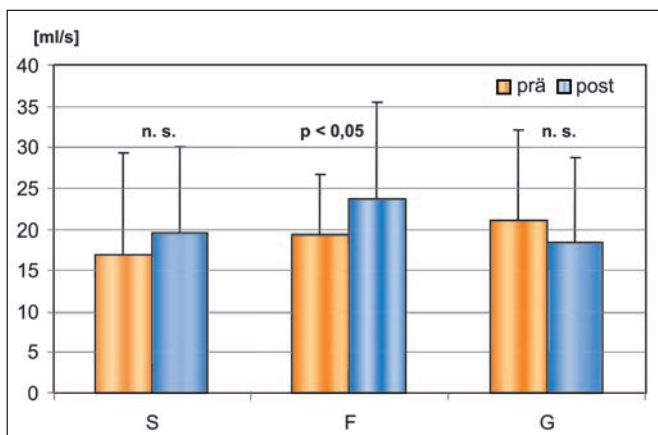


Abbildung 7: Maximale Harnflussrate vor und nach Therapie

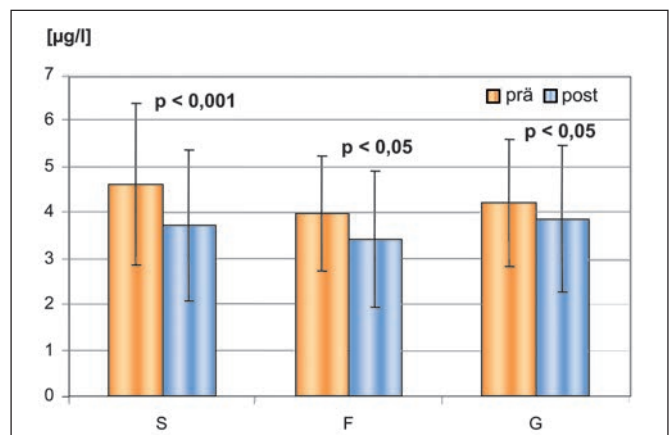


Abbildung 9: Testosteronspiegel vor und nach Therapie

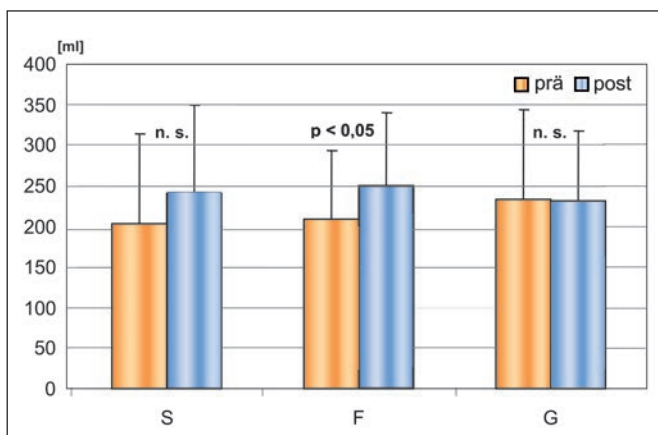


Abbildung 8: Miktionsvolumen vor und nach Therapie

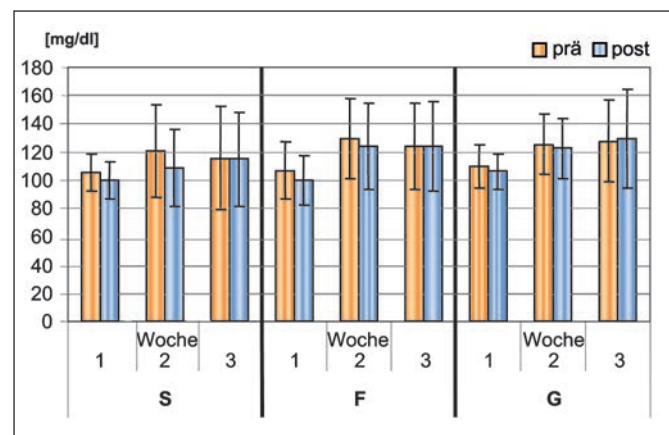


Abbildung 10: Blutzuckerspiegel vor und nach Therapie

bewusste Kontrolle dieser Funktionen zu ermöglichen, durch konsequentes Training zu verbessern und Fehlsteuerungen („faulty feedback“) zu reduzieren oder zu verhindern. Physiologische Grundlage sind Afferenzen (z. B. Muskel-, Sehnen-, Gelenkspindeln), die den aktuellen Funktionszustand der Muskulatur an das zentrale Nervensystem, u. a. an den motorischen Kortex, melden. Biofeedback-Training bewirkt die optische, akustische und/oder taktile Aktivierung zusätzlicher Afferenzen. Dadurch wird die trainierte Muskulatur besser wahrgenommen und gleichzeitig werden neuronale Regelkreise bei verbesserter zentralnervöser Kontrolle optimiert [7]. Eine Verbesserung der Kontinenz durch Biofeedback-Training erfolgt im Verlauf durch die Optimierung des regelrechten Einsatzes der Beckenbodenmuskulatur unter Belastung. Werden mehrkanalige Systeme für die gleichzeitige Darstellung sowohl der Beckenboden- als auch der Hilfsmuskulatur verwendet, kann ein kontraproduktives „faulty feedback“ durch zeitgleiche Kontraktion artifizierender Muskelgruppen (z. B. Gesäß-, Oberschenkel-, Bauchmuskulatur) abtrainiert und langfristig vermieden werden.

■ Multimodales Kontinenztraining – Biofeedback für den Beckenboden

Für die Beurteilung der spontanen postoperativen Kontinenzrate wird in der Literatur eine postoperative Latenz von 12–18 Monaten veranschlagt. Durch ein qualifiziertes, multimodales Kontinenztraining (einer Kombination aus qualifizierter Physiotherapie, Elektrostimulation und/oder apparativem Biofeedback und Anwendungstraining unter Alltagsbedingungen) lässt sich für die Mehrzahl der Patienten diese Zeit auf wenige Wochen bis Monate verkürzen. Durch konsequentes Training der insuffizienten Beckenbodenmuskulatur werden neben der Koordinationsfähigkeit auch die muskuläre Ausdauer und Kraft gestärkt.

Personelles Biofeedback: Physiotherapie

Dem Patienten müssen zunächst grundlegende anatomische und physiologische Kenntnisse vermittelt werden. Die taktile Begleitung des Patienten (Tastung des Beckenbodens durch den Patienten selbst und fortlaufende Korrektur durch den Therapeuten während des aktiven Trainings) sind für einen gezielten Abbau des „faulty feedback“ wegweisend. Unter qualifizierter therapeutischer Anleitung trainiert der Patient kontinuierlich den bewussten, isolierten Einsatz der Becken-

bodenmuskulatur unter Belastung. Dies verbessert, oft bereits nach kurzer Zeit, spürbar seine Kontinenz unter Alltagsbedingungen (Koordinationsoptimierung). Daneben führt ein gezieltes Muskeltraining zu Muskelhypertrophie und steigert konsekutiv Ausdauer und Kraft, indem die Anzahl rekrutierter Motoreinheiten und die Exzitationsfrequenz erhöht werden (neurale Adaption) [8, 9].

Elektroneurostimulation

Die intermittierende anale, vaginale oder oberflächliche kutane Elektrostimulation des N. pudendus führt zu einer wiederholten Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur. Diese nimmt der Patient bewusst wahr und kann so ihren Einsatz isolierter trainieren. Daneben wird die Elektrostimulation für ein gezieltes Krafttraining eingesetzt. Voraussetzung ist eine maximale, erschöpfende Kontraktion, gefolgt von einer ausreichend langen Erholungsphase (Restitution der intramuskulären Energiespeicher und Funktion der motorischen Endplatte). Eine (physiologische) Stimulationsfrequenz um 50 Hz gilt als ausreichend. Höhere Frequenzen führen zu rascherer Ermüdung. Um eine Depolarisation und damit eine Kontraktion auszulösen, müssen Impulsdauer und -stärke einen Mindestwert überschreiten. Die Steigerung eines oder beider Parameter verstärkt die Muskelkontraktion. Abhängig von der Ausbildung des Unterhautfettgewebes (Isolation!) werden bei Stromstärken von etwa 100 mA alle motorischen Einheiten angesprochen. Bei noch höherer Stromstärke nimmt die Kraft nicht mehr wesentlich zu [10–12]. Daneben kann die Elektroneuromodulation über eine Reflexinhibition wirksam einer begleitenden Detrusorhyperaktivität entgegenwirken [13, 14].

Apparatives Biofeedbacktraining

Unsere Studie konnte bestätigen, dass nach Erlernen der sicheren und selektiven Kontraktion des Beckenbodens das Kontinenztraining durch ein apparatives Biofeedbacktraining effektiv unterstützt werden kann. Mit dem Myo-420-Gerät wird über eine rektale Sonde die EMG-Aktivität der Beckenbodenmuskulatur und über kutane Elektroden jene der artifizierten Hilfsmuskulatur abgeleitet, visualisiert und quantitativ (in μV) ausgewertet. Zeitgleich erhält der Patient die Rückmeldung über den Funktionszustand seines Beckenbodens und lernt im Lauf des Trainierens, ihn zunehmend sicher zu kontrollieren. Im Vergleich zu alleiniger Physiotherapie und bei Kombination mit Ganzkörpervibration lässt sich der größte Kraftzuwachs der Beckenbodenmuskulatur durch das apparative Biofeedbacktraining in Kombination mit Physiotherapie erreichen (Abb. 11).

Ganzkörpervibration

Bereits frühere Untersuchungen konnten zeigen, dass mit der Ganzkörpervibration ein aktives Muskeltraining [15] mit positiven Effekten auf Kraft und Ausdauer der Muskulatur einhergeht [16, 17]. Bei Frauen ließ sich die Beckenbodenaktivierung vor allem bei Beckenbodeninsuffizienz statistisch signifikant verbessern [18].

In der frühen postoperativen Phase verlieren nur vereinzelt Patienten auch im Liegen und bei körperlicher Ruhe ungewollt Urin. Erst bei körperlicher Anstrengung führen die (noch) fehlende koordinierte Aktivierung sowie die fehlende Kraft und Ausdauer des muskulären Beckenbodens zu ungewolltem Urinverlust.

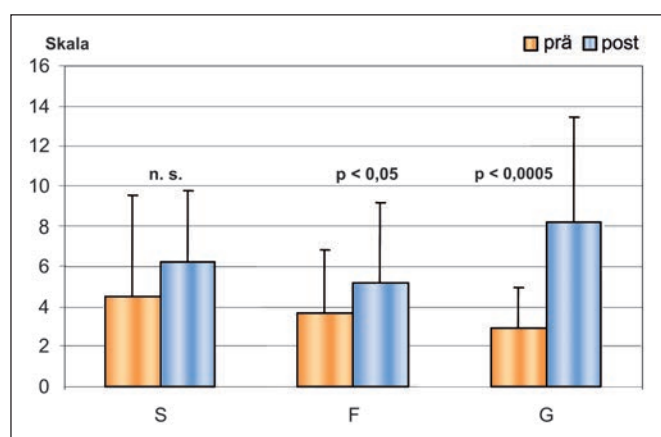


Abbildung 11: Spannung Beckenboden-EMG vor und nach Therapie

Voraussetzung für ein erfolgreiches Kontinenztraining ist, dass der Patient zu Beginn seinen Beckenboden korrekt und willkürlich kontrahieren kann. Häufig werden jedoch, meist unbemerkt, artifizielle Muskelgruppen (v. a. Abdominal-, Glutäal- und Beinmuskulatur) angespannt. Zusätzlich wird bei dieser meist mit hohem Kraftaufwand durchgeführten Anspannung vergessen zu atmen. Dadurch wird das Training nicht nur als sehr anstrengend empfunden, sondern kann auch nicht zielführend sein. Durch den Einsatz von Biofeedback-Techniken lässt sich das therapeutische Ergebnis optimieren.

Durch intensive Aufklärung und Schulung sowie permanente Rückmeldung durch den tastenden Therapeuten kann der Betroffene sehr schnell den bewussten, koordinierten Einsatz der Beckenbodenmuskulatur erlernen und innerhalb kurzer Zeit seinen Kontinenzgrad verbessern. Voraussetzung ist allerdings die stete und bewusste Aktivierung des Beckenbodens bei Belastung. Einigen Patienten gelingt es allerdings trotz intensiver Anleitung nicht oder nicht vollständig, diese Koordinationsoptimierung umzusetzen.

In unserer Untersuchung konnten wir nachweisen, dass es durch die Ergänzung des physiotherapeutischen Trainings mittels Ganzkörpervibration zu einer signifikanten Verbesserung der Koordination kommt. Dadurch können bereits nach kurzer Trainingsdauer eine signifikante Reduktion des Urinverlustes, gemessen an der Zahl verwendeter Vorlagen (Abb. 6), sowie eine signifikante Verbesserung der maximalen Harnflussrate (Abb. 7) bei signifikanter Zunahme des Miktionsvolumens (Abb. 8) nachgewiesen werden. Damit hat sich auch die Ganzkörpervibration als effektive, gut akzeptierte, nebenwirkungsfreie und innerhalb kurzer Zeit wirksame apparative Ergänzung in dem Konzept eines multimodalen Kontinenztrainings bestätigen lassen.

Neben der raschen Kontinenzverbesserung durch Koordinationsoptimierung gilt als weiteres wichtiges Therapieziel, die insuffiziente Beckenbodenmuskulatur zu kräftigen und die Ausdauer zu steigern. Nur dadurch kann Kontinenz über den gesamten Tagesverlauf, vor allem auch nachmittags und abends (zunehmende Erschöpfung!), erreicht werden.

Wie aus der Trainingsphysiologie bekannt, erfordert dieses Muskelaufbautraining Mindestzeiten und kann durch alleinige Physiotherapie innerhalb der relativ kurzen Phase der Rehabilitation (3–4 Wochen) noch nicht erreicht werden. Durch den zusätzlichen Einsatz sowohl einer kombinierten Elektro- und apparativen Biofeedbackbehandlung als auch einer Ganzkörpervibration lässt sich eine signifikante Verbesserung der Muskelkraft (gemessen an der elektrischen Spannung der aktivierten Beckenbodenmuskulatur) im Vergleich zu isolierter Physiotherapie bereits nach 3–4 Therapiewochen nachweisen (Abb. 11). Im Vergleich zu der Vibration war der Kraftzuwachs in der kombinierten Elektrostimulations- und Biofeedbackgruppe deutlich größer.

Entscheidend für eine kontinuierliche Verbesserung der Kontinenz und einen nachhaltigen Therapieerfolg ist daher die konsequente Fortsetzung des Trainings auch unter häuslichen Bedingungen.

Training unter Alltagsbedingungen

Entscheidend für einen dauerhaften Behandlungserfolg ist die Integration der erlernten Beckenbodenkoordination in Alltagssituationen. Wenig sinnvoll ist die Konzentration auf wenig

realitätsnahe Bewegungsabläufe, z. B. Hüpfen auf Bällen und Turnübungen auf dem Boden. Es gilt, den ungewollten Urinverlust unter den Belastungsbedingungen des Alltags, wie z. B. Treppen steigen, Heben von Gegenständen oder sportlicher Betätigung, zu vermeiden. Durch entsprechende Ausrichtung des Trainings in Einzel- und Gruppentherapie im Rahmen einer stationären urologischen Rehabilitation lernt der Patient, dieses Verhalten zunehmend weniger bewusst als vielmehr reflektorisch erfolgreich in den Alltag überzuführen. Dadurch ist dann auch der kontinuierliche und damit nachhaltige Trainingseffekt auf die Beckenbodenmuskulatur sichergestellt.

Die Akzeptanz der Therapie war in allen Behandlungsgruppen hoch. Es sind keine Nebenwirkungen oder Komplikationen aufgetreten. Insbesondere kam es, im Gegensatz zu dem in der Literatur [6] unter einer Ganzkörpervibration beschriebenen Testosteronanstieg, in allen 3 Behandlungsgruppen zu einem statistischen Abfall (Abb. 9).

Zur Abschätzung eines potenziellen Hypoglykämierisikos wurde die prä- und posttherapeutische Blutglukose gemessen. In keiner der Behandlungsgruppen kam es zu einem statistisch signifikanten Unterschied (Abb. 10).

Mit unserer Untersuchung konnten wir unter kontrollierten Bedingungen die Wirksamkeit, Akzeptanz und Verträglichkeit eines standardisierten Kontinenztrainings unter den Bedingungen einer stationären urologischen Rehabilitation bestätigen. Durch den zusätzlichen Einsatz einer kombinierten Elektro- und mehrkanaligen Biofeedbackbehandlung oder einer Ganzkörpervibration konnten die Behandlungsergebnisse weiter verbessert werden. Aufgrund der unterschiedlichen kausalen therapeutischen Ansätze und Wirkungen sind wir überzeugt, dass sich auch durch die Kombination aller 3 Behandlungskomponenten eine weitere Optimierung der Kontinenzergebnisse erzielen lassen sollte.

Fazit für die Praxis

Trotz modernster Operationstechniken lässt sich vor allem in der frühen postoperativen Phase ein mitunter nicht unerheblicher, ungewollter Urinverlust nicht bei allen Patienten sicher vermeiden. Voraussetzung für ein erfolgreiches Kontinenztraining ist, dass der Patient seinen Beckenboden korrekt und willkürlich kontrahieren kann. Häufig werden jedoch, meist unbemerkt, artifizielle Muskelgruppen (v. a. Abdominal-, Glutäal- und Beinmuskulatur) angespannt. Zusätzlich wird bei dieser meist mit hohem Kraftaufwand durchgeführten Anspannung vergessen zu atmen. Dadurch wird das Training nicht nur als sehr anstrengend empfunden, sondern kann auch nicht zielführend sein. Durch die Kombination von krankengymnastisch geführtem Kontinenztraining, den Einsatz von Elektrophysiotherapie und Biofeedback-Techniken ebenso wie durch Ganzkörpervibration lässt sich das therapeutische Ergebnis optimieren.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass die Arbeit von der Firma Gymna uniphy durch einen Laborkostenzuschuss sowie durch die Bereitstellung eines Myo-420-Gerätes für die Dauer der Anwendung unterstützt wurde.

