

# Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Pilotstudie zur Detektion der Dopamin-Plasma-konzentrationen im systematischen und kavernösen Blut gesunder Männer während verschiedener peniler Stadien**

A. J. Becker, S. Ückert, F. Scheller, M. A. Kuczyk, C. G. Stief

**Osteoporose bei hormonablativer Therapie beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom**

S. Kudlacek, T. Puntus

**Das Lokalrezidiv in der orthotopen Neoblase – 2 Kasuistiken und eine Literaturübersicht**

Z. Hamidov, M. Götz, E. Hauschild, S. Schneider, X. Krah

**Leitlinien Beckenschmerzsyndrom**

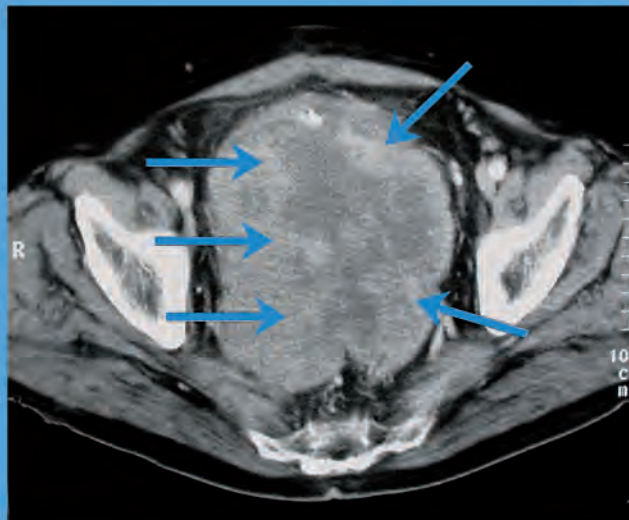
Z. Petrovic für den Arbeitskreis für Blasenfunktionsstörungen der ÖGU

RUBRIKEN

Pharma-News

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

**Aglandin**  
Tamsulosin  
ret. 0,4 mg Kapseln

**Androfin**  
Finasterid  
5 mg Filmtabletten



Ihr Patient muss nicht alt sein,  
um ein Prostatakarzinom zu bekommen.  
Aber er kann durchaus alt werden.



Effektive Therapie  
durch Studien belegt



Innovative Galenik  
mit nur 1 ml Flüssigkeit



Fast schmerzfreie Applikation  
und gute lokale Verträglichkeit

LEUPRORELIN  
**Trenantone**®

LHRHa 3 Monats-Depot

LEUPRORELIN  
**Sixantone**®

LHRHa 6-Monats-Depot

# Inhalt

## REVIEWARTIKEL

- Pilotstudie zur Detektion der Dopamin-Plasmakonzentrationen im systematischen und kavernösen Blut gesunder Männer während verschiedener peniler Stadien** 5

A. J. Becker, S. Ückert, F. Scheller, M. A. Kuczyk, C. G. Stief

- Osteoporose bei hormonablativer Therapie beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom** 9

S. Kudlacek, T. Puntus

- Das Lokalrezidiv in der orthotopen Neoblase – 2 Kasuistiken und eine Literaturübersicht** 12

Z. Hamidov, M. Götz, E. Hauschild, S. Schneider, X. Krah

- Leitlinien Beckenschmerzsyndrom** 15

Z. Petrovic für den Arbeitskreis für Blasenfunktionsstörungen der ÖGU

## RUBRIKEN

- Pharma-News** 22

- Hinweise für Autoren** 27

- Impressum** 8

**Titelbild:** Computertomographie mit dem ausgedehnten Lokalrezidiv in der Ileumneoblase (Pfeile). Abbildung 1 aus Z. Hamidov et al., S. 13.

### Herausgeber:

F. Fischl, Wien

### Redaktion Urologie:

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

### Redaktion Urogynäkologie:

E. Hanzal, Wien  
H. Kölbl, Wien

### 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

# Das e-JOURNAL

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo  
unter

<http://www.kup.at/gratis-abo.html>



Krause & Pachernegg  
GmbH

Alle Ausgaben ab 2012 stehen auch  
im Downloadcenter zur Verfügung

[www.kup.at/download/urologie](http://www.kup.at/download/urologie)

(Passwort/Benutzername: urologie)

# Pilotstudie zur Detektion der Dopamin-Plasmakonzentrationen im systematischen und kavernösen Blut gesunder Männer während verschiedener peniler Stadien

A. J. Becker<sup>1</sup>, S. Ückert<sup>2</sup>, F. Scheller<sup>3</sup>, M. A. Kuczyk<sup>2</sup>, C. G. Stief<sup>1</sup>

**Kurzfassung:** *Allgemeines:* Die Bedeutung des dopaminergen Systems für die Einleitung und Aufrechterhaltung der penilen Erektion ist die Rationale für die Verwendung von Dopamin-Agonisten in der Pharmakotherapie der erektilen Dysfunktion (ED). Dennoch haben bisher nur wenige Arbeiten versucht, die Relevanz von Dopamin für den Erektionsmechanismus auf der Ebene nicht-neuronaler, peripherer Strukturen nachzuvollziehen. Ziel dieser Studie war es, in einer Gruppe gesunder junger Männer das Plasmaprofil von Dopamin im systemischen und kavernösen Blut über verschiedene Stadien der sexuellen Erregung, d. h. verschiedene Funktionszustände des Penis, zu ermitteln.