Literatur:

- Steiner MS, Morton RA, Walsh PC. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol 1991; 145: 512–4.
- Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare experience: 1988–1990 (updated June 1993). Urology 1993; 42: 622–9.
- Zellner M. Urologische Anschlussheilbehandlung – Rehabilitation nach radikaler Tumorchirurgie. Uro-News 2003; 5: 47–52.
- Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. (eds). Incontinence – 2nd International Consultation on Incontinence. Plymbridge Distributors Ltd, 2000.
- Zellner M, Zellmann K, Strätz M. Uro-Onkologische Rehabilitation. In: Treiber U, Zaak D (Hrsg.). Manual Urogenitale Tumoren. Zuckschwerdt Verlag, München/Wien/New York, 2008.
- Bosco C, Iacovelli M, Trapela O, et al. Hormonal responses to whole-body vibration in men. Eur J Appl Physiol 2000; 81: 449–54.
- Basmajian JV (ed). Biofeedback – principles and practice for clinicians. 3rd edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1989.
- DiNubile NA. Strength training. Clin Sports Med 1991; 10: 33–62.
- Plevnik S, Janez J, Vrtacnik R, et al. Short-term electrical stimulation: home treatment for urinary incontinence. World J Urol 1986; 4: 24–6.
- Appell RA. Electrical stimulation for the treatment of urinary incontinence. Urology 1998; 51: 24–6.
- Benton LA, Baker LL, Bowman BR, et al. (eds). Functional stimulation – a practical guide. Rancho Los Amigos Rehabilitation Engineering Centre, California, 1981.
- Cabric M, Appell HJ. Effect of electrical stimulation of high and low frequency on maximum isometric force and some morphological characteristics in men. Int J Sports Med 1987; 8: 256–60.
- Godec C, Cass AS, Ayala GF. Bladder inhibition with functional electrical stimulation. Urology 1975; 6: 663–6.
- Primus G, Kramer G. Maximal external electrical stimulation for treatment of neurogenic or non-neurogenic urgency and/or urge incontinence. NeuroUrol Urodyn 1996; 15: 187–94.
- Rittweger J, Schiessl H, Felsenberg D. Oxygen uptake during whole-body vibration exercise: comparison with squatting as a slow voluntary movement. Eur J Appl Physiol 2001; 86: 169–73.
- Cordo P, Inglis JT, Verschueren S, et al. Noise in human muscle spind. Nature 1996; 383: 769–70.
- Rehn B, Lidstroem J, Skoglund J, et al. Effects on leg muscular performance from whole-body vibration exercises: a systemic review. Scand J Med Sci Sports 2007; 17: 2–11.
- Lauper M, Kuhn A, Gerber R, et al. Pelvic floor stimulation: what are the good vibrations? NeuroUrol Urodyn 2009; 28: 405–10.



Dr. Michael Zellner

Geboren 1960. 1982–1988 Studium der Medizin. 1988 Approbation als Arzt sowie Promotion zum Doktor der Medizin. 1996 Facharztanerkennung Urologie. Regelmäßige Weiterbildung, nationale und internationale Vortragstätigkeit sowie wissenschaftliche Publikationen. Mitglied zahlreicher medizinischer und wissenschaftlicher Gesellschaften. Klinisch-wissenschaftliche Schwerpunkte u. a. urologische und uro-onkologische Rehabilitation/Prävention, Blasenfunktionsstörungen, Neuro-Urologie. Seit 2010 Chefarzt der Urologischen Abteilungen der Johannesbad Fachklinik, Bad Füssing.

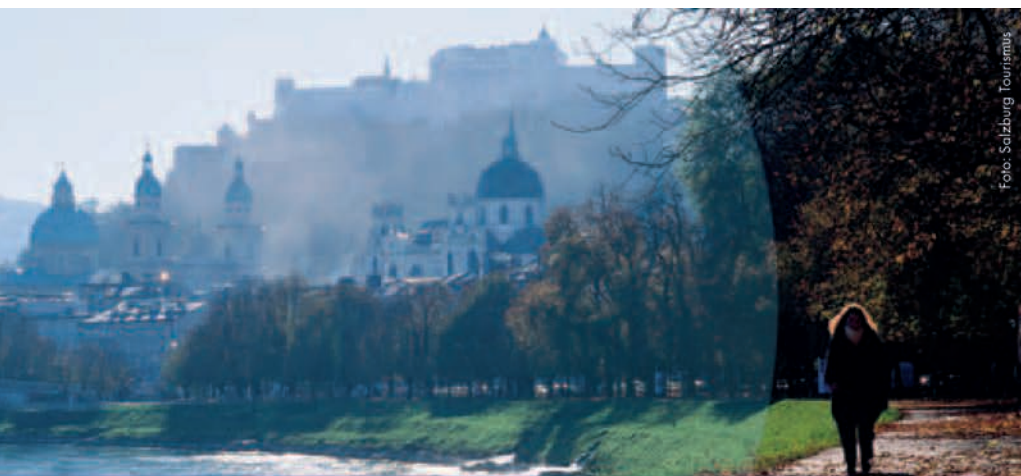


Foto: Salzburg Tourismus



VERANSTALTER

Medizinische Kontinenzgesellschaft Österreich – MKÖ
www.kontinenzgesellschaft.at

TAGUNGSTEAM

DGKS Rosalinde Schur,
Universitätskliniken Salzburg,
Müllner Hauptstr 44, 5020 Salzburg
PD Dr. Klaus G. Fink,
Rainerstr. 5, 5020 Salzburg

ORGANISATION, FACHAUSSTELLUNG & SPONSORING

ghost.company
convention.group

Donauwörther Straße 12/1
2380 Perchtoldsdorf
T: +43 1 869 21 23 512
F: +43 1 869 21 23 510
office@conventiongroup.at
www.conventiongroup.at

Anmeldung und Information:
www.conventiongroup.at/inkontinenz

22. Jahrestagung der MKÖ Effizienz einer modernen Inkontinenztherapie

THEMEN

- wie effektiv sind unsere Behandlungen wirklich
- neue Erkenntnisse zur Beckenbodenfunktion durch dynamisches MRI
- Management der Doppelinkontinenz
- Psyche und Inkontinenz
- Kinaesthetics und Beweglichkeit im Alter
- Palpation beim Beckenbodentraining – rechtliche Aspekte und anwendbares Wissen

Salzburg Wals Miele Galerie 12. – 13. Oktober 2012

In einem Schritt vorwärts bei der Behandlung der BPH



Rasche, überlegene* und lang anhaltende Symptomverbesserung¹

- In einer Kapsel, einmal täglich
- Kassenzulässig

... von Anfang an

DUODART®
(dutasteride/tamsulosin HCl) Capsules



GlaxoSmithKline

Talstrasse 3–5, 3053 Münchenbuchsee,
Tel. 031 862 21 11, Fax 031 862 22 00

BPH = Benigne Prostatahyperplasie

* Gegenüber den Monotherapien mit Tamsulosin oder Dutasterid

¹ Roehrborn GC et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. European Urology 2010; 57: 123–131. CombAT-Studie: Vergleich zwischen Dutasterid 0,5 mg, Tamsulosin 0,4 mg und der freien Kombination Dutasterid 0,5 mg/Tamsulosin 0,4 mg. Die Bioäquivalenzstudie zeigte zwischen der freien Kombination und der Fixkombination eine vergleichbare Bioverfügbarkeit.

Duodart® (Dutasterid/Tamsulosin)

I: Ist als Kombinationstherapie indiziert zur Behandlung von moderaten bis schweren Symptomen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Duodart verringert das Risiko einer akuten Harnverhaltung sowie den Bedarf für einen operativen Eingriff bei Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen der BPH. **D:** Die empfohlene Dosierung beträgt 1 × täglich 1 Kapsel (0,5 mg/0,4 mg). **KI:** Frauen, Kinder und Jugendliche, sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparates oder anderen 5 α -Reduktase-Hemmern. Orthostatischer Hypotonie in der Anamnese. Schwere Leberfunktionsstörungen. **WV:** Der Kontakt mit defekten Kapseln sollte gemieden werden. Duodart führt innerhalb von 6 Monaten zu einer Senkung der PSA-Serumspiegel um ungefähr 50 % (bei PSA-Basiswerten von 1,5 bis 10 ng/ml). Das Verhältnis zwischen freiem und Gesamt-PSA bleibt unter der Einwirkung von Duodart unverändert. Eine orthostatische Hypotonie kann in seltenen Fällen zur Synkope führen. Bei einigen Patienten wurde während Kataraktoperation ein «Floppy Iris»-Syndrom (IFIS) beobachtet. Duodart wurde bei Patienten mit Schluckstörungen nicht untersucht. **IA:** Bei kombinierter Anwendung von Duodart mit Cimetidin ist Vorsicht geboten. **UW:** Am häufigsten beobachtet: Schwindel, Impotenz, Nachlassen der Libido, Ejakulationsstörungen, Brustveränderungen. **P:** Packungen zu 7*, 30* und 90* Kapseln zu 0,5 mg/0,4 mg. **VK:** B. *kassenzulässig.

Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz (www.documed.ch).

Metabolisches Syndrom beim Harnsäuresteinleiden

W. L. Strohmaier¹, B. Wrobel¹, G. Schubert²

Kurzfassung: Übergewicht, Bluthochdruck und Kohlenhydratstoffwechselstörungen sind Parameter des Metabolischen Syndroms (MS). Der wichtigste Faktor für die Pathophysiologie der Niere ist dabei die Insulinresistenz. Sie führt zur Säurestarre des Urins. Da die Säurestarre ein Hauptrisikofaktor für das Harnsäuresteinleiden (HSL) ist, kann man das HSL als renale Manifestation des MS auffassen. Bislang gibt es nur wenige Daten über die Häufigkeit des MS beim HSL und keine über seine Bedeutung für die Rezidivrate. Wir untersuchten 167 Patienten mit reinen Harnsäuresteinen. Folgende Parameter wurden erfasst: Alter, Geschlecht, systolischer und diastolischer Blutdruck (RRs/d), Anzahl der Steinepisoden, Diabetes mellitus (DM); Serum: Kreatinin, Kalzium, Natrium, Kalium, Harnsäure, Glukose; Urin: pH-Profil, Ziträt, Kalzium, Harnsäure, Harnstoff, Ammoniak und Kreatinin. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen): Alter 61 ± 13 Jahre, BMI 30 ± 6 kg/m², RRs/d $147/84 \pm 22/13$ mm Hg, Anzahl Steinepisoden $1,8 \pm 1,2$, DM 32 %; Serum: Kreatinin $1,3 \pm 0,6$ mg/dl, Glukose 136 ± 52 mg/dl, Harnsäure $6,3 \pm 1,8$ mg/dl, Kalzium $2,4 \pm 1,3$ mmol/l, Natrium 134 ± 18 mmol/l, Kalium $4,1 \pm 0,4$ mmol/l; Urin: pH $5,87 \pm 0,27$, Volumen $2,4 \pm 1,1$ l/d, Kalzium $3,5 \pm 2,5$ mmol/d, Harnsäure $3,9 \pm 2,4$ mmol/d, Ziträt $1,3 \pm 1,1$ mmol/d, Ammoniak 41 ± 26 mmol/d, Harnstoff 390 ± 176 mmol/d. Der BMI korrelierte negativ mit RRs/d und positiv mit der Harnstoffausscheidung. Keine signifikante Korrelation bestand zwischen BMI, Urin-pH, Ziträt, Ammoniak und Harnsäure. Säurestarre und Hyperurikosurie fanden wir bei $2/3$, er-

höhte Harnstoff- und erniedrigte Ammoniakausscheidung bei weniger als 25 %, eine Hyperurikämie bei 37 % der Patienten. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Rezidivrate und irgendeinem Parameter. Unsere Untersuchungen zeigen zum ersten Mal, dass die Rezidivrate nicht durch das MS beeinflusst wird. Es ist kein prognostischer Faktor für das HSL.

Schlüsselwörter: Metabolisches Syndrom, Urin-pH, Urolithiasis, Nephrolithiasis, Rezidiv, Harnsäure, Ziträt, Ammoniak, Diabetes mellitus

Résumé : Syndrome métabolique lors de lithiases uriques. L'excès de poids, l'hypertension et les troubles du métabolisme des glucides sont les paramètres du syndrome métabolique (SM). Le facteur le plus important pour la physiopathologie rénale dans ce contexte est l'insulinorésistance. Elle entraîne un niveau constant d'acidité urinaire. Étant donné que ce niveau constant d'acidité est le facteur de risque le plus important pour le développement d'une lithiase, on peut considérer celle-ci comme une manifestation rénale du SM. Il n'existe à ce jour que peu de données sur la fréquence du SM lors de lithiases ou sur la signification du SM pour le taux de récurrences. Nous avons examiné 167 patients présentant des calculs purement composés d'acide urique. Les paramètres suivants ont été examinés : âge, sexe, pression systolique et diastolique (RR/j), nombre d'épisodes de lithiase, diabète, taux sériques de créatinine, de calcium, de sodium, de potassium, d'acide urique, de glucose, profils de pH urinaire, volume d'urine, taux

urinaires de citrate, de calcium, d'acide urique, d'urée, d'ammoniaque et de créatinine. Les examens ont fourni les résultats suivants (valeurs moyennes $\pm$ écarts-types) : âge 61 ± 13 ans, IMC 30 ± 6 kg/m², RR/j $147/84 \pm 22/13$ mmHg, nombre d'épisodes de lithiase $1,8 \pm 1,2$, diabète 32 %, taux sériques de créatinine $1,3 \pm 0,6$ mg/dl, de glucose 136 ± 52 mg/dl, d'acide urique $6,3 \pm 1,8$ mg/dl, de calcium $2,4 \pm 1,3$ mmol/l, de sodium 134 ± 18 mmol/l, de potassium $4,1 \pm 0,4$ mmol/l, pH urinaire $5,87 \pm 0,27$, volume urinaire $2,4 \pm 1,1$ l/j, taux urinaires de calcium $3,5 \pm 2,5$ mmol/j, d'acide urique $3,9 \pm 2,4$ mmol/j, de citrate $1,3 \pm 1,1$ mmol/j, d'ammoniaque 41 ± 26 mmol/j, d'urée 390 ± 176 mmol/j. L'IMC était en corrélation négative avec les RR/j et en corrélation positive avec l'évacuation d'urée. Aucune corrélation significative n'a été constatée entre l'IMC, le pH urinaire, le citrate, l'ammoniaque et l'urée. Une constance du niveau d'acidité et une hyperuricosurie a été constatée chez $2/3$ des patients, une évacuation accrue d'urée et une évacuation réduite d'ammoniaque chez moins de 25 % et une hyperuricémie chez 37 % des patients. Aucune corrélation significative n'a été constatée entre le taux de récurrences et un des paramètres. Nos examens ont montré pour la première fois que le taux de récurrences n'est pas influencé par le SM. Celui-ci n'est pas un facteur prédictif de lithiases. **J Urol Urogynäkol 2012 (CH); 14 (2): 18–20.**

Mots clés : syndrome métabolique, pH urinaire, lithiase urinaire, calculs rénaux, récurrence, acide urique, citrate, ammoniaque, diabète

■ Einleitung

Adipositas, Hypertonus und Kohlenhydratstoffwechselstörungen sind wichtige Parameter des Metabolischen Syndroms (MS) [1]. In den Industrieländern steigt die Zahl der Betroffenen stetig [2–4]. Eine relevante Beziehung zwischen MS und Harnsäuresteinleiden (HSL) besteht über die Insulinresistenz. Sie ist einer der bestimmenden Faktoren des MS. Insulin erhöht die Ammoniakproduktion im proximalen Tubulus und stimuliert den Na⁺/H⁺-Ionenaustauscher [5, 6]. Umgekehrt führt die Insulinresistenz zur Reduktion der Ammoniakproduktion und des Ammoniaktransports in der Niere, es kommt zu Störungen der Säureexkretion und niedrigem Urin-pH (Säurestarre) [2]. Die Insulinresistenz kann über eine

Hyperurikämie getriggert werden [7]. Ein Hypertonus erhöht die Säureausscheidung. Über diese Mechanismen gibt es Beziehungen zum Harnsäuresteinleiden. Die Säurestarre des Urins ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Harnsäuresteinbildung. Insofern kann das Harnsäuresteinleiden als Manifestation des Metabolischen Syndroms aufgefasst werden [8, 9]. Manche Autoren sehen deshalb das Metabolische Syndrom als die Ursache des Harnsäuresteinleidens schlechthin. Diese Theorie beruht allerdings auf Beobachtungen an relativ kleinen Serien. Völlig unklar ist bislang, welchen Einfluss das Metabolische Syndrom auf den Verlauf der Erkrankung bzw. die Rezidivrate hat. Da wir in unserer Region (Oberfranken) einen ungewöhnlich hohen Prozentsatz (rund 25 %) an Harnsäuresteinpatienten beobachten [10], interessierte uns die Prävalenz verschiedener Parameter des MS und ihre Bedeutung für den natürlichen Verlauf des HSL.

■ Patienten und Methoden

Wir untersuchten daher n = 167 konsekutive Harnsäuresteinpatienten. Die Steinanalyse erfolgte mittels Röntgendiffrak-

Eingelangt am 2. Jänner 2012; angenommen am 10. Jänner 2012

Aus der ¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, regioMed-Kliniken, Klinikum Coburg, und dem ²Harnsteinlabor, Labordiagnostik, Vivantes-MVZ, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Walter Ludwig Strohmaier, Klinik für Urologie und Kinderurologie, regioMed-Kliniken, Klinikum Coburg, D-96450 Coburg, Ketschen-dorfer Straße 33; E-Mail: walter.strohmaier@klinikum-coburg.de

tiometrie. Eine detaillierte Anamnese einschließlich der Zahl bisheriger Steinepisoden wurde erhoben. Der BMI wurde nach Bestimmung von Körpergewicht und -größe berechnet. Auf die Messung des Taillenumfangs wurde verzichtet, da gezeigt wurde, dass dieser Parameter bezüglich der Harnsteinbildung keine anderen Informationen als der BMI ergab [11]. Der Blutdruck wurde entsprechend den Empfehlungen der World Hypertension League im Sitzen nach 5-minütiger Ruhe gemessen.

Im Blut wurden Kreatinin (Jaffé Reaktion, Dade Behring Marburg/L.), Blutzucker (BZ) postprandial (Hexokinase-Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Methode, Flex™ Siemens Healthcare Diagnostics Newark, DE, USA), Harnsäure (modifizierte Uricase-Methode, Dade Behring Marburg/L.), Kalzium (ionenselektive Elektrode), Natrium und Kalium (Atomabsorption) bestimmt; im Urin: pH-Tagesprofile (Teststreifen Madaus GmbH, Köln, Berechnung des Mittelwertes aus 3-tägigen Messungen jeweils morgens, mittags und abends), 24-h-Urin: Volumen, Kalzium (ionenselektive Elektrode), Harnsäure (modifizierte Uricase-Methode, Dade Behring Marburg/L.), Zitrat (Zitratlyase-Methode, Boehringer Mannheim), Ammoniak (modifizierte Glutamatdehydrogenase-Methode mittels NADPH, Ammonia Flex™, Dade Int., Newark, DE, USA), Harnstoff (Urease-Glutamatdehydrogenase, Dade Behring Marburg/L.) als Marker für die Proteinzufuhr [12].

Statistik

Mittelwerte und Standardabweichungen; Test auf Normalverteilung: Kolmogorov-Smirnov-Test; im Falle gleicher Varianz und Normalverteilung: t-Test, ansonsten Mann-Whitney-Test. Korrelation (Pearson r bzw. Spearman r); signifikante Unterschiede: $p \leq 0,05$. Statistikprogramm: Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, USA).

Ergebnisse

Die klinischen Daten (Alter, BMI, RR, Anzahl Steinepisoden, Diabetes mellitus) zeigt Tabelle 1. Auffällig sind der hohe Anteil an Diabetikern (32 %) und der hohe BMI (30 kg/m²). Die Blut- und Urinwerte sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Die klassischen Risikofaktoren für die Harnsäuresteinbildungen fanden sich nur bei 19–66 % der untersuchten Patienten (Abb. 1).

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen BMI, Urin-pH, Zitrat, Ammoniak und Harnsäure im Blut und Urin.

Tabelle 1: Klinische Daten (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen) bei $n = 167$ Harnsäuresteinpatienten

Alter	61 $\pm$ 13 J.
Anzahl Steinepisoden	1,78 $\pm$ 1,20
Diabetes mellitus	32 %
BMI	30,0 $\pm$ 5,6
RR systolisch	147 $\pm$ 22 mmHg
RR diastolisch	84 $\pm$ 13 mmHg

Tabelle 2: Serumwerte (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen) bei $n = 167$ Harnsäuresteinpatienten

Kreatinin	1,3 $\pm$ 0,6 mg/dl
Glukose	136 $\pm$ 52 mg/dl
Kalzium	2,3 $\pm$ 0,2 mmol/l
Harnsäure	6,3 $\pm$ 1,8 mg/dl
Natrium	134 $\pm$ 18 mmol/l
Kalium	4,1 $\pm$ 0,4 mmol/l

Diabetiker unterschieden sich in diesen Parameter nicht von Nicht-Diabetikern, ebenso war die mittlere Anzahl der Steinepisoden gleich (1,73 $\pm$ 1,04 vs. 1,71 $\pm$ 1,26).

Zwischen der Zahl der Steinepisoden (Rezidivrate) und allen untersuchten Größen bestand keine signifikante Korrelation.

Diskussion

In den meisten westeuropäischen Ländern sind rund 10 % aller Steine Harnsäuresteine [13], in unserer Region (Oberfranken) etwa 25 % [10]. Risikofaktoren für die Harnsäuresteinbildung sind die Säurestarre des Urins, Hyperurikosurie und eine niedrige Urinausscheidung [13–15].

Für die Säurestarre des Urins spielt die Insulinresistenz eine Schlüsselrolle [2]. Insulin erhöht die Ammoniakproduktion im proximalen Tubulus und stimuliert den Na⁺/H⁺-Ionenaustauscher [5, 6]. Umgekehrt führt die Insulinresistenz zur Reduktion der Ammoniakproduktion und des Ammoniaktransports in der Niere, es kommt zu Störungen der Säureexkretion und niedrigem Urin-pH (Säurestarre) [2]. Dieser Zusammenhang mag erklären, warum bei Patienten mit HSL Übergewicht und DM häufig beobachtet werden [8, 9, 16, 17]. In unserer Serie lag der mittlere BMI bei 30 kg/m². Dies ist niedriger als in der sehr kleinen Studie aus den USA, aber höher als in Frankreich [2, 8, 17].

Die Insulinresistenz kann auch über eine Hyperurikämie getriggert werden [7]. Ein Hypertonus erhöht die Säureausscheidung. Über diese Mechanismen gibt es weitere mögliche Beziehungen zum Harnsäuresteinleiden.

Die Insulinresistenz kann aber ganz offensichtlich die Pathogenese des HSL nicht alleine erklären. Wir fanden keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI, der Glukose und dem Urin-pH. Eine erniedrigte Ammoniakausscheidung fanden wir nur bei knapp 20 % der Patienten. Andere Faktoren wie Bluthochdruck und proteinreiche Ernährung können ebenfalls den Urin-pH senken [13, 18, 19]. Um potenzielle Beziehungen zur Proteinzufuhr abzuschätzen [12], bestimmten wir die Harnstoffausscheidung. Sie war bei rund 25 % der Patienten erhöht. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der Harnstoffausscheidung. Dies steht in Einklang mit Berichten von de Santo et al., die die Harnstoffausscheidung bei Kindern unterschiedlichen Alters bestimmten [20]. Unseres Wissens wurde über die Harnstoffausscheidung bei Harnsäuresteinpatienten zuvor noch nie berichtet.

Eine Hyperurikosurie war bei 63 % nachweisbar, auch der

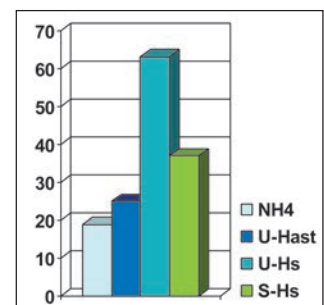


Abbildung 1: Anteil der Patienten (%) mit erniedrigter Ammoniak- (NH4; < 20 mmol/d), erhöhter Harnstoff- (U-Hast; > 450 mmol/d) und Harnsäureausscheidung (U-Hs; > 3 mmol/d) sowie Hyperurikämie (S-Hs; > 6,5 mg/dl)

Mittelwert lag oberhalb der Normgrenze. Diese Befunde stehen in Einklang mit früheren Berichten [8, 17, 19]. Hier spielen Ernährungsgewohnheiten die Hauptrolle [13].

Eine Hyperurikämie zeigten 37 %. Sie wird als Trigger für Insulinresistenz und Bluthochdruck angesehen [7]. Sie findet sich häufig bei Hypertonikern und spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression der Hypertonie [21]. Bei Hypertonikern wird die Hyperurikämie durch eine verminderte Harnsäureausscheidung verursacht [22].

Über die Bedeutung der verschiedenen Parameter des MS für den Schweregrad bzw. die Rezidivneigung des HSL gab es bislang keinerlei Daten. Wir konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Anzahl der Steinepisoden (Rezidivrate) und irgendeinem Parameter des MS feststellen. Auch war die Rezidivhäufigkeit bei den Diabetikern nicht höher als bei den Nicht-Diabetikern. Damit kommt dem MS keine prognostische Bedeutung beim HSL zu.

■ Relevanz für die Praxis

Parameter des Metabolischen Syndroms sind in unterschiedlichen Prozentsätzen bei HSL-Patienten nachweisbar, erklären die Pathogenese aber nur bei maximal $\frac{2}{3}$ der Patienten. Damit kann das MS nicht als die Ursache des HSL schlechthin aufgefasst werden. Das Harnsäuresteinleiden muss als multifaktorielle Erkrankung und kann nicht monistisch durch ein MS erklärt werden.

Unsere Untersuchungen zeigen zum ersten Mal, dass die Rezidivrate nicht durch das MS beeinflusst wird. Es ist daher kein prognostischer Faktor für das HSL. Damit erscheint es auch fraglich, ob sich durch eine Behandlung des Metabolischen Syndroms an sich ein günstiger Einfluss auf den Verlauf der Harnsteinerkrankung erreichen lässt. Aussichtsreicher sind Ansätze, die Ernährungszusammensetzung gezielt zu beeinflussen.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, et al. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 900–6.
2. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65: 386–92.
3. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Wong ML, et al. Is the worldwide epidemic of obesity a communicable feature of globalization? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116 (Suppl 1): S30–S32.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
5. Klisic J, Hu MC, Nief V, et al. Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F532–F539.
6. Nissim I, States B, Nissim I, et al. Hormonal regulation of glutamine metabolism by OK cells. *Kidney Int* 1995; 47: 96–105.
7. Mene P, Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J Hypertens* 2008; 26: 2085–92.
8. Daudon M, Traxer O, Conort P, et al. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2026–33.
9. Sakhaee K, Maalouf NM. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin Nephrol* 2008; 28: 174–80.
10. Strohmaier WL, Weigl A. Stone composition in Upper Franconia – unusually high percentage of uric acid lithiasis. In: Jungers P, Daudon M. *Renal Stone Disease*. Elsevier Science, Amsterdam, New York, 1997; 10–1.
11. Ando R, Suzuki S, Nagaya T, et al. Impact of insulin resistance, insulin and adiponectin on kidney stones in the Japanese population. *Int J Urol* 2011; 18: 131–8.
12. Fouillet H, Juillet B, Bos C, et al. Urea-nitrogen production and salvage are modulated by protein intake in fed humans: results of an oral stable-isotope-tracer protocol and compartmental modeling. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1702–14.
13. Ngo TC, Assimos DG. Uric Acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev Urol* 2007; 9: 17–27.
14. Gutman AB, Yu TF. Renal mechanisms for regulation of uric acid excretion, with special reference to normal and gouty man. *Semin Arthritis Rheum* 1972; 2: 1–46.
15. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002; 168: 1307–14.
16. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1422–5.
17. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003; 61: 523–7.
18. Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, et al. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 137–41.
19. Takahashi S, Inokuchi T, Kobayashi T, et al. Relationship between insulin resistance and low urinary pH in patients with gout, and effects of PPARalpha agonists on urine pH. *Horm Metab Res* 2007; 39: 511–4.
20. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, et al. Age-related changes of urinary urea. Epidemiological study in children from southern Italy living in Cimitile. *Child Nephrol Urol* 1992; 12: 24–9.
21. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Vysoulis G, et al. Association of serum uric acid level with aortic stiffness and arterial wave reflections in newly diagnosed, never-treated hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24: 33–9.
22. Tykarski A. [Uric acid and arterial hypertension. I. Relation between serum uric acid level and its renal excretion in primary arterial hypertension]. *Pol Arch Med Wewn* 1991; 86: 159–66.



Prof. Dr. Walter Ludwig Strohmaier

Studium der Humanmedizin, Promotion zum Dr. med., Facharztausbildung. 1989–1996 Oberarzt an der Urologischen Universitätsklinik Tübingen. 1992 Habilitation (Dr. med. habil.), Ernennung zum Privatdozenten, Ablegen der europäischen Facharztprüfung und Ernennung zum Fellow of the European Board of Urology (FEBU). 1993 Zusatzqualifikation Spezielle Urologische Chirurgie und Fachkunde Urologisches Labor. Seit 1996 Chefarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Klinikums Coburg. 1998 außerplanmäßiger Professor der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2007 Habilitation an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Seit 2001 Ärztlicher Direktor des Klinikums Coburg. 2006 Zusatzbezeichnung Andrologie, 2008 Medikamentöse Tumorthherapie. 2008 Chairman der International Society of Urolithiasis.

Übergewicht und Adipositas – Risikofaktoren beim Kalziumoxalatsteinleiden?

W. L. Strohmaier¹, B. Wrobel¹, G. Schubert²

Kurzfassung: Mehrere Untersuchungen wiesen auf die Bedeutung von Übergewicht/Adipositas beim Kalziumoxalatsteinleiden (CaOx) hin. So konnten Zusammenhänge zwischen Körpergewicht und einigen metabolischen Risikofaktoren für die Steinbildung gezeigt werden. Es liegen aber keine ausreichenden Daten über die tatsächliche Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Körpergewicht vor.

Wir untersuchten 100 konsekutive Patienten mit reinem CaOx. Die Steinanalyse erfolgte mittels Röntgendiffraktometrie. Bei allen Patienten wurden folgende Parameter bestimmt: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), arterieller Blutdruck (RR), Rezidivrate, Diabetes; Blut: Kreatinin, Glukose, Harnsäure, Kalzium, Natrium, Kalium; Urin: pH-Tagesprofile, Volumen, Kalzium, Harnsäure, Zitrat, Ammoniak, Harnstoff. Entsprechend dem BMI wurden 3 Gruppen gebildet: (1) Patienten mit BMI ≤ 25 ; (2) Patienten mit BMI 25,1–30; (3) Patienten mit BMI ≥ 30 . 32 Patienten (32 %) hatten einen BMI ≤ 25 (Gruppe 1), 42 Patienten (42 %) einen BMI 25,1–30 (Gruppe 2) und 26 Patienten (26 %) einen BMI ≥ 30 (Gruppe 3). Die Gruppen unterschieden sich hochsignifikant beim BMI (definitionsgemäß), beim Urin-pH (Mittelwerte: 1: 6,20; 2: 6,06; 3: 5,95) und Urin-Zitrat (Mittelwerte: 1: 1,41; 2: 2,32; 3: 1,92). Bei allen anderen Untersuchungsparametern bestanden keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidivhäufigkeit, tendenziell zeigte sich sogar eine Abnahme der Rezidive mit zunehmendem Körpergewicht.

Unsere Untersuchungen zeigen in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, dass das Körpergewicht einen negativen Einfluss auf einzelne Risikofaktoren des CaOx haben kann. Verglichen mit der Normalbevölkerung fanden sich bei unseren Steinpatienten mehr adipöse (BMI ≥ 30). Allerdings scheint das Übergewicht keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit des CaOx zu haben.

Schlüsselwörter: Übergewicht, Adipositas, Rezidiv, Kalziumoxalat

Résumé : Excès de poids et obésité : des facteurs de risque pour le développement de calculs d'oxalate de calcium ? Plusieurs études suggèrent que l'excès de poids/l'obésité jouent un rôle pour les calculs d'oxalate de calcium (CaOx). Des rapports entre le poids corporel et certains facteurs de risque métaboliques pour le développement de calculs ont été mis en évidence. On ne dispose toutefois pas de données suffisantes sur l'incidence réelle des récurrences en fonction du poids corporel.

Nous avons examiné 100 patients consécutifs présentant des calculs composés purement de CaOx. L'analyse des calculs a été faite par diffractométrie de rayons X. Les paramètres suivants ont été examinés chez tous les patients : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), tension artérielle (RR), taux de récurrences, diabète, taux sanguins de créatinine, de glucose, d'acide urique, de calcium, de sodium et de potassium, pH urinaire sur 24 h, volume d'urine, taux uri-

naires de calcium d'acide urique, de citrate, d'ammoniaque et d'urée. Les patients ont été divisés en 3 groupes en fonction de l'IMC : (1) patients avec un IMC ≤ 25 , (2) patients avec un IMC de 25,1 à 30, (3) patients avec un IMC ≥ 30 . 32 patients (32 %) avaient un IMC ≤ 25 (groupe 1), 42 patients (42 %) un IMC de 25,1 à 30 (groupe 2) et 26 patients (26 %) un IMC ≥ 30 (groupe 3). Des différences hautement significatives entre les groupes ont été constatées pour l'IMC (par définition), pour le pH urinaire (valeurs moyennes : groupe 1 : 6,20, groupe 2 : 6,06, groupe 3 : 5,95) et le citrate urinaire (valeurs moyennes : groupe 1 : 1,41, groupe 2 : 2,32, groupe 3 : 1,92). Les autres paramètres examinés n'ont pas présenté de différences significatives. On n'a en particulier pas trouvé de différence significative pour l'incidence des récurrences (et même observé en tendance une réduction des récurrences avec l'augmentation du poids).

Nos examens montrent de façon concordante avec d'autres études que le poids corporel peut avoir un effet défavorable sur certains facteurs de risque pour le développement de calculs de CaOx. En comparaison avec la population générale, le nombre de personnes obèses (IMC ≥ 30) était plus élevé parmi nos patients présentant des calculs. Toutefois, l'excès de poids ne semble pas influencer l'incidence de récurrences de calculs de CaOx. **J Urol Urogynäkol 2012 (CH); 14 (2): 21–3.**

Mots clés : excès de poids, obésité, récurrence, oxalate de calcium

■ Einleitung

Mehrere Untersuchungen wiesen auf die Bedeutung von Übergewicht und Adipositas beim Kalziumoxalatsteinleiden (CaOx) hin [1–3]. So konnten Zusammenhänge zwischen Körpergewicht und mehreren metabolischen Risikofaktoren für die Steinbildung wie niedriger Urin-pH und erhöhte Harnsäureausscheidung gezeigt werden [4–7]. Die Aussagen zur Kalzium- und Zitratausscheidung sind unterschiedlich [3, 8, 9]. Wie andere Untersuchungen zeigten, kann aber aus veränderten Risikofaktoren für die Kalziumoxalatsteinbildung kein Rückschluss auf die tatsächliche Rezidivhäufigkeit gezogen werden [10]. Dazu liegen bisher noch keine ausreichenden Daten vor.

Eingelangt am 2. Jänner 2012; angenommen am 10. Jänner 2012

Aus der ¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, regioMed-Kliniken, Klinikum Coburg, und dem ²Harnsteinlabor, Labordiagnostik, Vivantes-MVZ, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Walter Ludwig Strohmaier, Klinik für Urologie und Kinderurologie, regioMed-Kliniken, Klinikum Coburg, D-96450 Coburg, Ketschen-dorfer Straße 33; E-Mail: walter.strohmaier@klinikum-coburg.de

■ Patienten und Methoden

Deshalb untersuchten wir 100 konsekutive Patienten mit reinen Kalziumoxalatsteinen. Die Steinanalyse erfolgte mittels Röntgendiffraktometrie.

Eine detaillierte Anamnese einschließlich der Zahl bisheriger Steinepisoden wurde erhoben. Der BMI wurde nach Bestimmung von Körpergewicht und -größe berechnet. Der Blutdruck wurde entsprechend den Empfehlungen der World Hypertension League im Sitzen nach 5-minütiger Ruhe gemessen.

Im Blut wurden Kreatinin (Jaffé Reaktion, Dade Behring Marburg/L.), Blutzucker (BZ) postprandial (Hexokinase-Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Methode, FlexTM Siemens Healthcare Diagnostics Newark, DE, USA), Harnsäure (modifizierte Uricase-Methode, Dade Behring Marburg/L.), Kalzium (ionenselektive Elektrode), Natrium und Kalium (Atomabsorption) bestimmt; im Urin: pH-Tagesprofile (Teststreifen Madaus GmbH, Köln, Berechnung des Mittelwertes aus 3-tä-

gigen Messungen jeweils morgens, mittags und abends), 24-h-Urin: Volumen, Kalzium (ionenselektive Elektrode), Harnsäure (modifizierte Uricase-Methode, Dade Behring Marburg/L.), Zitrat (Zitratlyase-Methode, Boehringer Mannheim), Ammoniak (modifizierte Glutamatdehydrogenase-Methode mittels NADPH, Ammonia Flex™, Dade Int., Newark, DE, USA), Harnstoff (Urease-Glutamatdehydrogenase, Dade Behring Marburg/L.) als Marker für die Proteinzufuhr [11].

Zur statistischen Auswertung wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet, zur Ermittlung von Signifikanzniveaus wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet; signifikante Unterschiede: $p \leq 0,05$; Statistikprogramm: Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, USA).