*Methoden:* Blutproben wurden gleichzeitig aus dem Corpus cavernosum und der Cubitalvene von 16 gesunden Männern (Durchschnittsalter: 24 Jahre) während der penilen Stadien Flakzidität (FI), Tumescenz (Tu), Rigidität (Ri) und Detumescenz (Det) entnommen. Tu und Ri wurden durch audiovisuelle und taktile Reize ausgelöst. Die Plasmaspiegel von Dopamin (pmol/l) wurden mit radioimmunometrischen Methoden (RIA) gemessen.

*Ergebnisse:* Im systemischen Blut wurde eine Zunahme der zirkulierenden Dopamin-Konzentration von  $244 \pm 229,7$  pmol/l während der Flakzidität auf  $353 \pm 344$  pmol/l in der Phase der penilen Rigidität registriert. Nach Sistieren der sexuellen Stimulation, in der Detumescenz-Phase, sank die Konzentration auf  $235 \pm 154$  pmol/l ab. Im kavernösen Blut ergaben sich keine Änderungen der Dopamin-Konzentration, lediglich in

der Phase der Detumescenz wurde eine Erhöhung auf  $435 \pm 329$  pmol/l gemessen.

*Schlussfolgerungen:* Die Freisetzung von Dopamin mit Beginn der Erektion und dem Erreichen der Rigidität ist in der systemischen Zirkulation, nicht aber im kavernösen Kompartiment nachvollziehbar. Das bestätigt die Bedeutung von Dopamin als zentralem Mediator der sexuellen Erregung und penilen Erektion beim Mann und lässt die Modulation des dopaminergen Systems auch weiterhin als interessante Option in der Pharmakotherapie der ED erscheinen.

**Schlüsselwörter:** Dopamin, penile Erektion, sexuelle Erregung, gesunde Männer

**Abstract: Pilot Study to Detect Dopamine Plasma Levels in the Systemic and Cavernous Blood of Healthy Males During Different Penile Conditions.** *Purpose:* It has been shown that central dopaminergic pathways are involved in the control of male sexual function, especially penile erection. Consequently, the dopamine agonist apomorphine was developed for use in the treatment of erectile dysfunction. In contrast to the knowledge on the significance of dopamine in the central nervous system, only very few studies have investigated peripheral effects of the amine. The aim of the present study was to evaluate plasma levels of dopamine in the systemic and cavernous blood taken during different penile conditions from healthy male subjects.

*Material and Methods:* Sixteen (16) healthy adult male subjects were exposed to erotic stimuli in order to elicit penile tumescence and rigidity. Whole blood was simultaneously aspirated from the corpus cavernosum and the cubital vein during different penile conditions. Plasma levels of dopamine (pmol/l) were determined by means of a specific radioimmunoassay (RIA).

*Results:* In the healthy volunteers, an increase in dopamine was detected in the systemic circulation from the flaccid state of the penis ( $244 \pm 229,7$  pmol/l) to rigidity ( $353 \pm 344$  pmol/l) followed by a decrease in the detumescence phase ( $235 \pm 154$  pmol/l). Changes in dopamine levels in the cavernous plasma were less pronounced, however, a rise (to  $435 \pm 329$  pmol/l) was registered during detumescence, when the erect penis returned to flaccidity.

*Conclusion:* The release of dopamine with the beginning of sexual arousal and development of penile erection can be detected in the systemic circulation but not in the cavernous blood. Our results are in favour of the hypothesis that the amine is a central mediator of penile erection. Thus, despite the termination of apomorphine, there is still a rationale for modulating by means of dopamine agonists the dopaminergic signalling in order to pharmacologically target erectile dysfunction. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (4): 5–8.**

**Key words:** dopamine, penile erection, sexual arousal, healthy volunteers

## ■ Allgemeines

Die Perzeption stimulierender taktiler, audiovisueller und olfaktorischer Reize während sexueller Aktivität führt zur zentralen Freisetzung proerektiler Transmittermoleküle, zu denen neben dem Acetylcholin auch die biogenen Amine Serotonin (5-HT) und Dopamin zählen. Dopamin-Rezeptoren der Subtypen D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> und D<sub>5</sub> sind auf Neuronen in den hypothalamischen Arealen der medianen präoptischen Region („median preoptic area“ [MPOA]) und des paraventrikulären Nukleus (PVN) lokalisiert. Deren Aktivierung teilt sich über spinale Zentren, die als Reaktion auf die Stimulation durch die aus dem Hypothalamus projizierenden dopaminergen Fasern das Neuropeptid Oxytocin sezernieren, Stickoxid- (NO-) produzierenden terminalen Nervenfasern im Corpus cavernosum des Erfolgsorgans Penis mit [1, 2]. Die Freisetzung des gasförmigen Neurotransmitters NO führt schließlich zu einer Relaxation der vaskulären und nicht-vaskulären glatten Muskulatur der Schwellkörper. Die NO-Abhängigkeit ergibt sich aus der Beobachtung, dass Inhibitoren des Enzyms Stickoxid-Synthase (NOS) im Tiermodell die durch Gabe von Dopamin-Agonisten oder Oxytocin-induzierten Erektionsreaktionen antagonisieren [3]. In klinischen Studien, die mehr als 4000 Patienten mit einer milden bis moderaten erektilen Dysfunktion (ED) einschlossen, führte die Gabe einer sublingual applizierbaren Formulierung des Dopamin-Agonisten Apomorphin (Apomorphin SL, Ixense®, Uprima®) in einer Dosierung von 3 mg bei 47 % der Probanden zu einer Erekti-

Eingelangt am 3. Februar 2010; angenommen nach Revision am 4. September 2012

Aus der <sup>1</sup>Urologischen Klinik & Poliklinik, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, der <sup>2</sup>Klinik für Urologie & Urologische Onkologie, Zentrum Chirurgie, und der <sup>3</sup>Abteilung Nuklearmedizin, Zentrum Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. Armin J. Becker, Urologische Klinik und Poliklinik, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität, D-81377 München, Marchioninistraße 15; E-Mail: armin.becker@med.uni-muenchen.de

on, in dieser Subgruppe waren 60 % der Koitus-Versuche erfolgreich [4, 5]. Im Gegensatz zu den PDE5-Inhibitoren Sildenafil (Viagra®), Vardenafil (Levitra®) und Tadalafil (Cialis®), deren Wirkungsort die glatte Muskulatur des penilen erektilen Gewebes ist, moduliert Apomorphin die Funktion der Neurone supraspinaler und spinaler Strukturen, welche den Erektionsmechanismus auf der Ebene des zentralen Nervensystems kontrollieren. Die häufigsten Nebenwirkungen nach der Einnahme des Medikaments sind Übelkeit (13 %) und Schwindel (7,4 %), auch von Kopfschmerzen (5,5 %), Müdigkeit (4,4 %) und Schweißausbrüchen (4,3 %) wurde berichtet. Die Tatsache, dass sich die Apomorphin-Formulierungen am Markt letztlich nicht gegen die selektiven PDE5-Inhibitoren behaupten konnten, führt man auf folgende Aspekte zurück: Die relativ hohe Affinität des Apomorphin zum Rezeptor-Subtyp D<sub>1</sub> resultiert in einem engen therapeutischen Bereich, der zwischen dem Eintritt der gewünschten proerektilen pharmakologischen Wirkung und der Manifestierung der relevantesten Nebenwirkungen Übelkeit und Schwindel liegt. Mit fortgesetzter, sequenzieller Einnahme von Apomorphin – empfohlen werden mindestens 4–6 Dosierungen zu 3 mg – nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, dass die Patienten eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion erreichen und diese aufrecht erhalten, gleichzeitig reduziert sich die Intensität der oben genannten Nebenwirkungen [5]. Gerade solche Patienten, die zu einer so genannten „Difficult-to-treat“-Population zählten, haben aber die Behandlung mit dem Dopamin-Agonisten oft aufgrund einer limitierten initialen Effektivität nicht fortgeführt.

Die Wirksamkeit von Apomorphin in der Therapie sexueller Funktionsstörungen der Frau wurde inzwischen ebenfalls untersucht. In einer kleinen Gruppe von 50 prämenopausalen Frauen mit Symptomen von Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) und Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) profitierten nur 6 der Probandinnen signifikant von der täglichen Einnahme des Dopamin-Agonisten (3 mg), während die übrigen Patientinnen nicht von einer stimulierenden Wirkung auf wesentliche Parameter ihrer Sexualfunktion (sexuelles Verlangen, Erregungsfähigkeit) berichteten. Allerdings zeigte die statistische Analyse der Daten eine – wenn auch nicht signifikante – Tendenz zugunsten des Apomorphins [6, 7].

Obwohl die klinischen Daten keine definitive Beurteilung der Effekte von Apomorphin auf die Sexualfunktion des Mannes und der Frau zulassen, ist die Bedeutung der dopaminergen Neurotransmission im zentralen Nervensystem für die Einleitung und Aufrechterhaltung der penilen Erektion unbestritten. Bisher haben nur wenige Arbeiten versucht, die Relevanz von Dopamin für den Erektionsmechanismus auf der Ebene nicht-neuronaler, peripherer Strukturen nachzuvollziehen. Das Ziel unserer Studie war es daher, in einer Gruppe gesunder junger Männer das Plasmaprofil von Dopamin im systemischen und kavernen Blut über verschiedene Stadien der sexuellen Erregung, d. h. verschiedene Funktionszustände des Penis, zu ermitteln.