■ Ergebnisse

32 Patienten (32 %) hatten einen BMI ≤ 25 (Gruppe 1), 42 Patienten (42 %) einen BMI von 25,1–30 (Gruppe 2) und 26 Patienten (26 %) einen BMI ≥ 30 (Gruppe 3).

Die Gruppen unterschieden sich hochsignifikant beim BMI (definitionsgemäß), beim Urin-pH (Abb. 1) und Urin-Zitrat (Abb. 2). Allerdings nahmen Urin-pH und Zitrat bei den übergewichtigen und adipösen Kalziumoxalatsteinbildnern zu.

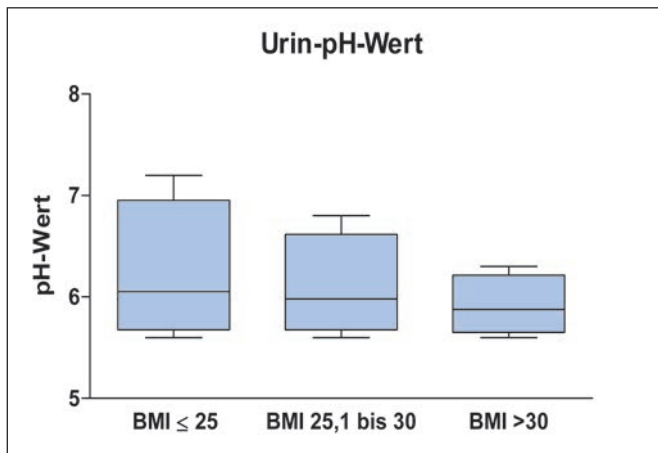


Abbildung 1: Urin-pH-Werte (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei den 3 Untersuchungsgruppen. Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,0476$.

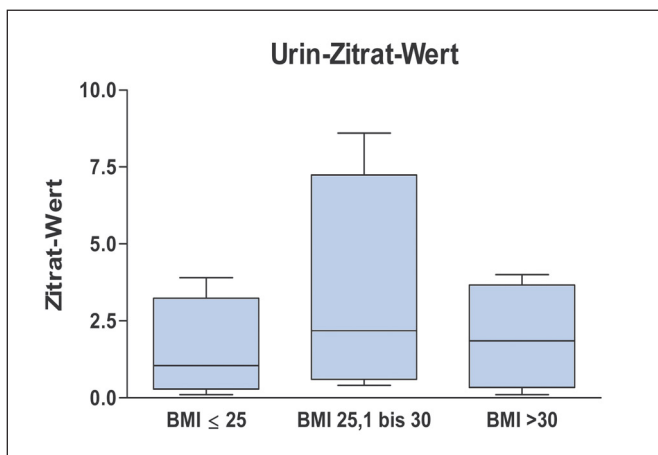


Abbildung 2: Urin-Zitrat-Werte (mmol/24 h; Mittelwerte und Standardabweichungen) bei den 3 Untersuchungsgruppen. Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,0309$.

Bei allen anderen Untersuchungsparametern bestanden keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidivhäufigkeit, tendenziell zeigte sich sogar eine Abnahme der Rezidive mit zunehmendem Körpergewicht (Abb. 3).

■ Diskussion

Mehrere Untersuchungen zeigten eine Assoziation von Übergewicht/Adipositas und Harnsteinen [1–3, 12, 13]. Die meisten dieser Studien differenzierten aber nicht zwischen verschiedenen Steinarten, sondern beobachteten lediglich eine Assoziation zwischen dem erhöhten BMI und der anamnestischen Angabe einer Harnsteinepisode. Auch der Verlauf der Erkrankung und die Rezidivrate wurden dabei nicht untersucht.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass – in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen – das Körpergewicht einen negativen Einfluss auf einzelne Risikofaktoren des CaOx haben kann. Dieser Einfluss ist aber in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich. Daher hat wahrscheinlich die Zusammensetzung der Ernährung einen größeren Einfluss als das Körpergewicht an sich.

Zwischen dem Körpergewicht und Promotoren der Kalziumoxalatsteinbildung konnte eine Korrelation nachgewiesen werden [1–3]. Allerdings verschwand die Korrelation zwischen BMI und diesen Risikofaktoren bzw. der Kalziumoxalatübersättigung, wenn sie für multiple Kovariate korrigiert wurde [13]. Positive Assoziationen zwischen BMI und Kalziumausscheidung konnten auf Unterschiede in Ernährungsgewohnheiten (Protein und Kochsalzzufuhr) zurückgeführt werden [13].

In unserer Untersuchung wurden ausschließlich Patienten mit mineralogisch nachgewiesenem Kalziumoxalatsteinleiden betrachtet. Es ist außerordentlich wichtig, bei der Betrachtung des Einflusses des BMI auf die Steinbildung zwischen verschiedenen Steinarten zu differenzieren. Wie von Taylor et al. gezeigt wurde, beeinflusst der BMI Risikofaktoren des Kalziumoxalat- und Harnsäuresteinleidens in unterschiedlicher Weise [13].

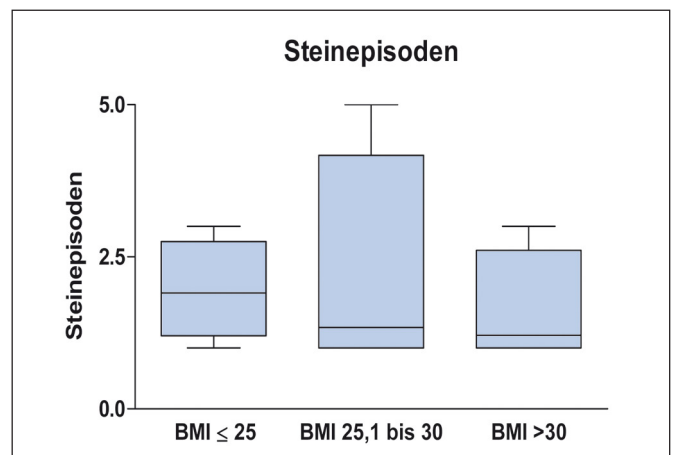


Abbildung 3: Anzahl der Steinepisoden (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei den 3 Untersuchungsgruppen. Kruskal-Wallis-Test: nicht signifikant.

Bei unseren Steinpatienten fanden sich sehr viele übergewichtige bzw. adipöse (68 % BMI $\geq$ 25; 26 % BMI $\geq$ 30). Dies ist deutlich höher als in anderen Studien [3, 14] und in der Normalbevölkerung (49 % übergewichtige und adipöse) [Stat. Bundesamt]. Dennoch war die Rezidivrate bei den Übergewichtigen und Adipösen nicht höher als bei den Normalgewichtigen. Daher kann aus dem BMI keine Prognose zum Verlauf der Erkrankung bzw. zum Rezidivrisiko abgeleitet werden. Unterstrichen wird diese Aussage dadurch, dass die Anzahl der Steinepisoden bei unseren Patienten niedriger war als beispielsweise in der Serie von Siener et al. [3], obwohl bei unseren Patienten der BMI signifikant höher lag. Wir können uns deshalb nicht der Empfehlung von Meschi et al. [15] anschließen, das Körpergewicht zu reduzieren, um weitere Steine zu verhindern.

Letztlich sind unsere Ergebnisse nicht so überraschend wie auf den ersten Blick vermutet. Taylor et al. [13] berichteten, dass das Risiko der Kalziumoxalatsteinbildung nicht direkt vom BMI abhängig ist, sondern vielmehr von den Ernährungsgewohnheiten, die bei Übergewichtigen anders als beim Normalgewichtigen sind. Die größere Inzidenz von Harnsteinen beim Übergewichtigen/Adipösen ist ihrer Meinung nach auf eine Zunahme der Harnsäuresteinbildung zurückzuführen. Dies steht in Einklang mit der Tatsache, dass die Säurestarre des Urins ein herausragender Risikofaktor für das Harnsäuresteinleiden ist und aufgrund der Insulinresistenz der Urin-pH invers mit dem Körpergewicht korreliert [4]. Dies trifft für das Kalziumoxalatsteinleiden aber offensichtlich so nicht zu.

Relevanz für die Praxis

Übergewicht und Adipositas haben nach unseren Untersuchungen keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit des Kalziumoxalatsteinleidens. Der BMI ist kein prognostischer Faktor für einen Kalziumoxalatsteinpatienten. Damit erscheint es auch fraglich, ob sich durch eine Gewichtsreduktion ein günstiger Einfluss auf den Verlauf dieser Harnsteinerkrankung erreichen lässt. Aussichtsreicher sind Ansätze, die Ernährungszusammensetzung gezielt zu beeinflussen.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1645–52.
2. Del Valle EE, Negri AL, Spivacow FR, et al. Metabolic diagnosis in stone formers in relation to body mass index. *Urol Res* 2012; 40: 47–52.
3. Siener R, Glatz S, Nicolay C, et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004; 12: 106–13.
4. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1422–5.
5. Meydan N, Barutca S, Caliskan S, et al. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 64–70.
6. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, et al. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 900–6.
7. Zimmerer T, Weiss C, Hammes HP, et al. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus? *Urol Int* 2009; 82: 350–5.
8. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 86–90.
9. Sarica K, Eryildirim B, Yencilek F, et al. Role of overweight status on stone-forming risk factors in children: a prospective study. *Urology* 2009; 73: 1003–7.
10. Strohmaier WL. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol* 2000; 37: 339–44.
11. Fouillet H, Juillet B, Bos C, et al. Urea-nitrogen production and salvage are modulated by protein intake in fed humans: results of an oral stable-isotope-tracer protocol and compartmental modeling. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1702–14.
12. Adsett DB. Urinary calculi in children of the Kimberley region of Western Australia. *Aust Paediatr J* 1982; 18: 283–5.
13. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455–62.
14. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 468–9.
15. Meschi T, Nouvenne A, Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones. *Urol Clin North Am* 2011; 38: 313–20.

Prof. Dr. Walter Ludwig Strohmaier

Studium der Humanmedizin, Promotion zum Dr. med., Facharzt Ausbildung. 1989–1996 Oberarzt an der Urologischen Universitätsklinik Tübingen. 1992 Habilitation (Dr. med. habil.), Ernennung zum Privatdozenten, Ablegen der europäischen Facharztprüfung und Ernennung zum Fellow of the European Board of Urology (FEBU). 1993 Zusatzqualifikation Spezielle Urologische Chirurgie und Fachkunde Urologisches Labor. Seit 1996 Chefarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Klinikums Coburg. 1998 außerplanmäßiger Professor der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2007 Habilitation an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Seit 2001 Ärztlicher Direktor des Klinikums Coburg. 2006 Zusatzbezeichnung Andrologie, 2008 Medikamentöse Tumorthherapie. 2008 Chairman der International Society of Urolithiasis.



Vulväre und penile Karzinogenese: Transformierende HPV-High-risk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus)

S. Regauer

Kurzfassung: In der verhornten Haut der Vulva und des Penis sind nur etwa 60 % der bei der steirischen Bevölkerung auftretenden Plattenepithelkarzinome durch humane Papillomvirus-High-risk-Genotypen induziert (im Gegensatz zu 100 % in der Cervix uteri), wobei HPV-HR 16 als einziger Genotyp in > 80 % der Karzinome nachgewiesen wurde. Nur etwa 15 % der Karzinome entstanden durch andere HPV-Genotypen. Die HPV-negativen vulvären und penilen Karzinome waren mit fortgeschrittenen Dermatosen assoziiert, in 2/3 mit einem fortgeschrittenen, hoch-aktiven Lichen sclerosus, in 1/3 mit Lichen planus. Die Dermatosen-assoziierten Peniskarzinome waren in den Tumorstadien pT-2 und pT-3 überrepräsentiert. Lichen sclerosus und Lichen planus gelten in der vulvären Karzinogenese schon lange als fakultative Präkanzerosen. Dies zeigte sich insbesondere in den vergangenen Jahren: Durch den Trend zu minimaler Krebschirurgie wird zwar das Karzinom komplett entfernt, jedoch nicht die gesamte von Lichen sclerosus bzw. Lichen planus befallene Haut. Fast jede 2. steirische Frau mit einem während der vergangenen 15 Jahre operierten vulvären Plattenepithelkarzinom entwickelte im residuellen Lichen sclerosus ein Zweit- bzw. Drittkarzinom. Ansammlungen von T-Lymphozyten mit einem monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus im Lichen sclerosus und Lichen planus können über eine Reduktion der T-Zell-Rezeptor-

vielfalt im Entzündungsinfiltrat zur schnellen Entstehung eines HPV-negativen Karzinoms beitragen. Einzelzellen mit der Fähigkeit zur Proliferation können so ebenfalls der immunologischen Kontrolle entkommen und zu einer frühzeitigen Metastasierung führen.

Schlüsselwörter: Lichen sclerosus, Lichen planus, Immundysregulierung, Krebsrisiko, vulväre und penile intraepitheliale Neoplasie, differenzierte intraepitheliale Neoplasie

Résumé: Carcinogénese vulvaire et pénienne: infections à VPH à risque élevé et dermatoses (lichen scléro-atrophique et lichen plan). Dans la population styrienne, les carcinomes épidermoïdes de la peau kératinisée de la vulve ou du pénis ne sont dus que dans 60 % des cas à des virus du papillome humain (VPH) de génotypes à haut risque (alors que les VPH-HR sont impliqués dans 100 % des cas de cancer du col utérin). Dans ce cadre, le VPH-HR16 est le seul génotype objectivé dans > 80 % des carcinomes. 15 % des carcinomes seulement sont dus à d'autres génotypes de VPH. Les carcinomes vulvaires et péniens VPH-négatifs étaient associés à des dermatoses avancées: dans 2/3 des cas à un lichen scléro-atrophique avancé et hautement actif et dans 1/3 des cas à un lichen plan. Les cancers du pénis associés à des dermatoses étaient représentés plus que proportion-

nellement aux stades pT-2 et pT-3. Le lichen scléro-atrophique et le lichen plan sont considérés depuis longtemps déjà comme des stades précancéreux facultatifs dans la carcinogénese vulvaire. Cet aspect a été démontré surtout au cours des dernières années: en raison de la tendance en faveur d'une chirurgie minimale lors de cancer, on élimine la totalité du carcinome, mais pas toute la peau atteinte de lichen scléro-atrophique ou de lichen plan. Presque la moitié des femmes styriennes opérées au cours des 15 dernières années d'un cancer épidermoïde de la vulve a développé un deuxième ou troisième carcinome dans la zone résiduelle atteinte de lichen scléro-atrophique. Des accumulations de lymphocytes T avec un réarrangement monoclonal du récepteur gamma des lymphocytes T lors de lichen scléro-atrophique ou de lichen plan peuvent contribuer, par une réduction de la diversité des récepteurs des cellules T, au développement rapide d'un carcinome VPH-négatif. Des cellules individuelles présentant une capacité de prolifération peuvent ainsi également échapper au contrôle immunologique et causer une formation précoce de métastases. **J Urol Urogynäkol 2012 (CH); 14 (2): 24–7.**

Mots clés: lichen scléro-atrophique, lichen plan, dérégulation immunologique, risque de cancer, néoplasies de la vulve et du pénis, néoplasie intra-épithéliale différenciée

■ Einleitung

In der Cervix uteri entstehen nahezu 100 % der Karzinome durch eine transformierende Infektion mit humanen Papillomvirus- (HPV-) High-risk- (HR-) Genotypen [1]. Im Gegensatz dazu sind im verhornten Epithel der Vulva und des Penis nur etwa 50 % der Plattenepithelkarzinome durch HPV-HR induziert [2]. Infektionen mit HPV-Low-risk-Genotypen führen nur in Ausnahmefällen zu Karzinomen. HPV-negative vulväre und penile Karzinome entstehen oft auf dem Boden fortgeschrittener Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus). Die Psoriasis dagegen stellt kein Karzinomrisiko dar.

■ HPV-assoziierte Karzinogenese

Typischerweise sind Plattenepithelkarzinome der Cervix uteri, der Vulva und des Penis mit HPV-HR-Genotypen asso-

ziiert. Eine Infektion mit HPV-HR führt jedoch nicht automatisch zu einer intraepithelialen Neoplasie und einem Karzinom. Das HPV muss zur Infektion die basalen Keratinozyten des Epithels erreichen und in das Zytoplasma der Zelle eindringen, was in der verhornten Haut schwieriger ist als in der nicht verhornten, glykogenisierten Plattenepithelschleimhaut der Cervix uteri. Aber erst die Integration des Virusgenoms in den Kern der Keratinozyten kann zu einer Transformation und in späterer Folge zur Karzinomentstehung führen. Bei den meisten Patienten verläuft die Infektion klinisch stumm, denn ein intaktes Immunsystem ist in der Lage, im Verlauf mehrerer Monate bzw. innerhalb von 1–2 Jahren das Virus zu eliminieren. Wird das Virusgenom in den Zellkern und die menschliche DNA integriert, kommt es zur Bindung der viralen Onkoproteine E6 und E7 an zellregulatorische Proteine der Keratinozyten. Dadurch wird die Zellzykluskontrolle aufgehoben (= transformierende HPV-Infektion). Es kommt zum Verlust der Pause am G1-Zellzyklusstopp, der unter normalen physiologischen Begegnungen durch Tumorsuppressorproteine, insbesondere das Retinoblastomgenprotein (pRb), und durch den Zyklus-abhängigen Kinaseinhibitor p16^{ink4a} negativ reguliert wird. Die inhibitorische Funktion des pRb wird durch das virale Onkogen E7 aufgehoben. Dies führt zum

Eingelangt am 21. Dezember 2011; angenommen am 22. Dezember 2011

Aus dem Referenzzentrum für anogenitale Erkrankungen, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Sigrid Regauer, Referenzzentrum für anogenitale Erkrankungen, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 25; E-Mail: sigrid.regauer@medunigraz.at

Verlust der Pause am G1-Kontrollpunkt und die Zellen gehen sofort in die S-Phase über. Die Inaktivierung des Zellzykluskontrollpunkts führt zur genetischen Instabilität und wird als notwendiges Schlüsselerlebnis der viralen Karzinogenese betrachtet. Die Inaktivierung von pRb erfolgt nur durch das E7-Onkoprotein von HPV-HR-Genotypen dauerhaft und lässt sich immunhistochemisch durch Überexpression von p16^{ink4a} nachweisen. Die E7-Onkoproteine von HPV-Low-risk-Genotypen haben eine niedrige Bindungsaffinität für pRb, sodass es zu keiner dauerhaften Störung der Zellzykluskontrolle und zu keiner Überexpression von p16^{ink4a} kommt [3]. Der Nachweis einer immunhistochemischen Überexpression von p16^{ink4a} und HPV-HR-Genotypen-DNA in einem Tumor bedeutet, dass dieses Karzinom durch HPV induziert ist. Für die HPV-induzierte Karzinogenese bedarf es also einer persistierenden transformierenden HPV-HR-Infektion, wobei zwischen Infektion und Karzinomentstehung typischerweise eine längere Latenzphase von mehreren Jahren besteht.

Weltweit sind etwa 50 % aller Peniskarzinome durch HPV induziert [2]. Die meisten Daten stammen aus Ländern mit einer hohen Inzidenz von Peniskarzinomen. Dazu gehören viele Länder in Südamerika und Afrika [4, 5]. Westliche Länder in Europa und die USA gehören zu den so genannten Low-incidence-Gebieten für Peniskarzinome. Unabhängig von der Inzidenz ist weltweit HPV-16 bei HPV-induzierten Penis- und Vulvakarzinomen der am häufigsten nachweisbare Genotyp [6]. Von 115 invasiven Peniskarzinomen, die in den vergangenen 20 Jahren in der Steiermark/Österreich operiert wurden, waren 69/115 (60 %) durch HPV induziert. Etwa 80 % waren ausschließlich durch HPV-16 induziert, die HPV-HR-Genotypen 18, 33, 45 und 73 als einzelner Genotyp wurden nur in je 2 % der Karzinome nachgewiesen. In den restlichen HPV-induzierten Karzinomen wurden in 4 % Mischinfektionen mit multiplen HPV-HR-Genotypen zusätzlich zu HPV-16/18 und in 5 % Mischinfektionen ohne Beteiligung von HPV-16/18 nachgewiesen. Im weltweiten Vergleich (49 %) hat die Steiermark eine höhere Prävalenz von HPV-induzierten Peniskarzinomen (60 %), einen höheren Prozentsatz von HPV-HR-16 und -33, jedoch einen geringeren Prozentsatz von HPV-HR-18. Bei den steirischen Patienten war nur ein condylomatöses Plattenepithelkarzinom durch HPV-LR induziert. Mit einer rechtzeitigen Impfung mit dem derzeit erhältlichen Impfstoff gegen HPV-HR-Genotypen-16/18 hätten etwa 50 % der Peniskarzinome in der Steiermark verhindert werden können [7].

■ Dermatosen-assoziierte penile und vulväre Plattenepithelkarzinome

Die HPV-negativen Peniskarzinome in der Steiermark entstanden auf dem Boden lang andauernder, fortgeschrittener, hoch-aktiver chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen (Lichen sclerosus >> Lichen planus) und waren in fortgeschrittenen Tumorstadien pT-2 und pT-3 überrepräsentiert. Die meisten Dermatosen-assoziierten HPV-negativen Karzinome zeigten ein dichtes Entzündungsinfiltrat mit Lymphozyten mit einem monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus [7].

Die Prävalenz von Lichen sclerosus und Lichen planus in der Gesamtbevölkerung ist nicht genau bekannt. Beide Erkrankungen kommen in allen Altersstufen und beiden Geschlech-

tern vor, auch wenn der Lichen sclerosus fälschlicherweise nach wie vor als Erkrankung der alten Frau gilt. Bei Männern ist die Prävalenz von Lichen sclerosus wahrscheinlich niedriger als die publizierte 8-%-Prävalenz aus einer großen gynäkologischen Praxis in Österreich [8]. Der Lichen sclerosus ist meist auf die anogenitale Haut beschränkt und manifestiert sich bei Frauen an der vulvären und analen Haut/Schleimhaut, bei Männern ist er zumeist auf die Vorhaut bzw. Schleimhaut der Glans penis begrenzt [9]. Der Lichen planus dagegen kommt mit einer Prävalenz von 1 % vor und befällt auch extragenitale behaarte Haut, Nägel und Schleimhäute. Mindestens 1/4 der Männer mit systemischem Lichen planus klagen über anogenitale Manifestationen, die Prävalenz von vulvovaginalen Manifestationen eines Lichen planus liegt wahrscheinlich höher [10]. Beide Erkrankungen werden durch Lymphozyteninfiltrate nach einer überschießenden Reaktion auf ein Antigen im Sinne einer (Auto-) Immundysregulierung hervorgerufen [11–16]. Die Ansammlung von T-Lymphozyten in Läsionen von Lichen sclerosus und Lichen planus, die ein gemeinsames Antigen erkennen, kann molekularpathologisch als monoklonales Rearrangement des T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus im Entzündungsinfiltrat nachgewiesen werden [14, 16, 17]. Weder für Lichen sclerosus noch Lichen planus sind bisher krankheitsspezifische Laborwerte oder Autoantikörper bekannt [18]. Auffällig ist jedoch die hohe Komorbidität mit systemischen Autoimmunerkrankungen, die mit organspezifischen Autoantikörpern einhergehen, wie die Hashimoto-Thyreoiditis und die Autoimmungastritis [19, 20]. Zudem kommen systemische, durch T-Lymphozyten hervorgerufene Autoimmunerkrankungen ohne krankheitsspezifische Autoantikörper, insbesondere Psoriasis und Vitiligo, bei Patienten mit Lichen sclerosus und Lichen planus gehäuft vor [8].

Die Assoziation von Lichen sclerosus mit anogenitalen Karzinomen ist bei Frauen gut dokumentiert. Bereits seit Jahrzehnten gilt der vulväre Lichen sclerosus als fakultative Präkanzerose und wird auch von der WHO so definiert [21–24]. Eine regelmäßige Behandlung und Kontrolle von Patientinnen mit vulvarem Lichen sclerosus und Lichen planus gehören in der gynäkologischen Praxis bereits zur Routine. Im Gegensatz dazu wird die Bedeutung dieser Dermatosen im Bereich des Penis als Risikofaktor für Peniskarzinome stark unterschätzt, obwohl immer wieder beschrieben [7, 25–29]. Insgesamt kann das individuelle, aber auch das Gesamtrisiko einer malignen Transformation im anogenitalen Lichen sclerosus und Lichen planus nur geschätzt werden. In der bis zu 30 Jahre alten Literatur wird es bei Frauen mit bis zu 5 % angegeben [30], allerdings wird es heutzutage von Experten der International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) als wesentlich niedriger (1–2 %) angenommen. Lichen planus in behaarter Haut hat kein Karzinomrisiko, in der oralen und ösophagealen Schleimhaut wurde jedoch ein Risiko von 0,5–5 % beschrieben [31]. Während sich HPV-induzierte Karzinome über die langsam progrediente Vorstufe der penilen intraepithelialen Neoplasie (PeIN) entwickeln, entstehen Dermatosen-assoziierte Karzinome über hochdifferenzierte intraepitheliale Läsionen, den so genannten differenzierten penilen/vulvären intraepithelialen Neoplasien (d-PeIN oder d-VIN) [32–34], die als schnell fortschreitende Vorstufe zum invasiven Karzinom in manchmal < 6 Monaten gelten [7, 35]. Vielfach sind diese Läsionen histologisch so hoch differen-

ziert, dass sie in Biopsien nicht immer als hochaggressive Vorläuferläsionen erkannt werden [35, 36].

Vulväre Karzinome werden im Rahmen des allgemeinen Trends zu minimaler Chirurgie statt mit Hemi- oder kompletter Vulvektomie nur mehr mit einem Sicherheitsabstand von > 1 cm exzidiert [37]. Dies führt dazu, dass nicht die gesamte von Lichen sclerosus und Lichen planus befallene Haut/Schleimhaut entfernt wird und Patientinnen mit residuellen Dermatosen in die klinische Nachsorge entlassen werden. Unter steirischen Patientinnen mit Dermatosen-assoziierten Karzinomen entwickelte jede 2. Frau im residuellen Lichen sclerosus ein neuerliches invasives Karzinom (50%ige Rezidivrate!) [35]. Die Rezidive/Zweitkarzinome traten meist sehr schnell innerhalb von 6–18 Monaten auf, wurden aber auch nach Latenzphasen von > 6 Jahren beobachtet. Eine Vulvakarzinompatientin mit residueller Dermatoze ist als Hochrisikopatientin für ein Zweit- und Drittkarzinom zu betrachten und muss engmaschig onkologisch nachgesorgt werden.

Die reaktive Ansammlung von Lymphozyten mit einem monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus im Entzündungsinfiltrat von Dermatosen-assoziierten Vulvakarzinomen [38] und Peniskarzinomen [7] kann zu einer Reduktion der T-Zell-Rezeptor-Vielfalt im Entzündungsinfiltrat führen. Eine daraus resultierende ineffektive immunologische Kontrolle kann das schnelle Fortschreiten einer differenzierten intraepithelialen Neoplasie zu einem invasiven Karzinom, aber auch eine schnelle Metastasierung erklären. Speziell in Dermatosen-assoziierten Karzinomen wurden Einzelzellen mit dem Potenzial zur Proliferation in Sentinellymphknoten beschrieben [39]. In der Vulva wird bereits der Nachweis einzelner intraparenchymaler kernhaltiger Tumorzellen in Sentinellymphknoten als metastatischer Befall gewertet, der eine weitere Behandlung der Leisten erfordert [40, 41]. Im Gegensatz dazu gelten beim Mammakarzinom erst Tumorabsiedelungen > 2 mm als Indikation für eine axilläre Lymphadenektomie.

Lichen-sclerosus- und Lichen-planus-assoziierte Karzinome in anogenitaler Haut/Schleimhaut entstehen zumeist nach langjährigen Verläufen mit einem hohen Aktivitätsgrad der Erkrankung. Um die Morbidität und womöglich auch das Risiko einer malignen Entartung zu reduzieren, wäre eine frühzeitige Erkennung der Dermatosen mit einer rechtzeitigen adäquaten Behandlung, d. h. einer Reduktion der Aktivität (= Reduktion des Entzündungsinfiltrates), empfehlenswert. Es gibt gut dokumentierte Therapieansätze, um dieses Ziel zu erreichen [42–46]. Auf keinen Fall darf das Risiko einer möglichen malignen Entartung in anogenitalen Dermatosen ignoriert werden. Betroffenen Frauen und Männern sollte die Möglichkeit einer entsprechenden Vor- bzw. Nachsorgeuntersuchung an einem spezialisierten interdisziplinären Zentrum angeboten werden. Ein derartiger Ansatz wurde an der Medizinischen Universität Graz bereits umgesetzt. Am Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz gibt es ein Referenzzentrum für anogenitale Erkrankungen (Leitung: Prof. Dr. Sigrid Regauer), in dem neben Befundung auch spezielle Untersuchungen u. a. zur individualisierten Therapieplanung durchgeführt werden. Im Rahmen der Aktivitäten des Referenzzentrums für anogenitale Erkrankungen wurde

vor 2 Jahren an der Urologischen Klinik eine „penile Dermatosenambulanz“ gegründet (Vorstand: Prof. Dr. Karl Pummer, Leitung: Dr. Yas Razmara), in der sich Männer nach einer Diagnose eines Lichen sclerosus oder Lichen planus in regelmäßige Nach-/Vorsorge begeben können [47].

Des Weiteren hat der Verein Interdisziplinäre Interessensgemeinschaft für Vulva-Erkrankungen (VIVE e.V.; Präsidentin Prof. Dr. Sigrid Regauer, Vizepräsidentin Dr. Barbara Eberz) seinen Sitz am Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz. Dieser Verein bietet Ärzten zumindest eine jährliche Weiterbildung für anogenitale Dermatosen und Präkanzerosen an (www.vulvaworkshop.at). Im Namen des Vereins reflektiert sich die Tatsache, dass vulväre Dermatosen und Karzinogenese wesentlich länger und besser erforscht sind als am Penis und dass eine hohe Bereitschaft zur interdisziplinären Zusammenarbeit unter den mit vulvären Erkrankungen befassten Kollegen besteht. Alle Erkenntnisse aus der vulvären Karzinogenese gelten aber auch für penile Dermatosen, Präkanzerosen und Malignome. Es sollte unser Ziel sein, ein ähnliches Bewusstsein auch für penile Erkrankungen zu schaffen.

■ Relevanz für die Praxis

Nur etwa 50–60 % der vulvären und penilen Karzinome werden durch eine transformierende Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) hervorgerufen. Die andere Hälfte entsteht unabhängig von HPV, oft auf dem Boden lang bestehender peniler und vulvärer Dermatosen *Lichen sclerosus* und *Lichen planus*. Diese beiden Erkrankungen haben eine hohe Morbidität und werden als Risikofaktoren für eine maligne Entartung weit unterschätzt.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342–50.
- Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62: 870–8.
- Reuschenbach M, Seiz M, Doeberitz CK, et al. Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16(INK4a) and Ki-67 in epithelial cells. *Int J Cancer* 2012; 130: 388–94.
- Velazquez EF, Cubilla AL. Penile squamous cell carcinoma: anatomic, pathologic and viral studies in Paraguay (1993–2007). *Anal Quant Cytol Histol* 2007; 29: 185–98.
- Smith JS, Backes DM, Hudgens MG, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection by penile site in uncircumcised Kenyan men. *Int J Cancer* 2009; 126: 572–7.
- Heideman DA, Waterboer T, Pawlita M, et al. Human papillomavirus-16 is the predominant type etiologically involved in penile squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4550–6.
- Mannweiler S, Sygulla S, Beham-Schmid C, et al. Penile carcinogenesis in a low incidence area: A clinicopathological and molecular analysis of 115 invasive carcinomas with special emphasis on chronic inflammatory skin diseases. *Am J Surg Pathol* 2011; 5: 998–1006.
- Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1143–7.
- Aynaud O, Piron D, Casanova JM. Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 923–6.
- Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D, et al. Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 433–8.
- Zhou XJ, Savage NW, Sugerman PB, et al. TCR V beta gene expression in lesional T lymphocyte cell lines in oral lichen planus. *Oral Dis* 1996; 2: 295–8.
- Simark-Mattsson C, Bergenholtz G, Jontell M, et al. T cell receptor V-gene usage in oral lichen planus: increased frequency of T cell receptors expressing V alpha 2 and V beta 3. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 503–7.
- Shiohara T, Mizukawa Y, Takahashi R, et al. Pathomechanisms of lichen planus

- autoimmunity elicited by cross-reactive T cells. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 206–26.
14. Regauer S, Beham-Schmid C. Monoclonally rearranged T-cell receptor in lichen sclerosis – a finding of clinical significance? *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 349–50.
15. Regauer S. Immune dysregulation in lichen sclerosis. *Eur J Cell Biol* 2005; 84: 273–7.
16. Regauer S, Beham-Schmid C. Detailed analysis of the T-cell lymphocytic infiltrate in penile lichen sclerosis: an immunohistochemical and molecular investigation. *Histopathology* 2006; 48: 730–5.
17. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 449–56.
18. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Lancet* 1999; 353: 1777–83.
19. Eberz B, Regauer S. Konkurrentes Auftreten von Lichen sclerosis und Hashimoto-Thyreoiditis. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2009; 2 (3): 7–10.
20. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosis. *J Reprod Med* 2007; 52: 28–30.
21. Wilkinson EJ, Teixeira MR. Tumours of the vulva – Epithelial tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon, 2003; 316–20.
22. Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, et al. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1217–23.
23. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 301–7.
24. Kennedy CM, Peterson LB, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: a cohort at risk for cancer? *J Reprod Med* 2008; 53: 781–4.
25. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, et al. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosis: a multicenter survey. *J Urol* 2006; 175: 1359–63.
26. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosis in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1448–53.
27. Perceau G, Derancourt C, Clavel C, et al. Lichen sclerosis is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 934–8.
28. Powell J, Robson A, Cranston D, et al. High incidence of lichen sclerosis in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 85–9.
29. Hoshi A, Usui Y, Terachi T. Penile carcinoma originating from lichen planus on glans penis. *Urology* 2008; 71: 816–7.
30. Scurry JP, Vanin K. Vulvar squamous cell carcinoma and lichen sclerosis. *Australas J Dermatol* 1997; 38 (Suppl 1): S20–5.
31. Gandolfo S, Richiardi L, Carozzo M, et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol* 2004; 40: 77–83.
32. Ordi J, Alejo M, Fuste V, et al. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1659–65.
33. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 429–41.
34. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 16–30.
35. Regauer S. Residual anogenital lichen sclerosis after cancer surgery has a high risk for recurrence: A clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 289–94.
36. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosis, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 297–305.
37. Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 869–73.
38. Regauer S, Reich O, Beham-Schmid C. Monoclonal gamma T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinomas. *Am J Pathol* 2002; 160: 1035–45.
39. Regauer S. Histopathological work-up and interpretation of sentinel lymph nodes removed for vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2009; 55: 174–81.
40. Tjin Asjoe FM, van Bekkum E, Ewing P, et al. Sentinel node procedure in vulvar squamous cell carcinoma: a histomorphologic review of 32 cases. The significance of anucleate structures on immunohistochemistry. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1032–6.
41. Oonk MH, van de Nieuwenhof HP, van der Zee AG, et al. Update on the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 61–9.
42. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163: 672–82.
43. Kauppila S, Kotila V, Knuuti E, et al. The effect of topical pimecrolimus on inflammatory infiltrate in vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 181.e1–4.
44. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2007; 215 (Suppl 1): 45–54.
45. Dahlman-Ghoshan K, Hedblad MA, von Krogh G. Penile lichen sclerosis et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 451–7.
46. Gisondi P, Ellis CN, Girolomoni G. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 969–74.
47. Regauer S, Razmara Y, Pummer K. Penile Dermatosen – unterschätzte Erkrankungen mit zahlreichen Komorbiditäten. Erste Ergebnisse von der Grazer „Penile Dermatosenambulanz“. *Spectrum Urologie* 2011; 1: 70–1.

Univ.-Prof. Dr. Sigrid Regauer

1981–1987 Studium der Medizin in Heidelberg, Deutschland, und Doktorarbeit am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg. 1987–1995 Forschungsaufenthalt, Dermatologie- und Dermatopathologie, Dermatopathologie-Facharztausbildung an der Harvard Medical School, Boston, USA, am Massachusetts General Hospital und am Beth Israel Hospital. Seit 1995 an der Pathologie der Medizinischen Universität Graz. 1999 Habilitation in Pathologie. 2004–2008 Vorsitzende der Arbeitsgruppe Gynäkopathologie der Europäischen Gesellschaft für Pathologie.

Präsidentin des Vereins Interdisziplinäre Interessensgemeinschaft für Vulvaerkrankungen (VIVE e.V., ZVR 174112632), Fellow der International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) und Council Member des European College for the Study of Vulvar Disease (ECSVD).



Smartphone: Immer informiert über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten Inhalte über den direkten Link:

<http://www.kup.at/urologie/mobile/>

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und alle Abbildungen. Es muss keine App oder ein zusätzliches Programm heruntergeladen werden!



Buchbesprechung

■ Interessenkonflikte in der Medizin: Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten

K. Lieb, D. Klemperer, W.-D. Ludwig (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, 2011, 1. Auflage, kartoniert, 300 S., ISBN 978-3-642-19841-0, EUR [A] 61,70

Die Autoren stellen in dem oben genannten Buch sehr deutlich mögliche Interessenkonflikte im Bereich der medizinischen Behandlung dar. Insbesondere machen die Autoren deutlich, dass Angehörige aus den Berufsgruppen der Gesundheitsberufe äußerst sensibel in ihrem Umgang sowohl mit der Industrie als auch in sonstigen Bereichen, in denen finanzielle Zuwendungen getätigt werden, sein müssen.