## ■ Methoden

An der Studie nahmen 16 gesunde Männer mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren teil. Alle Probanden berichteten

über eine normale Erektionsfähigkeit. Nach einer Inspektion des äußeren Genitales erfolgte die Punktion der Cubitalvene mit einer 20 Gauge Vasofix-Braunüle sowie des Corpus cavernosum mit einer 19 Gauge Butterfly-Kanüle. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils synchron aus der Cubitalvene und dem Corpus cavernosum. Die ersten Blutentnahmen wurden im Stadium der Flakzidität durchgeführt. Weitere Entnahmen erfolgten nach dem Beginn der audiovisuellen und taktilen sexuellen Stimulation im Stadium der Tumescenz, definiert durch eine deutliche Größenzunahme des Penis, sowie im Stadium der Rigidität, definiert durch das Aufrichten des erigierten Penis, und im Stadium der Detumescenz, d. h. nach dem Ende der Stimulationssequenz [8]. Die Blutproben wurden nach der Entnahme zunächst auf Eis gelagert und das Plasma anschließend durch Zentrifugation von den festen Blutbestandteilen separiert. Die Plasmaspiegel von Dopamin (pmol/l) wurden mit radioimmunometrischen Methoden (RIA, IBL International GmbH, Hamburg) gemessen.

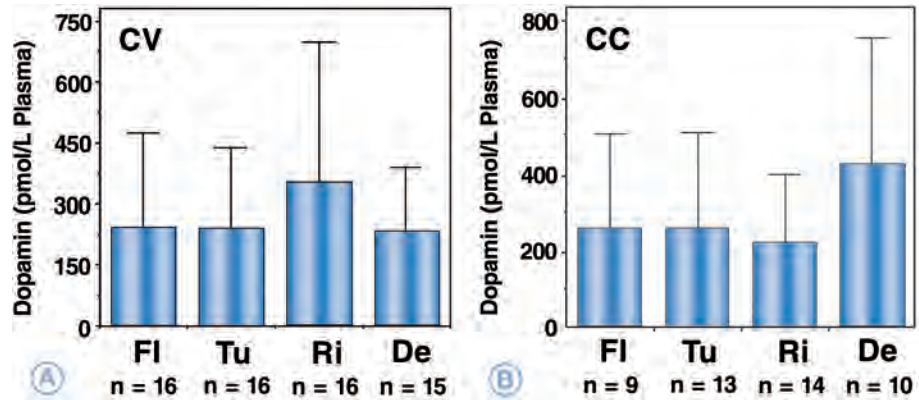
## ■ Ergebnisse

Blutentnahmen aus der Cubitalvene und dem kavernen Kompartiment waren in den Stadien der Flakzidität (Fl), Tumescenz (Tu), Rigidität (Ri) und Detumescenz (Det) bei n = 16/9 (Fl), n = 16/13 (Tu), n = 16/14 (Ri) und n = 15/10 (Det) Probanden möglich. Die Blutentnahmen mussten bei 2 Probanden aufgrund peniler Schmerzen nach der Applikation der Kanüle in das Corpus cavernosum oder einer Dislokation der Butterfly-Kanüle während der Versuchssequenz (infolge manueller Manipulation des Penis) abgebrochen werden. Im systemischen Blut wurde zunächst eine geringe Abnahme der zirkulierenden Dopamin-Konzentration von  $244 \pm 229,7$  pmol/l während der Flakzidität auf  $239,7 \pm 197$  pmol/l in der Phase der Tumescenz beobachtet, dann aber ein deutlicher Anstieg auf  $353 \pm 344$  pmol/l in der Phase der penilen Rigidität registriert. Nach Sistieren der sexuellen Stimulation, in der Detumescenz-Phase, sank die Konzentration auf  $235 \pm 154$  pmol/l. Im kavernen Blut ergaben sich während der audiovisuellen Stimulation keine Änderungen der Dopamin-Konzentration, lediglich in der Phase der Detumescenz wurde eine Erhöhung auf  $435 \pm 329$  pmol/l gemessen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 und Tabelle 1 zusammengefasst.

## ■ Diskussion

Die Erektionsfunktion des Mannes steht unter der Kontrolle supraspinaler hypothalamischer Strukturen (paraventriculärer Nukleus [PVN], medianes präoptisches Areal [MPOA], Amygdala), deren Fasern in die Medulla spinalis projizieren. Diese Zentren empfangen visuelle erotische Reize und/oder taktile sensorische Information aus der Genitalregion und aktivieren spinale Neurone, welche die Erektionsantwort induzieren. Die Übertragung der Signale aus dem Hypothalamus in die Medulla erfolgt durch verschiedene Neurotransmitter, zu denen auch das biogene Amin Dopamin zählt. Das Wissen um die Relevanz des dopaminergen Systems für die Einleitung der Erektion hat zur Entwicklung des Dopamin-Agonisten Apomorphin zur Verwendung in der Pharmakotherapie der ED geführt. Während die zentralen Mechanismen der proerektilen Wirkung von Dopamin geklärt sind, ist nur wenig über periphere Effekte desamins und seiner chemischen

**Abbildung 1:** Plasmaprofil von Dopamin über verschiedene penile Stadien (Flakzidität = FI, Tumescenz = Tu, Rigidität = Ri, Detumescenz = De) im (A) systemischen (CV) und (B) kavernösen Blut (CC) gesunder Männer. CC = Corpus cavernosum penis; CV = Cubitalvene; n = Anzahl der Blutentnahmen aus dem CC und der CV im jeweiligen penilen Stadium.



**Tabelle 1:** Dopamin-Plasmakonzentrationen (in pmol/l) im systemischen und kavernösen Blut gesunder männlicher Probanden während verschiedener Stadien der sexuellen Erregung, definiert durch verschiedene Funktionszustände des penilen erektilen Gewebes. CC = Corpus cavernosum penis.

| Peniler Zustand | Ort der Blutentnahme | Zahl der Individuen | Dopamin (pmol/l) |
|-----------------|----------------------|---------------------|------------------|
| Flakzidität     | Cubitalvene          | 16                  | 244 ± 229,7      |
|                 | CC                   | 19                  | 266 ± 216,4      |
| Tumescenz       | Cubitalvene          | 16                  | 239,7 ± 197      |
|                 | CC                   | 13                  | 263,9 ± 250,4    |
| Rigidität       | Cubitalvene          | 16                  | 353 ± 344,6      |
|                 | CC                   | 14                  | 228,5 ± 177      |
| Detumescenz     | Cubitalvene          | 15                  | 235,3 ± 154,3    |
|                 | CC                   | 10                  | 435 ± 329,5      |

Agonisten auf periphere Strukturen außerhalb des ZNS bekannt.

Matsumoto et al. beschreiben eine Reversion der durch den  $\alpha$ -Agonisten Phenylephrin (Phe) induzierten tonischen Kontraktion isolierten penilen erektilen Gewebes der Ratte nach der Gabe von Apomorphin (1 nM – 100  $\mu$ M). Diese Reaktion wurde in Gegenwart des  $D_2$ -Rezeptorantagonisten Clozapin (1  $\mu$ M) inhibiert, während SCH 23390, ein Antagonist des Dopaminrezeptor-Subtyps  $D_1$ , keinen Effekt hatte [9]. Auch an isolierten Präparationen des humanen Corpus cavernosum wurden die Effekte von Apomorphin auf die durch Phe induzierte Kontraktilität untersucht. Der Dopamin-Agonist inhibierte die vom adrenergen System vermittelte kontraktile Aktivität der Streifenpräparate und antagonisierte dosisabhängig die tonische Kontraktion des kavernösen Gewebes ( $R_{max} = 51 \pm 16 \%$ ). Diese Reaktionen zeigten sich sensitiv gegen Inhibitoren der NOS. Eine Reversion der tonischen Kontraktion wurde auch nach der Zugabe des  $D_1$ -selektiven Rezeptor-Agonisten A-68930 beobachtet, während der  $D_2$ -Agonist Quinpirol keine Relaxation der Streifenpräparate verursachte [10]. Darüber hinaus konnte die Expression des Rezeptor-Subtyps  $D_1$  auf den glatten Muskelzellen des Corpus cavernosum nachgewiesen werden. In Patch-clamp-Experimenten an isolierten kavernösen Myozyten führte die extrazelluläre Applikation von 10  $\mu$ M Dopamin oder Apomorphin zu einer Aktivierung Tetraethylammonium- (TEA-) sensitiver „large conductance“,  $Ca^{2+}$ -aktivierter  $K^+$ -Kanäle ( $BK_{Ca}$ ). Diese Aktivierung korrespondierte mit einer Stimulation der zellulären Produktion des Second Messenger cAMP [11].