Das Buch gliedert sich in einen allgemeinen Teil und in die Definition des Interessenkonflikts. Auch der darin enthaltene psychologische Effekt wird betont.

Ein gesondertes Kapitel wird dem Interessenkonflikt in der Medizin aus medizinethischer Perspektive gewidmet, wo insbesondere auf die Geltung von standesethischen Kodizes verwiesen wird. Dankenswerterweise nehmen die Autoren auch eine Abgrenzung zwischen Interessenkonflikten und tatsächlichem Fehlverhalten (Korruption) vor und legen dar, dass die finanzielle Beziehung mit angemessener fachlicher Gegenleistung grundsätzlich zulässig ist, insbesondere dann, wenn der erbrachten Leistung eines Angehörigen eines Gesundheitsberufes eine angemessene Gegenleistung gegenübersteht. Besonders ist dabei Augenmerk darauf zu legen, dass die erbrachte Leistung für die Allgemeinheit potenziell nützlich ist, wie insbesondere bei der Durchführung von klinischen Studien. Zurecht verweisen die Autoren jedoch darauf, dass dann ein Interessenkonflikt vorliegen bzw. der Anschein eines solchen erweckt werden könnte, wenn beispielsweise langjährige Berater im Rahmen der Bewertung von Leitlinien auch Produkte eines Herstellers bewerten sollen, die sie seit Jahren beraten bzw. deren Studien sie durchgeführt haben. Klar unter den Begriff des Fehlverhaltens, wenn nicht sogar schon unter den Begriff Korruption zu subsumieren ist das Eingehen von finanziellen Beziehungen ohne angemessene fachliche Gegenleistung.

Um die Sensibilisierung für dieses Thema zu erwecken, führen die Autoren auch internationale Empfehlungen zum Umgang mit Interessenkonflikten an, um so unterschiedliche Verhaltensweisen aufzuzeigen.

Ein gesondertes großes Kapitel ist dem Bereich Interessenkonflikt in der Patientenversorgung gewidmet. Die Autoren

zeigen auf, dass zwar das Zusammenspiel zwischen Arzt und Industrie für die Praxis und die Klinik und insbesondere für die Durchführung von Forschungen unabdingbar ist, machen jedoch auch darauf aufmerksam, dass hier ein besonders sensibler Umgang und insbesondere ein transparenter Umgang erforderlich sind. Dies gilt vor allem im Bereich von Vertreterbesuchen bzw. auch für die Finanzierung von Fortbildungsveranstaltungen, wobei diesem Teil ein gesondertes Kapitel gewidmet ist. Im Kapitel „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie“ wird dargestellt, was unter „ethischem Pharmamarketing“ zu verstehen ist, und es werden verbindliche Richtlinien für mehr Transparenz vorgestellt.

Ein weiteres Kapitel widmet sich dem Thema „Interessenkonflikte in Aus-, Weiter- und Fortbildung“. Zurecht wird ausgeführt, dass die ärztliche Aus-, Weiter- und Fortbildung unabdingbare Voraussetzung ist und selbstverständlich entsprechende Finanzierungen vorhanden sein müssen. Dennoch verweisen die Autoren begründeterweise darauf, dass sowohl die Industrie als auch die Angehörigen von Gesundheitsberufen, insbesondere Ärzte, gehalten sind, Beeinflussungen aufgrund der finanzierten Aus-, Weiter- und Fortbildungen weitestgehend auszuschließen. Zu diesem Zweck schlagen die Autoren in Anlehnung an das italienische Vorbild die Schaffung eines unabhängigen Fonds zur Finanzierung von Fort-, Weiter- und Ausbildung vor, um nicht die Zuwendung von einzelnen industriellen Unternehmen an einzelne Ärzte und dadurch bedingtes Misstrauen zu schüren.

Ein eigenes Kapitel ist auch der Thematik „Interessenkonflikt in der Forschung“ gewidmet, wo dargelegt wird, dass die Forschung selbstverständlich von der Industrie gesponsert werden muss, um diese überhaupt möglich zu machen, andererseits hier optimale Transparenz erforderlich ist, um nicht in den Verruf der Korruption bzw. der „bestellten“ Forschungen zu kommen. Aus diesem Grund wird auch die Forderung nach Transparenz dahingehend gestellt, dass Studien unabhängig von pharmazeutischen Unternehmen geplant und durchgeführt werden sollen. Unabdingbare Voraussetzung dafür ist jedoch, dass pharmazeutische Unternehmen verpflichtet werden, dafür finanzielle Mittel zur Verfügung zu stellen. Vorschlag der Autoren ist beispielsweise, dass ein prozentueller Anteil des Umsatzes oder der Marketingausgaben dafür herangezogen wird.

Zusammenfassend ist auszuführen, dass die Herausgeber durch die Vielzahl an unterschiedlichen Themenbereichen die Interessenkonflikte in der Medizin aufzeigen und durch das Anbieten von konkreten Lösungsmöglichkeiten interessant aufgezeigt haben, wo nach wie vor in der Praxis Handlungsbedarf besteht.

RA Dr. Monika Ploier, Wien

Nachdruck aus J Hyperton 2012; 16 (2): 26.

Ergebnisse eines Expertenmeetings: Empfehlungen zur Rekonstruktion von Beckenbodendefekten mit Prosima®*

Das vorliegende Konsensuspapier fasst die Ergebnisse eines Workshops zusammen, der am 19. August 2011 in Kassel stattfand. Teilnehmer waren Operateure der offiziellen Prosima-Trainingszentren. Der interaktive Workshop hatte sich den Erfahrungsaustausch der Anwender des Prosima®-Verfahrens sowie die Erstellung eines Konsensuspapiers zum Ziel gesetzt. Alle interessierten Operateure sollen mit diesem Konsensus eine solide Basis für ihre derzeitige oder zukünftige Anwendung von Prosima® erhalten.

Zu den wichtigsten Prinzipien der Deszensus-therapie zählen die Verbesserung der Lebensqualität und die Zufriedenheit der betroffenen Patientinnen. So wichtig die Wiederherstellung der Beckenbodenanatomie natürlich ist, muss dennoch bedacht werden, dass letztendlich die funktionelle Wiederherstellung der ausschlaggebende Faktor für die verbesserte Lebensqualität der Patientin und somit für den Erfolg der Behandlung ist. Aus diesem Grund sollten operative Eingriffe nur dann erfolgen, wenn auch eine entsprechende klinische Symptomatik bzw. ein Leidensdruck vorliegt.

Synthetische Netze haben die Therapie des symptomatischen Prolapses deutlich verbessert. Doch nicht jedes Netzsystem ist auch für jede Patientin geeignet. Eine bedenkenlose Auswahl dieser alloplastischen Materialien und mangelnde Erfahrung des Operateurs können sich in hohen Komplikations- und Rezidivraten widerspiegeln. Daher stand der korrekte und indikationsgerechte Einsatz von Prosima® (Abb. 1) im Fokus des Expertenmeetings. Einhellige Übereinstimmung der teilnehmenden Ärzte bestand in den durchwegs positiven Erfahrungen mit diesem Netz-gestützten Verfahren. Hervorgehoben wurde vor allem, dass mit diesem Netz und dem Vaginal Support Device (VSD) nach sorgfältiger Diagnostik, bei klarer Indikationsstellung und unter Beachtung der Leitlinien [1] sehr gute Ergebnisse erzielt werden können.

Das Prosima®-Verfahren ist minimal-invasiv, ermöglicht eine absolut spannungsfreie Rekonstruktion und ist daher mit einem geringen Komplikationsrisiko assoziiert. Einen besonderen Benefit stellt das Netzsystem vor allem für Patientinnen mit geringervolumigen Defekten dar. Bei diesen Patientinnen ist der Einsatz großer Netze grundsätzlich mit einem relativ hohen Anteil an Fremdmaterial verbunden und daher eventuell überdimensioniert. Traditionelle Eingriffe wie eine Kollorrhaphie sind jedoch mit einem höheren Rezidivrisiko be-

haftet. Andererseits besteht aber aufgrund der Symptomatik und des Leidensdrucks durchaus Handlungsbedarf. Prosima® schließt diese therapeutische Lücke, indem es eine komplikationsarme und dauerhafte Alternative darstellt.

■ Das Prosima®-Konzept

Mit dem Prosima®-System können Beckenbodendefekte in standardisierter Vorgehensweise und aufgrund seiner geringen Größe in einem minimal-invasiven Eingriff anatomiegerecht behoben werden. Das Netz wird über den vaginalen Zugang eingebracht und kann je nach Lokalisation des Defektes anterior, posterior oder kombiniert eingesetzt werden.

Von allen verfügbaren aktuellen Beckenboden-Rekonstruktionssystemen ist Prosima® das einzige Netz, das eine tatsächlich vollständig spannungsfreie Korrektur bietet. Ermöglicht wird diese wirklich spannungsfreie Rekonstruktion durch das innovative vaginale Stützpressar Vaginal Support Device (VSD), das nach der Platzierung des Netzes in die Scheide eingebracht und während 3–4 Wochen getragen wird (siehe nächster Abschnitt).

Dadurch wird auf natürliche Weise eine Netzfixierung erreicht, ohne dass auf Dauer unnötiges Fremdmaterial wie nicht-resorbierbare Verankerungen, Nahtmaterialien oder Netzbestandteile in Bändern oder Muskeln zurückbleiben, die mit Dyspareunie und chronischen Schmerzen in Verbindung ge-



Abbildung 1: Das Prosima®-System zur Rekonstruktion von Beckenbodendefekten: Netz, vaginales Stützpressar Vaginal Support Device (VSD) mit Ballon, anteriorer und posteriorer Insert zur Applikation der Netzarmer.

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von publimed Medizin und Medien GmbH aus GYNÄKOLOGIE aktuell, ein Supplementum zum FRAUENARZT, 52. Jahrgang, November 2011.

Das Supplement wurde erstellt mit freundlicher Unterstützung von Johnson & Johnson Medical GmbH, Ethicon Women's Health & Urology, 21244 Norderstedt. Der redaktionelle Inhalt dieses Supplements gibt die Meinung der Autoren wieder. Johnson & Johnson Medical GmbH, Ethicon Women's Health & Urology ist dafür nicht verantwortlich.

bracht werden können. Selbst eine Schrumpfung des Netzmaterials wäre unproblematisch, da das Netz nicht verankert ist und sich somit keine Spannung aufbauen kann.

In einer Studie wurde das Proxima®-Netz in einem Tiermodell implantiert, um die Ausreißkraft des Netzes im Verlauf der Gewebepneumation zu untersuchen. Dabei zeigte sich, dass die Widerstandskraft innerhalb der ersten 21 Tage nach der Implantation rasch anstieg und danach konstant blieb (Abb. 2). Nach 3 Wochen überstieg die Widerstandskraft deutlich die Schwelle der Belastung, die bei Husten, Pressen und anderen Anstrengungen beobachtet wird [2]. Somit stabilisiert das VSD das Vaginalgewebe während der kritischen Wundheilungsphase, bis das Netz vollständig in das umliegende Gewebe eingewachsen ist. Danach wird das VSD entfernt und das Ergebnis ist eine effiziente Beckenbodenrekonstruktion, welche jeglichen körperlichen Belastungen standhält.

■ Die Bedeutung einer spannungsfreien Rekonstruktion

Das spannungsfreie Einbringen des Netzes wurde von den Teilnehmern des Konsensus-Meetings als ein relevanter Vorteil für die betroffenen Patientinnen erachtet. Denn eine dauerhafte Fixierung in Bändern und Muskeln wird mit chronischen Schmerzen im Becken und mit Dyspareunie in Verbindung gebracht. Zusätzlich kann eine Fixierung des Netzes auch zu übermäßiger Spannung führen, die durch eine mögliche Netzschrumpfung sogar noch verstärkt werden kann. Kurz- und/oder langfristige Schmerzen und Dyspareunie können dann die Folge sein. Diese beiden Komplikationen sind in der Regel sehr schwierig zu behandeln und können die Lebensqualität der betroffenen Frauen erheblich beeinträchtigen.

■ Datenlage

Wissenschaftliche Studiendaten sowie praktische Erfahrungen im klinischen Einsatz des Proxima®-Systems belegen den dauerhaften therapeutischen Erfolg und das exzellente Sicherheitsprofil. Die 1-Jahres-Daten einer prospektiven, multi-zentrischen Kohortenstudie bei 136 Patientinnen bestätigen, dass das Proxima®-System im klinischen Alltag mit einer hohen Erfolgsrate verbunden ist. Die Studie wurde an Patientinnen mit symptomatischem Prolaps POP-Q Stage II und III nach ICS durchgeführt. Bei diesen Patientinnen befand sich der tiefste Punkt bis zu +3 cm und mehr unterhalb des Hymenalsaums.

Ein Jahr nach der Implantation des Proxima®-Netzes hatten 80,5 % der Frauen, die das VSD ≥ 21 Tage trugen, POP-Q-Stadium 0–I erreicht [3]. Der anatomische Erfolg und die apikale Unterstützung hielten über 2 Jahre an: Bei 85 % bzw. 84 % der Patientinnen lag eine Differenz von ≤ 2 cm nach 1 bzw. 2 Jahren vor. Bei 92,7 % bzw. 91,8 % war nach 1 bzw. 2 Jahren kein Absinken unterhalb des Hymenalsaums festzustellen, was auf einen nachhaltigen anatomischen Erfolg hinweist.

Außerdem hatten sich Symptomatik, Lebensqualität und Sexualfunktion signifikant ($p < 0,05$) verbessert. 70 % der Patientinnen, die vor dem Eingriff über Dyspareunie berichtet

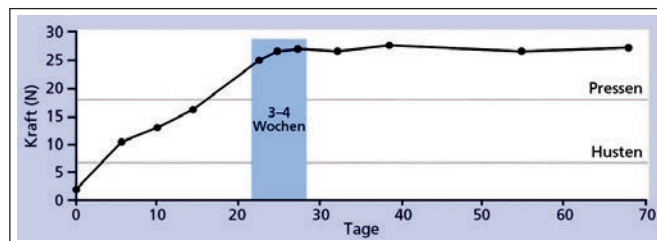


Abbildung 2: Verhältnis zwischen Ausreißkraft und Zeit für die Gewebepneumation. Die mechanische Widerstandskraft durch Einheilung nach Implantation des Proxima®-Netzes stieg innerhalb der ersten 21 Tage nach der Implantation rasch an und blieb danach konstant (tierexperimentelle Untersuchung, Ausreißkraft aus dem Narbengewebe in Newton).

hatten, waren 2 Jahre nach der Proxima®-Implantation beschwerdefrei. Neun Frauen, die vor dem Eingriff nicht sexuell aktiv waren, nahmen ihr Sexualleben ohne *De-novo*-Dyspareunie wieder auf. Das bedeutet, dass sich auch eine vorbestehende Dyspareunie durch den Einsatz von Proxima® verbessern kann, sodass die Patientinnen nach der Prozedur wieder ein aktives Sexualleben aufnehmen können.

Die in der klinischen Studie nachgewiesenen hohen Erfolgsraten von Proxima® decken sich auch mit den persönlichen Erfahrungen des Expertengremiums.

■ Indikationen

Mit Proxima® kann ein breites Spektrum von Beckenbodendefekten behoben werden. Wie bei allen Maßnahmen zur operativen Deszensusbehandlung sollte die Indikation sorgfältig gestellt werden. Zusätzlich sollte darauf geachtet werden, die am wenigsten invasive Operationsmethode anzuwenden und so wenig Fremdmaterial wie möglich einzusetzen, um die bestmöglichen Resultate zu erzielen. Das Proxima®-Verfahren bietet nun die Möglichkeit, auch geringervolumige Defekte mit einem Netz behandeln zu können. Hierbei handelt es sich um Defekte, für die ein großes Netzsystem zu viel Fremdmaterial beinhaltet und die üblicherweise mit klassischen Beckenbodenoperationen behandelt werden, obschon es innerhalb kurzer Zeit zu einem Rezidiv kommen kann. Insgesamt ergänzen sich die beiden Beckenboden-Rekonstruktionssysteme Proxima® und Prolift® + M und ermöglichen dem behandelnden Arzt eine patientenorientierte, individualisierte Behandlung. Die Indikationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Ausschlaggebend für den differenzialtherapeutischen Einsatz von Proxima® bzw. Prolift® + M sind eine genaue Diagnose und sorgfältige Indikationsstellung. Wichtigste Kriterien sind das Volumen des prolabierten Gewebes und der individuelle Leidensdruck der betroffenen Patientin. Ein geringervolumiger Defekt spricht eher für den Einsatz von Proxima®, während ein sehr großvolumiger Defekt eine klassische Indikation für ein Prolift®-gestütztes Verfahren darstellt.

Auch laterale Defekte können mit Proxima® abgedeckt werden, da das Netz breit genug ist und von Beckenwand zu Beckenwand reicht. Das Proxima®-System bietet einen guten apikalen Support, da die Netzarne anterior und superior in Richtung Spina ischiadica geführt werden. Die apikale Unterstützung wird dadurch erreicht, dass die anterioren Netzarne

Tabelle 1: Differenzierte Indikationsstellung für netzgestützte Verfahren. Mit den Beckenbodenrekonstruktionssystemen Prosima® und Prolift® + M kann ein breites Indikationsspektrum von Beckenbodendefekten abgedeckt werden.

Indikation	Proxima®	Prolift® + M
Anteriores Kompartiment		
Bei hohem Rezidivrisiko im Primärfall	+	(+)
Medialer Fasziendefekt	+	(+)
Lateraler Fasziendefekt	(+)	+
Kombinierter Defekt II–II°	+	+
Kombinierter Defekt IV°*	klein-volumig (+)	groß-volumig ++
Kombination mit apikalem Defekt*	+	++
Überwiegend Lateraldefekt	(+)	+
Überwiegend medialer Defekt	+	(+)
Posteriore Kompartiment		
Primäre Rektozele**	–	–
Rezidiv-Rektozele	+	+
Enterorektozele Primärfall**	+	(+)
Enterorektozele Rezidiv	+	(+)
Isolierte Enterozele***	+	(+)
Besonderheiten anterior bzw. posterior		
Kurze Scheide	+	(+)
Enger Introitus	+	–
Aktives Sexualleben	+	+
Adipositas	(+)	+
Defektgröße	klein-volumig	groß-volumig
Lagerungsprobleme durch Bewegungseinschränkungen im Becken	++	(+)
* Zusatzeingriff gelegentlich sinnvoll		
** Im Primärfall Prosima® analog der Leitlinie, Prolift® + M bei hohem Rezidivrisiko		
*** Alternativ zu konventionellen OP-Verfahren		

hoch an den Obturator-internus-Muskeln haften, die posterioren Netzarne an den sakrospinalen Ligamenten. Durch diese Art der Netzplatzierung wird eine direkte Unterstützung gewährleistet. Zusätzlich kommt es durch die breite Netzfläche zu einer indirekten Unterstützung der oberen Vagina.