Diese Experimente zeigen, dass (1)  $D_1$ -Rezeptoren im penilen erektilen Gewebe exprimiert werden, (2) Dopamin und Apomorphin periphere, anti-adrenerge Effekte auf die glatte Muskulatur des Corpus cavernosum haben, die (3) wahrscheinlich über die Aktivierung von  $D_1$ -Rezeptoren, die Freisetzung von NO aus dem kavernösen Endothel sowie die Aktivierung von  $BK_{Ca}$ -Kanälen, die in den Membranen der kavernösen Myozyten lokalisiert sind, vermittelt werden.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Freisetzung von Dopamin mit der Einleitung der Erektion und dem Erreichen der Rigidität in der systemischen Zirkulation, nicht aber im kavernösen Kompartiment nachvollziehbar ist. Eine ähnliche Dynamik über die verschiedenen Phasen der sexuellen Erregung und die damit verbundene Änderung der Funktionsstadien des Penis konnte bereits für das Serotonin, ein weiteres biogenes Amin mit Transmitter-Eigenschaften, gezeigt werden: In einer Gruppe gesunder junger Männer ergab sich unter visueller und taktiler sexueller Stimulation ein Anstieg der Serotonin-Konzentration im kavernösen Kompartiment mit der Einleitung der Erektion [12]. Unsere Ergebnisse bestätigen grundsätzlich die Bedeutung von Dopamin als zentralem Mediator der sexuellen Erregung und penilen Erektion beim Mann und lassen die Modulation des dopaminergen Systems, z. B. mit neuen, selektiven Dopamin  $D_4$ -Rezeptoragonisten wie 2-(4-Pyridin-2-ylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-benzimidazol (ABT-724) oder dem 2-Methoxyphenyl-substituierten 2-Piperazinylmethyl-imidazopyridin (PIP3EA), auch weiterhin als interessante Option in der Pharmakotherapie der ED erscheinen. Diese Substanzen sind *in vivo* potenter als Apomorphin, ohne jedoch die typischen dopaminergen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu verursachen. In *In-vivo*-Studien an männlichen Ratten führte die Applikation von ABT-724 (0,03  $\mu$ mol/kg) und PIP3EA zu peniler Rigidität. Diese Effekte, die durch Gabe des selektiven  $D_4$ -Antagonisten L-745.870 inhibiert werden konnten, wurden lediglich nach intrazerebroventrikulärer, nicht aber intrathekalen Gabe der Substanzen beobachtet, was auf einen supraspinalen Ort der Substanzwirkungen hinweist. Im Tierversuch potenzierte die Kombination von ABT-724 mit dem PDE5-Inhibitor Sildenafil die proerektile Wirkung des Dopamin-Agonisten [13–16]. Die proerektilen Eigenschaften von ABT-724 und PIP3EA und die gute Relation von pharmakologischer Wirkung zu unerwünschten Nebenwirkungen rechtfertigen die weitere klinische Entwicklung dieser Substanzen für die Indikation ED.

## ■ Relevanz für die Praxis

Die Freisetzung von Dopamin mit Beginn der Erektion und dem Erreichen der Rigidität scheint die Bedeutung von Dopamin als zentralem Mediator der sexuellen Erregung und penilen Erektion beim Mann zu bestätigen und lässt die Modulation des dopaminergen Systems auch weiterhin als interessante Option in der Pharmakotherapie der ED erscheinen.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur:

1. McKenna KE. Central control of penile erection. *Int J Impot Res* 1998; 10 (Suppl 1): S25–S34.
2. Guiliano F. Apomorphine SL: evolution of a centrally acting treatment for erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; 1 (3 Suppl): 12–20.
3. Melis MR, Argiolas A. Nitric oxide synthase inhibitors prevent apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. *Brain Res Bull* 1993; 32: 71–4.
4. Buvat J, Montorsi F. Safety and tolerability of Apomorphine SL in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 88 (Suppl 3): 30–5.
5. Stief CG, Padley RJ, Perdok RJ, et al. Cross-study review of the clinical efficacy of Apomorphine SL 2 and 3 mg: pooled data

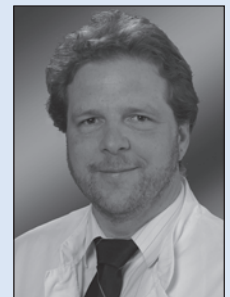
- from the three placebo-controlled, fixed-dose crossover studies. *Eur Urol* 2002; 1 (3 Suppl): 12–20.
6. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Placebo-controlled study on the efficacy and safety of daily Apomorphine SL intake in premenopausal women affected by hypoactive sexual desire disorder and sexual arousal disorder. *Urology* 2004; 63: 955–9.
7. Bechara A, Bertolino MV, Casabe A, et al. A double-blind, randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. *J Sex Med* 2004; 1: 209–14.
8. Becker AJ, Ückert S, Stief CG, et al. Cavernous and systemic testosterone levels in different phases of human penile erection. *Urology* 2000; 56: 125–9.

9. Matsumoto K, Yoshida M, Andersson KE, et al. Effects in vitro and in vivo by apomorphine in the rat corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 259–67.
10. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Roviezzo F, et al. Peripheral relaxant activity of apomorphine and of a D1 selective receptor agonist on human corpus cavernosum strips. *Int J Impot Res* 2005; 17: 127–33.
11. Han DH, Chae MR, So I, et al. The effects of dopamine receptor agonists on BK Ca channels and signal transduction mechanism in corpus cavernosal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 2008; 20: 53–9.
12. Ückert S, Fuhlenriede MH, Becker AJ, et al. Is serotonin significant for the control of penile flaccidity and detumescence in the human male? *Urol Res* 2003; 31: 55–60.
13. Brioni JD, Moreland RB, Cowart M, et al. Activation of dopamine D4 receptors by ABT-724 induces penile erection in rats.

- Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6758–63.
14. Cowart M, Latshaw SP, Bhatia P, et al. Discovery of 2-[4-pyridin-2-ylpiperazin-1-ylmethyl]-1H-benzimidazole (ABT-724), a dopaminergic agent with a novel mode of action for the potential treatment of erectile dysfunction. *J Med Chem* 2004; 47: 3853–64.
15. Patel MV, Kolasa T, Mortell K, et al. Discovery of 3-methyl-N-[1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'-H-[2,4'-bipyridine]-1'-ylmethyl]benzamide (ABT-670), an orally bioavailable dopamine D4 agonist for the treatment of erectile dysfunction. *J Med Chem* 2006; 49: 7450–65.
16. Enguehard-Gueiffier C, Hubner H, El Hakmaoui A, et al. 2-[(4-phenylpiperazin-1-yl)methyl]imidazo[di]azines as selective D4 ligands. Induction of penile erection by 2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-ylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (PIP3EA), a potent and selective D4 partial agonist. *J Med Chem* 2006; 49: 3938–47.

### PD Dr. med. Armin Johannes Becker

Studium und Approbation an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Ab 1992 wissenschaftlicher Angestellter/Arzt, 1995 Promotion sowie 2001 Habilitation und Erhalt der Venia legendi an der Urologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover. 2001–2004 Oberarzt und leitverantwortlicher Klinikdirektor der Urologischen Klinik Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München. 2011 Umhabilitation und Erteilung der Venia Legendi an der LMU München.



### 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  
E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at

#### 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](http://www.kup.at/urologie)

**Lektorat:** Krause & Pachernegg GmbH,  
Mag. Stefanie Bachl

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

**Druck:** Stadtdrucker 2012 GmbH  
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 benützt 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.

# Osteoporose bei hormonablativer Therapie beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom\*

S. Kudlacek, T. Puntus

**Kurzfassung:** Ein der Menopause der Frau entsprechendes Syndrom mit Verlust der Knochendichte und des Serum-Testosterons, „androgen deficiency syndrome of the aging male“ (ADAM), konnte bisher nicht schlüssig nachgewiesen werden. Die Osteoporose als ein systemischer Verlust des Knochenmineralgehaltes mit erhöhter Frakturinzidenz wurde bisher überwiegend bei Frauen untersucht. Eine Vielzahl von Risikofaktoren ist auszuschließen, z. B. Glukokortikoidtherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, hyperthyreote Funktion, Magenoperation, Plasmozytom sowie sämtliche andere Formen von Endokrinopathien, Mangelernährungen und die Malabsorption. Durch Studien belegt ist ein erhöhtes Frakturrisiko bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie. Als effektive Therapie der männlichen Osteoporose wurden in verschiedenen Interventionsstudien Pharmaka, z. B. die Bisphosphonate,

beschrieben, eine adäquate Vitamin-D-Versorgung vorausgesetzt. Denosumab bewirkt nachweislich eine Reduktion der Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter einer jahrelangen hormonablativen Therapie.

**Schlüsselwörter:** männliche Osteoporose, Prostatakarzinom, hormonablative Therapie

**Abstract: Osteoporosis During Androgen Deprivation Therapy in Patients with Non-Metastatic Prostate Cancer.** Osteoporosis is defined as a continuous loss of bone mineral density accompanied by an increased fracture risk in females and males. A fall of estrogen serum concentration at the menopause and consecutively a rapid bone loss have already been established as a pathogenic mechanism in female osteoporosis. Several diseases, therapeutic

strategies, and nutritional deficiencies also result in bone loss and reduced bone mineral density. Most important risk factors are: glucocorticoid treatment, excessive alcohol and nicotine consumption, endocrine disorders, GI-tract surgery, and plasmocytoma. In male and female osteoporosis efficient medical treatment depends on a careful diagnosis of the underlying disease and on long-term continuation of the chosen drug. Bisphosphonates have been proved to be effective in men to prevent fractures. Vitamin D deficiency must be treated first. Denosumab has been proved recently to be effective to reduce vertebral fractures in patients with non-metastatic prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (4): 9–11.**