Das Prosima®-System eignet sich insbesondere bei sexuell aktiven Patientinnen sehr gut, da keine permanente Fixierung erforderlich ist und die Vagina somit sehr mobil bleibt. Weiterhin eignet sich das Prosima®-System sehr gut bei einer kurzen Scheide, einem engen Introitus und bei Patientinnen mit Lagerungsproblemen durch Bewegungseinschränkungen im Becken. Prosima® kann zudem bei Patientinnen mit sehr atrophischer Scheide eingesetzt werden. Bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko kann Prosima® im Einzelfall auch in der Primärsituation angewendet werden.

■ Wann ist Vorsicht geboten?

Vaginale Ulzerationen sollten vor Implantation von Prosima® behandelt oder bei der Prosima®-Operation exzidiert werden. Bei einer dauerhaften Kortikosteroidtherapie sowie bei Outletproblemen ist Zurückhaltung geboten. Stuhlschmierungen, anale Inkontinenz und Intussuszeption sollten zunächst einer koloprok-

tologischen Abklärung unterzogen werden. Bei Patientinnen, bei denen ein Netzeingriff indiziert ist, die aber Antikoagulanzen einnehmen müssen, eignet sich Prosima® aufgrund der Möglichkeit einer minimal-invasiven Implantation besser als andere Netze.

■ Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Erkrankungen wie unbehandelte vaginale Infektionen, Strahlentherapie oder geplante Chemotherapie sowie Kinderwunsch bei Frauen im gebärfähigen Alter.

■ Aufklärung der Patientinnen

Im Rahmen der präoperativen Aufklärung sollten die Frauen vor allem über die Funktion und die Vorteile des VSD informiert werden. In diesem Zusammenhang sollte ihnen erklärt werden, dass das Tragen des VSD ein Teil der Therapie ist. Es ist für einen optimalen Therapieerfolg notwendig. Je besser die Patientin aufgeklärt ist, desto eher ist sie bereit, das VSD oder damit assoziierte Beschwerden zu akzeptieren.

■ Antibiose und Östrogenisierung

Nach den Konsensusempfehlungen sollte präoperativ eine Antibiotikaprophylaxe mittels Single-Shot erfolgen. Postoperativ können zwei zusätzliche Antibiotikagaben in Erwägung gezogen werden. Bei vaginaler Atrophie wird vor dem Eingriff eine lokale Östrogenisierung für etwa 4–6 Wochen empfohlen.

■ Hysterektomie

Die Implantation des Prosima®-Netzes erfordert keine Hysterektomie. Diese bedarf einer eigenen Indikation.

Gerade bei unerfahrenen Operateuren erhöht eine Hysterektomie das Risiko von Netzerosionen, vor allem bei räumlicher Nähe der beiden Inzisionen.

■ Intraoperatives Vorgehen

Aufgrund der geringen Größe des Prosima®-Netzes kann der Eingriff minimal-invasiv unter Lokal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.

Aquadisektion und Inzisionen

Die Aquadisektion des vesiko- oder rektovaginalen Raums kann die Präparation erleichtern, wird aber von den Experten nicht als Voraussetzung für den Eingriff angesehen. Sie kann durch eine direkte Injektion von 30–100 ml paravesikal und pararektal vorgenommen werden. In Bezug auf die Inzisionen sind T-förmige Schnittführungen zu vermeiden. Die Schnitte sollten entweder horizontal oder vertikal geführt und möglichst kurz gehalten werden. Von der Tiefe her sollten sie die gesamte Scheidenhaut durchtrennen. Scheidenhautresektionen sind zu vermeiden.

■ Präparation, Positionierung und Fixierungsnähte

Der Zugang erfolgt ausschließlich intravaginal, wodurch Schmerzen reduziert werden. Bei der Präparation sollte da-

rauf geachtet werden, die bilateralen Beckenwandstrukturen intakt zu lassen und die paravesikalen Räume nicht zu eröffnen. Die Präparation endet an der lateralen Faszienstruktur. Die Gewebetunnel für die Netzarne sollen möglichst schmal präpariert werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Inserter nur der Applikation der Netzarne dienen und nicht der Präparation der Kanäle. Sobald der Gewebetunnel fertig präpariert ist, wird das Netz eingebracht.

Bei der Rekonstruktion des anterioren Kompartiments liegt das Netz flach in der vesikovaginalen Ebene. Die Netzarne verlaufen in Gewebetunneln, die anterior und superior in Richtung Spina ischiadica geführt werden und so über dem Arcus tendineus zu liegen kommen und die Fascia parietalis des Musculus obturatorius internus berühren. Auch werden bilaterale Nähte neben dem Blasenhalshals an der Vaginalfaszie und eine apikale Naht empfohlen. Dadurch soll verhindert werden, dass das Netz ungewollt disloziert. Bei der Rekonstruktion des posterioren Kompartiments liegt das Netz-implantat oberhalb der rektovaginalen Ebene; die Netzarne werden über dem jeweiligen Ligamentum sakrospinale platziert. Eine apikale Naht ist obligat. Für die Fixierungsnähte sollte resorbierbares Material, z. B. Vicryl oder PDS, verwendet werden.

Nach posteriorer Reparatur ist eine digitale rektale Untersuchung obligat. Das Material und die Technik für den Verschluss der Kolpotomie liegen im Ermessen des Operateurs.

Geweberaffung

Falls notwendig, kann eine kleine Geweberaffung erfolgen. Diese Raffung entspricht nicht der klassischen vorderen bzw. hinteren Kolporrhaphie und beeinflusst nach dem bisherigen Kenntnisstand das Operationsergebnis nicht. Bei größeren Defektvolumina kann eine solche Raffung das operative Vorgehen erleichtern, da das prolabierte Volumen dadurch verkleinert wird. Somit wird der Druck auf das Netz verringert und eine bessere Übersicht über das Operationsfeld ermöglicht. Zusätzlich bietet die Geweberaffung eine größere Sicherheit, da sich mehr Gewebe zwischen Netz und Hohlorganen befindet.

■ Vaginal Support Device (VSD)

Nachdem das Prosima®-Netz platziert und die Inzisionen verschlossen wurden, wird das VSD mit einem integrierten, aufblasbaren Ballon in die Vagina eingeführt. Das VSD wird allgemein von den Patientinnen gut toleriert; Nahtprobleme und Beschwerden sind selten. Es ist wichtig, das VSD an die Größe der Scheide zu adaptieren. Im Zweifelsfall sollte eine kleinere Größe verwendet werden. Die Größe des VSD korreliert nicht mit dem Behandlungserfolg. Zusätzlich muss das VSD in den oberen zwei Dritteln der Vagina, 1 cm oberhalb des Hymenalsaumes, platziert und mit zwei spannungsfreien Nähten fixiert werden. Potenzielle Beschwerden können so minimiert werden. Dabei sollte nicht-resorbierbares Nahtmaterial benutzt werden. Das VSD muss mindestens 21 Tage getragen werden (Abb. 2), um optimale Ergebnisse zu erzielen. Sollte das VSD während dieser Zeit verrutschen, kann es wieder eingenäht werden. Es ist als Bestandteil der Therapie anzusehen.

■ Ballon

Das Füllvolumen des Ballons ist an das Vaginalvolumen anzupassen. Um ein Prolabieren des Ballons vor die Vulva zu vermeiden, sollte er nicht zu prall gefüllt werden. Es reichen in der Regel 30–50 ml. Der Ballon ersetzt die postoperative Tamponade und wird 24 Stunden nach dem Eingriff zusammen mit dem Dauerkatheter entfernt. Ein leichter Gegendruck auf das VSD erleichtert die Entfernung des Ballons. Studienergebnissen zufolge bereitet das Entfernen des Ballons der Patientin weniger Schmerzen als das Entfernen einer Tamponade. Nach der ersten Spontanmiktions ist eine Restharnmessung obligat.

■ Postoperatives Management

Nach Entfernung des VSD kann eine lokale Östrogenisierung durchgeführt werden. Mobilisierung, Schonfrist, Schmerztherapie und die postoperativen Verlaufskontrollen erfolgen wie nach dem Einsetzen anderer Netzsysteme. In den ersten 4 Wochen wird körperliche Schonung empfohlen, danach können alltägliche Aktivitäten wieder aufgenommen werden. Während der ersten 6 Wochen postoperativ sollte keine Kohabitation erfolgen. Eine Schmerztherapie ist meistens nicht erforderlich. Postoperative Verlaufskontrollen durch den Operateur werden bei VSD-Entfernung nach 21–28 Tagen sowie nach 3 Monaten empfohlen. Weitere gynäkologische Kontrollen durch den betreuenden Frauenarzt werden in jährlichen Abständen für sinnvoll erachtet.

■ Komplikationen

Wegen des minimal-invasiven Eingriffs und des nur geringen im Körper zurückbleibenden Fremdkörperanteils ist das Prosima®-Verfahren sehr komplikationsarm. Falls Komplikationen auftreten, sollten sie analog der Komplikationsklassifikation, die auf dem Kongress von ICS/IUGA in Toronto in 2010 vorgestellt wurde, erfasst werden.

Schmerzen/Dyspareunie

Die Prosima®-Prozedur ist nur mit sehr geringen Schmerzen assoziiert, denn bei der minimal-invasiven Präparation werden keine großen Strukturen wie Muskeln und Ligamente verletzt. Durch die fixationslose Implantation des Netzes wird eine spannungsfreie Positionierung gewährleistet. Chronische Schmerzen im Becken und Dyspareunie als Folge einer dauerhaften Fixierung in Bändern und Muskeln sind daher mit Prosima® nicht zu befürchten.

Expositionen

Vaginale Expositionen können vorkommen und verschiedene Ursachen haben. Sie sind jedoch nicht als spezifische Komplikation des Verfahrens zu bewerten. Sie können bei jeder Art von Gewebersatz mit Netz vorkommen. Die Exposition ist bedingt durch die Art der Präparation, die falten- und spannungsfreie Einlage des Gewebes. Das Netz muss unter der Faszie platziert werden. Die Kolpotomiewunden müssen so klein wie möglich bleiben, kein Trimmen der Scheidenwände. Eine T-Inzision der Scheide erhöht die Expositionsrate erheblich. Glücklicherweise sind die meisten Expositio-

nen klein – unter 5 mm. Sie sind deshalb gut konservativ und nur in wenigen Fällen operativ zu behandeln. Größere Expositionen zwischen 5 und 20 mm sollten nach Abklingen der Entzündung operativ saniert werden und sind in unseren Augen keine ernsthafte Komplikation. Eine Netzexposition in Harnblase und Rektum ist sehr selten, tritt meist kürzere Zeit nach dem Eingriff auf und kann am wahrscheinlichsten durch OP-technische Fehler erklärt werden.

Rezidiv-Deszensus und Prolaps nach Prosima®-OP

Nach der bisherigen Datenlage zeichnet sich das Prosima®-Verfahren durch eine niedrige Rezidivrate aus. Sollte dennoch ein Rezidiv auftreten, ist eine genaue Abklärung der Ursache notwendig, um die weiteren Therapieschritte zu bestimmen. Gründe für ein Rezidiv können falsche Indikationsstellung, fehlerhafte OP-Technik oder postoperatives Fehlverhalten der Patientin sein. Zu bedenken ist allerdings auch, dass eine Senkung im unbehandelten Kompartiment kein echtes Rezidiv darstellt.

■ Arbeitsgruppe

Dr. Wilhelm Adelhardt, Saarbrücken; Dr. Ralf Bentler, Kassel; Dr. Kurt Lobodasch, Chemnitz; Dr. Cornelia Müller, Brandenburg a. d. Havel; Prof. Dr. George Ralph, Leoben; Prof. Dr. Christl Reisenauer, Tübingen; Prof. Dr. Dirk Watermann, Freiburg.

Federführende Autoren: Dr. W. Adelhardt, Saarbrücken, und Dr. K. Lobodasch, Chemnitz.

Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). Descensus genitalis der Frau – Diagnostik und Therapie. AWMF 015/006, August 2010; http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/1-3-2-descensus-2010.pdf.
2. Boukerrou M, Rubod C, Dedet B, et al. Tissue resistance of the tension-free procedure: what about healing? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008; 19: 397-400.
3. Zyczynski HM, Carey MP, Smith AR, et al.; Prosima Study Investigators. One-year clinical outcomes after prolapse surgery with nonanchored mesh and vaginal support device. Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 587.e1-8.

Weitere Informationen:

Johnson & Johnson AG

CH-8957 Spreitenbach, Rotzenbühlstrasse 55

Tel. +41 (0) 56 417 32 64, Fax: +41 (0) 56 417 35 75

E-Mail: gynecare@its.jnj.com



1. Seminar Interdisziplinäre Endokrinologie “Meet the Experts unter Palmen” Madeira – Hotel Calheta Beach 10.–17. November 2012

Wissenschaftliche Leitung

Franz Fischl
Claudia Fischl-Lubinger

Referenten

Martin Birkhäuser (Basel)
Emanuel Christ (Bern)
Christian Dadak (Wien)
Franz Fischl (Wien)
Claudia Fischl-Lubinger (Wien)

Katharina Laubner (Freiburg)
Heinrich Resch (Wien)
Winfried Rossmanith (Baden-Baden)
Katharina Schiessl (Zürich)

Organisation

CE-Management, Yasmin B. Haunold
1180 Wien, Scheibenbergstraße 39, Top 2
Tel.: 0043/699/10 430 038 • Fax: 0043/1/47 84 559
e-mail: office@ce-management.com • www.ce-management.com

Für Sie gelesen

■ Time to Rethink: An Evidence-Based Response from Pelvic Surgeons to the FDA Safety Communication: „UPDATE on Serious Complications Associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse“

Murphy M, et al. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 5–9.

Einleitung

Im Juli 2011 veröffentlichte die FDA eine „Safety Communication“ betitelt „UPDATE on Serious Complications associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse“. Das erklärte Ziel dieser Mitteilung ist es, Leistungserbringer und Patienten darüber zu informieren, dass ernsthafte Komplikationen im Zusammenhang mit der Platzierung von Netzen nicht selten sind und dass es nicht klar ist, ob diese Netzrekonstruktionen wirksamer sind als konventionelle Eingriffe ohne Netz.

Die Kommentare zur Wirksamkeit basieren auf einem von der FDA durchgeführten systematischen Review einschlägiger wissenschaftlicher Beiträge, welche zwischen 1996 und 2011 publiziert wurden.

Dieser Artikel wurde als Reaktion auf das „FDA Safety Communication UPDATE“ verfasst. Obwohl die Autoren dem FDA UPDATE in vielen Punkten zustimmen, sind sie hinsichtlich mancher Schlussfolgerungen anderer Meinung und haben Bedenken bezüglich der Botschaft an die Patienten und die medizinische Fachwelt. Das Manuskript wurde von mehr als 600 Mitgliedern des Pelvic Surgeons Network unterstützt.

„Purpose“

Im UPDATE schreibt die FDA: „*The FDA is issuing this update to inform you that serious complications associated with surgical mesh for transvaginal repair of POP are not rare.*“ In einer 3-Jahres-Periode wurden ca. 225.000 Fälle operiert, in welchen es bei 1503 Fällen zu Komplikationen kam, was einer Komplikationsrate von 0,67 % entspricht. Natürlich werden viele „Trans Vaginal Mesh“- (TVM-) Komplikationen der MAUDE-Database nicht gemeldet und das Komplikationsrisiko von TVM ist sicherlich höher als 0,67 %.

Das UPDATE impliziert allerdings, dass das Komplikationsrisiko bei TVM höher ist als bei einer Operation mit Eigenewebe. Operateure wissen aber, dass bei solchen Methoden das Risiko nicht < 1 % liegt. Aufgrund fehlender FDA-Meldesysteme kann hier kein Vergleich gezogen werden und daher fehlt für die FDA-Behauptung, TVM „*may expose patients to greater risk*“ als bei traditionellen Methoden, die statistische Unterstützung.

„Summary of problem and scope“

Die Analyse der Autoren hinsichtlich der randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) und anderer großer beschreibender Studien führt zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen als jene der FDA, was speziell 4 Schlussfolgerungen betrifft.

„*Mesh used in transvaginal POP repair introduces risks not present in traditional non-mesh surgery for POP repair.*“

Aufgelistet werden folgende Komplikationen für TVM: Netzerosionen, Schmerzen, Infektionen, Blutungen, Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs, Organperforationen und urologische Probleme. Diese Risiken bestehen bei TVM-Operationen, und Patientinnen, die sich einer solchen Operation unterziehen, sollten über diese informiert sein. Allerdings sollten sie auch wissen, dass diese Komplikationen mit Ausnahme der Netzerosion genauso bei traditionellen Methoden auftreten. Das Statement impliziert multiple Risiken von TVM, welche bei herkömmlichen Methoden nicht bestehen. Das stimmt nicht und ist irreführend.

„*Mesh placed abdominally for POP repair appears to result in lower rates of mesh complications compared to transvaginal POP surgery with mesh.*“

Die abdominale Sakrokolpopexie (ASC) ist fraglos eine exzellente Möglichkeit zur Behandlung der Beckenbodensenkung. Allerdings konnte in der einzigen vergleichenden Studie von ASC und TVM kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erosionsraten gezeigt werden [1]. In einem umfassenden Review zu ASC wurde eine Erosionsrate von 3,4 % angeführt [2], während bei einem ähnlichen Review von TVM eine Rate von 10,3 % angegeben wurde [3]. In einem TVM-Review lagen die Raten zwischen 0,0 % und 29,7 % [4]. Da hier bei ähnlichen Patientenpopulationen dieselben Applikationssysteme und Netzmaterialien verwendet wurden, liegt der Schluss nahe, dass die Variabilität der Erosion eine Funktion der Operationstechnik und nicht des Netzes selber ist.

Das Komplikationsrisiko, welches die Bauchwand (z. B. Narbenhernien) und den Dünndarm betrifft, ist bei der ASC sicherlich höher, da bei TVM nicht in die Peritonealhöhle eingedrungen wird. Eine sekundäre Analyse einer großen RCT zu ASC [5] kam zum Ergebnis, dass 1 von 20 Frauen signifikante gastrointestinale Morbidität nach ASC hatte. Während „Komplikationen“ bei TVM vielleicht häufiger auftreten, sind diese bei ASC möglicherweise schwerwiegender.

Das UPDATE behauptet, dass mit TVM keine besseren symptomatischen (subjektiven) Ergebnisse erzielt werden als bei traditionellen Methoden ohne Netz. Diese Behauptung wird scheinbar willkürlich auf Basis fehlender Meldesysteme für die anderen Prozeduren aufgestellt.

„*There is no evidence that transvaginal repair to support the top of the vagina (apical repair) or the back wall of the vagina (posterior repair) with mesh provides any added benefit compared to traditional surgery without mesh.*“

Die Autoren stimmen zu, dass es einen relativen Mangel an vergleichbaren Daten im Bezug auf die apikale und posteriore Unterstützung mit TVM gibt, sind aber der Meinung, dass dieses Thema viel komplexer ist, als die obige Aussage dies impliziert. Aus den 8 RCTs zu TVM- versus Non-Mesh-Eingriffen waren nur 3 dazu konzipiert, den Apex als Outcome zu untersuchen. Alle 3 RCTs konnten keinen Unterschied in der Unterstützung des Apex zeigen, allerdings fehlte die statistische Signifikanz, um dies zu bestätigen. Das apikale Rezidiv ist kein nützlicher Parameter, um anatomischen Erfolg zwischen verschiedenen Eingriffen zu messen. Bezüglich des posterioren Kompartiments stimmen die Autoren auch hier

zu, dass es weniger Daten gibt als beim anterioren Kompartiment. Von den oben erwähnten 8 RCTs haben nur 3 das posteriore Kompartiment als Outcome miteinbezogen. Im Gegensatz zum obigen Statement der FDA zeigte eine dieser 3 Studien [4] die Überlegenheit von Mesh- versus Non-Mesh-Rekonstruktionen im posterioren Kompartiment nach 1 Jahr ($p = 0,003$).

„While transvaginal surgical repair to correct weakened tissue between the bladder and vagina (anterior repair) with mesh augmentation may provide an anatomic benefit compared to traditional POP repair without mesh, this anatomic benefit may not result in better symptomatic results.“

In der Studie von Altman et al. [6] zeigte der primäre Outcome einer Kombination von anatomischen und symptomatischen Ergebnissen in beiden Fällen die Überlegenheit von TVM. Die Autoren stimmen mit dem UPDATE dahingehend überein, dass *„mesh augmentation may provide an anatomic benefit compared to traditional POP repair without mesh“*, finden allerdings die Bemerkung *„this anatomic benefit may not result in better symptomatic results“* höchst fragwürdig. Nach den vorliegenden Daten sollte man dies eher mit *„this anatomical benefit may result in better symptomatic results“* ausdrücken.

Erosionen

Das Risiko einer Netzerosion ist bei TVM möglicherweise größer, aber in 2 großen Multicenter-Studien sind die Ergebnisse bei transvaginalem ([6]; TVM: 3,2 % aufgrund einer Erosion erneut operativ behandelt) und transabdominalem ([7]; ASC-Erosionsrate: 4,3 %) Zugang ähnlich. Die operative Erfahrung und die chirurgische Technik spielen für das Erosionsrisiko eine maßgebliche Rolle.

Netzschumpfung und Dyspareunie

Das UPDATE erwähnt die Netzkontraktion („Shrinkage“) als ein vorher unidentifiziertes Risiko von TVM. In Studien, welche die prä- und postoperative Vaginallänge erhoben [4, 6, 8], zeigte sich bei keiner ein Unterschied in der Änderung der Vaginallänge nach der Operation zwischen den Mesh- und Non-Mesh-Studienarmen. Sollte es tatsächlich Shrinkage bei TVM geben, beeinflusst dies die Vaginallänge nicht mehr als das Trimmen der Scheidenhaut während einer standardmäßigen Kolporrhaphie. Hinsichtlich der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr untersuchten 7 der 8 RCTs die sexuelle Funktion. In einer Studie war der Dyspareunie-Wert im Non-Mesh-Arm nach 2 Jahren signifikant schlechter. Die anderen Studien zeigten keinen Unterschied bezüglich der sexuellen Funktion zwischen TVM und den traditionellen Methoden [4, 6, 8].

Empfehlungen der FDA an die Leistungserbringer im Gesundheitswesen

Die Autoren stimmen der Mehrheit der weiterhin gültigen Empfehlungen der Notifikation aus 2008 zu und unterstützen diese. Auf Basis ihres Literaturreviews sehen sie die Empfehlungen hinsichtlich der Dauerhaftigkeit und des Erosionsrisikos der Netze allerdings unabhängig vom Zugang des Eingriffs (transvaginal oder transabdominal) oder der Inkontinenzbehandlung. Die Mahnung (*„Inform the patients about the potential for serious complications and their effect on quality of life, including pain during sexual intercourse...“*) trifft auch auf konventionelle Eingriffe ohne Netz zu.

Vielen der Empfehlungen des UPDATE 2011 wird zugestimmt, allerdings werden auch 2 davon infrage gestellt. Die erste der neuen Empfehlungen ist irreführend:

„Recognize that in most cases, POP can be treated successfully without mesh thus avoiding the risk of mesh-related complications.“

Die Validität dieser Empfehlung hängt davon ab, wie „most cases“ definiert wird, da Studien zeigen, dass traditionelle Eingriffe auch hohe Rezidivraten aufweisen können [9]. Die Autoren stimmen zu, dass eine Senkung in vielen Fällen auch ohne Netz erfolgreich behandelt werden kann, aber nicht zwangsläufig in den meisten Fällen. Ein Statement, welches auf die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Operationserfolges bei der Verwendung von Netzen z. B. bei einem Rezidiv hinweist, würde eine gewisse Ausgewogenheit in die Kommunikation der FDA bringen.

Eine Kommentierung ist notwendig zu einer weiteren neuen Empfehlung:

„Ensure that the patient understands the postoperative risks and complications of mesh surgery as well as limited long-term outcomes data.“

Die Autoren stimmen diesem Statement zu, würden aber hinzufügen, dass es hinsichtlich aller Methoden der Prolaps-Behandlung nur limitierte Langzeitdaten gibt. Hinzuzufügen wäre, dass die wenigen Langzeitdaten hinsichtlich einer Behandlung ohne Netz auf eine relativ hohe Rezidivrate hinweisen.

Schlussfolgerung

Der fundamentale Mangel der FDA-Analyse liegt darin, dass diese auf dem Nachweis der Überlegenheit von Netzeinlagen bei allen Patientinnen basiert. Niemand suggeriert, dass Netze bei allen Patientinnen eingesetzt werden sollen. Es gibt allerdings Umstände, in denen der Operateur dahingehend entscheidet, dass die Verwendung von Eigengewebe mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden ist und die potenziellen Vorteile der Verwendung einer Netzeinlage deren Risiken überwiegen.

Der Beweggrund dieser Stellungnahme ist es aufzuzeigen, dass TVM eine wichtige Methode im operativen Handwerkzeug ist und in manchen Fällen die beste Option darstellen kann.

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

Literatur:

1. Maher CF, Feiner B, DeCuyper EM, et al. Laparoscopic sacral colpopexy versus total vaginal mesh for vaginal vault prolapse: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 360.e1–7.
2. Nygaard IE, McCreery R, Brubaker L, et al. Abdominal sacrocolpopexy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 805–23.
3. Abed H, Rahn DD, Lowenstein L, et al. Incidence and management of graft erosion, wound granulation, and dyspareunia following vaginal prolapse repair with graft materials: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 789–98.
4. Withagen MI, Milani AL, den Boon J, et al. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 242–50.
5. Whitehead WE, Bradley CS, Brown MB, et al. Gastrointestinal complications following abdominal sacrocolpopexy for advanced pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 78.e1–7.
6. Altman D, Väyrinen T, Engh ME, et al. Anterior colporrhaphy versus transvaginal mesh for pelvic-organ prolapse. *N Engl J Med* 2011; 364: 1826–36.
7. Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, et al. Two-year outcomes after sacrocolpopexy with and without burch to prevent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 49–55.
8. Nieminen K, Hiltunen R, Takala T, et al. Outcomes after anterior vaginal wall repair with mesh: a randomized, controlled trial with a 3 year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 235.e1–8.
9. Clark AL, Gregory T, Smith VJ, et al. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1261–7.

Kombinationstherapie bei symptomatischer benigner Prostatahyperplasie

Umfassender Benefit dokumentiert

PARIS – Die benigne Prostata-Hyperplasie (BPH) hat das Image einer Alterserscheinung – mit weitreichenden Folgen. (Zu) Viele Männer finden sich mit Beschwerden und zunehmender Einschränkung der Lebensqualität ab, sie leiden ohne zu klagen – und gehen entweder gar nicht oder erst spät zum Arzt [1]. An einem Satelliten-Symposium anlässlich des 27th Annual EAU Congress diskutierten Experten den Status quo und die Perspektiven eines modernen BPH-Managements. Dieser Bericht über ein Satellitensymposium von GlaxoSmithKline AG wurde mit der Unterstützung der Firma realisiert.

In Europa leiden 24 Mio. Männer > 50 Jahre unter anfangs lästigen, später belastenden „lower urinary tract symptoms“ (LUTS) aufgrund einer BPH [2, 3]. Typischerweise warten die Betroffenen allerdings im Schnitt fast 2 Jahre, bis sie den Arzt konsultieren, erklärte **Professor Dr. Mark Emberton**, London.

Nur eine BPH – von wegen ...

Im chronisch progredienten Verlauf einer BPH kann es zu klinisch relevanten Problemen wie quälende Symptome, Blasenauslass-Obstruktion und Harnverhalt kommen [4]. Prof. Emberton erwähnte die folgenden klinischen Risikofaktoren für eine BPH-Progression [5, 6]:

- Vergrösserte Prostata ≥ 30 ml,
- PSA-Wert $\geq 1,5$ ng/ml,
- Alter ≥ 50 Jahre und
- Schweregrad der LUTS (erfasst mit dem International Prostate Symptom Score [IPSS]).

Ein Prostatavolumen von 30 ml und mehr liegt bei 3 von 4 Patienten mit symptomatischer BPH vor, wie die CanBas-Studie zeigte (Abb. 1). Zudem treten bei über einem Drittel aller BPH-Patienten vergrösserte Prostata und erhöhter PSA-Wert gleichzeitig auf, und das Risiko für

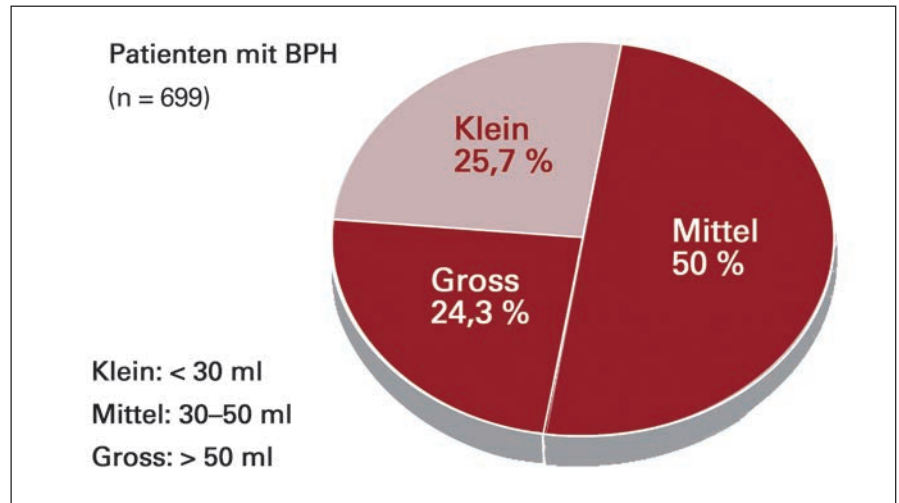


Abbildung 1: 3 von 4 BPH-Patienten mit vergrösserter Prostata ≥ 30 ml. Quelle: Nickel JC, et al. The Canadian Benign Prostatic Hyperplasia Audit Study (CanBas). Can Urol Assoc J 2008; 2: 367–73.

eine Progression ist noch stärker erhöht [7]. Als Folge davon verschlechtern sich die Symptome, es kommt zu immer deutlicheren negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität, es muss mit Komplikationen gerechnet werden und schliesslich kann eine chirurgische Intervention notwendig werden.

EAU-Guidelines empfehlen duale Therapie

In den EAU-Guidelines von 2012 [8] wird für das Management der BPH bei Patienten mit Progressionsrisiko eine duale Therapie mit 5-Alpha-Reduktasehemmer (5-ARI) plus Alpha-Blocker empfohlen.

Bei Duodart® handelt es sich um eine Fixkombination aus dem 5-ARI Dutasterid und dem Alphablocker Tamsulosin. Die CombAT-Studie (Combination of Avodart® and Tamsulosin) [9] bildete die Basis für die Zulassung der dualen BPH-Therapie mit Duodart®. In dieser Studie wurden über 4800 Patienten mit einem BPH-Progressionsrisiko eingeschlossen. Hinsichtlich der BPH-Symptome (erfasst mit dem IPSS) erwies sich die Kombination gegenüber den beiden Monotherapien nach spätestens 9 Monaten als signifikant über-

legen. Diese Überlegenheit zeigte sich sowohl bei den irritativen (blasenbezogenen) als auch bei den obstruktiven (prostatabezogenen) Symptomen [10]. Darüber hinaus wurde der primäre Endpunkt der Studie, das Risiko für einen akuten Harnverhalt und/oder eine chirurgische Intervention, gegenüber der Therapie mit dem Alphablocker Tamsulosin signifikant vermindert* [9]. Ebenso sank das Risiko für eine klinische Progression** unter der Kombination signifikant (vs. Monotherapien) und die Zeitspanne bis zu den ersten Anzeichen einer Symptomverschlechterung konnte gegenüber beiden Monotherapien signifikant verlängert werden [9].

Ausserdem überzeugte die Kombination durch eine signifikant überlegene Patientenzufriedenheit. Zwei Drittel der Patienten würden Duodart® als Therapie beibehalten [11]. Abschliessend erklärte Prof. Emberton, dass Duodart® im Allgemeinen gut vertragen wurde und die medikamentenbezogene Abbruchrate mit 6 % (vs. 4 % unter den Monotherapien) niedrig war [9].

Die Kombinationstherapie, z. B. mit Duodart®, empfiehlt sich demnach als Erstlinientherapie bei Männern mit ei-

* Relative Risikoreduktion 65,8 %, absolute Risikoreduktion 7,7 %: 4,2 % vs. 11,9 %.

** Definiert als Symptomverschlechterung von 4 oder mehr IPSS-Punkten, akuter Harnverhalt, BPH-bedingte Harninkontinenz, rezidivierende BPH-bedingte Harnwegsinfektionen oder Urosepsis, oder BPH-bedingte Niereninsuffizienz.

nem erhöhten BPH-Progressionsrisiko. Es sind dies Patienten mit mindestens moderaten Symptomen, einem Prostata-volumen von ≥ 30 –40 ml und mit einem PSA $\geq 1,5$ ng/ml [8, 12].

Autorin: Dr. Renate Weber

Literatur:

1. Naslund MJ, Gilsenan AW, Midkiff KD, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and prostate enlargement in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1437–45.
2. European Commission eurostat data-base – January 2011. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/data/database> [letzter Zugriff: 28.09.2011].
3. Hutchison A, Farmer R, Chapple C, et al. Characteristics of patients presenting with LUTS/BPH in six European countries. *Eur Urol* 2006; 50: 555–61; discussion 562.
4. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008; 20: S11–S18.
5. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al.; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosine, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–98.
6. Djavan B, Waldert M, Ghawidel C, et al. Benign prostatic hyperplasia and its impact on treatment. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 45–50.
7. Carballido J, Fourcade R, Pagliarulo A, et al. Can benign prostatic hyperplasia be identified in the primary care setting using only simple tests? Results of the Diagnosis IMprovement in PrimAry Care Trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 989–96.
8. Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, 2012.
9. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al.; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57: 123–31.
10. Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, et al. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data

from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU Int* 2011; 107: 1426–31.

11. Montorsi F, Henkel T, Geboers A, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1042–51.

12. Lower urinary tract symptoms: The management of lower urinary tract symptoms in men. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.

Weitere Informationen:



GlaxoSmithKline AG
Dr. Matthias Rinderknecht
Medical & Regulatory Advisor
CH-3053 Münchenbuchsee
E-Mail:
matthias.a.rinderknecht@gsk.com



Berufsverband
der österreichischen Urologen

EU * ACME



Veranstalter:

Fortbildungskommission der Österreichischen
Gesellschaft für Urologie und Andrologie

Wissenschaftliches Programm:

Priv.-Doz. Univ.-Lektor Dr. Mesut Remzi F.E.B.U.
LKH Korneuburg

Gesamtorganisation:

ghost.compan(y)
convention.group

Donauwörther Straße 12/1
2380 Perchtoldsdorf
T: +43 1 869 21 23 512
F: +43 1 869 21 23 510
office@conventiongroup.at
www.conventiongroup.at

Anmeldung und Information:
www.conventiongroup.at/uro

FORTBILDUNGSTAGUNG
der Österreichischen Gesellschaft für

UROLOGIE UND ANDROLOGIE

mit Jahreshauptversammlung der ÖGU

Themenschwerpunkt:
Geschlechtsspezifische Urologie



LINZ, REDOUTENSÄLE, 9.–10. NOVEMBER 2012

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Urologie und Urogynäkologie betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary und englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die

praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Breuer G. Therapie der IPP – Ist das Messer besser? J Urol Urogynäkol 2009; 16 (4): 10–3.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pacherneegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

Beispiele:

- Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
- Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweisfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich eine Einreichung per E-Mail erforderlich. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pacherneegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043(0)2231/61258-0
Fax 0043(0)2231/61258-10

Homepage: www.kup.at/urologie

Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie
und Sterilitätsbehandlung
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/urologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr

Bezug: Jahresabonnement Euro 36,- bei mind. 4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und Versandspesen), Einzelheft: Euro 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Journal für Urologie und Urogynäkologie

Herausgeber: Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl

Erscheinungsweise: 4 × jährlich

Abo-Bestellung unter: www.kup.at/abo

Preis: EUR 36,-

**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



Krause & Pachernegg
Verlag

**Achtung
AKTION**

**Abo e-Journal kostenlos „solange Vorrat reicht“:
www.kup.at/gratis-abo**



REDUZIERT AUF
DAS WESENTLICHE:
ERFOLG!

Gynecare 
TVT ABBREVO™

- **weniger Bandmaterial**
- **reduziertes Gewebetrauma**
- **gleicher Erfolg** wie Gynecare TVT™ Obturator System



Gynecare 
WOMEN'S HEALTH SOLUTIONS

Johnson & Johnson Medical
GYNECARE · Rotzenbuehlstrasse 55 · 8957 Spreitenbach · Schweiz
Telefon +41 (0) 56 417 33 33 · Fax +41 (0) 56 417 35 75 · www.womenhealth.ch