**Key words:** male osteoporosis, prostatic cancer, androgen deprivation therapy

## ■ Androgendefizienz des alternden Mannes (ADAM)

Eine Abnahme der Androgenproduktion mit dem Alter ist beim Mann nachgewiesen, aber kein abruptes Sistieren der Hormone vergleichbar mit der Menopause der Frau („androgen deficiency of the aging male“ [ADAM] bzw. Androgendefizienz des alternden Mannes). Da Knochengewebe mehr Östrogen- als Testosteronrezeptoren besitzt, ist der knochenstimulierende Effekt beim Mann durch Östradiol wesentlich mit beeinflusst [1, 2]. Bei Männern überwiegen zugrunde liegende Erkrankungen, die zu einer Verminderung der Knochendichte führen, z. B. Glukokortikoidtherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, hyperthyreote Funktion, Magenoperation, Malabsorption und auch eine antiandrogene Therapie beim Prostatakarzinom. Als effektive Therapie wurden in verschiedenen Interventionsstudien wirksame Pharmaka bei der männlichen Osteoporose, z. B. die Bisphosphonate, beschrieben, eine adäquate Vitamin-D-Versorgung vorausgesetzt. Die Studie mit Alendronat bei Männern mit Osteoporose von Orwoll et al. konnte die Wirksamkeit dieses Bisphosphonates sowohl hinsichtlich Knochendichteerhöhung als auch Wirbelkörperfrakturvermeidung klar dokumentieren. Über einen jährlichen Knochenanstieg von etwa 3 % an der Wirbelsäule hinaus konnte ebenfalls eine Reduktion der Inzidenz an Wirbelkörperfrakturen festgestellt werden, allerdings erreichten die

erhobenen Werte keine statistische Signifikanz [3]. Ein Drittel aller Männer hatte in dieser Studie ein subklinisches Testosterondefizit, allerdings konnte hier ein direkter Zusammenhang zur Knochendichte nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich zu Daten zur postmenopausalen Osteoporose liegen in der Literatur auch Studien über eine Parathormontherapie bei Männern mit Osteoporose vor. Orwoll et al. konnten bei Männern mit Osteoporose unter einer Therapie mit Teriparatid (rhPTH[1-34]) ein Ansteigen von Knochenformations- und -resorptionsmarkern sowie einen signifikanten Anstieg der Knochendichte nachweisen [4] (Tab. 1).

Ein Spezialfall der Osteoporose beim Mann ist der Knochendichteverlust beim nicht-metastasierten, hormonrefraktären Prostatakarzinom. Die Androgenblockade über viele Jahre führt zur Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei Patienten

**Tabelle 1:** Nachweis von Frakturvermeidung bei männlicher Osteoporose unter verschiedenen Therapieoptionen

| Therapieintervention bei männlicher Osteoporose: |      |                |                          |                                   |
|--------------------------------------------------|------|----------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Autor                                            | n    | Dauer (Monate) | Medikation               | Signifikante WK-Fraktur-Reduktion |
| Orwoll                                           | 241  | 24             | Alendronat 10 mg         | +                                 |
| Reid*                                            | 184  | 12             | Risedronat 5 mg          | +                                 |
| Ebeling                                          | 41   | 24             | Calcitriol 0,5 µm        | –                                 |
| Smith**                                          | 912  | 36             | Denosumab 60 mg/6 Monate | +                                 |
| Smith**                                          | 1384 | 24             | Toremifen 80 mg          | +                                 |

\* Bei Männern mit Kortikosteroid-induzierter Osteoporose

\*\* Bei Männern mit Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie

\* Vom Autor revidierte Version des Beitrages: [Kudlacek S. Androgendefizit als Ursache der Osteoporose beim Mann. J Miner Stoffwechs 2008; 15: 31–3]

Aus der Medizinischen Abteilung, Lehrkrankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. Stefan Kudlacek, Medizinische Abteilung, Lehrkrankenhaus der Barmherzigen Brüder, A-1020 Wien, Johannes-von-Gott-Platz 1; E-Mail: abteilung.interne@bbwien.at

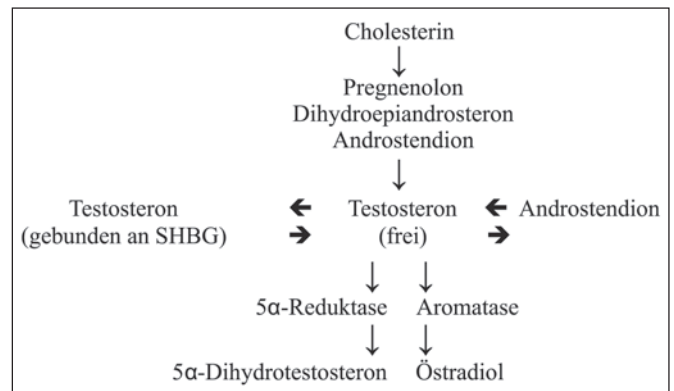
ten, bei denen aufgrund eines Prostatakarzinoms eine Kastration durchgeführt wurde, nimmt die Knochendichte ab und das Frakturrisiko steigt signifikant (Abb. 1).

Die tägliche Produktion von Testosteron beträgt etwa 7 mg (Abb. 1). Langzeituntersuchungen von Stepan et al. zeigten bei gesunden, durch Gerichtsbeschluss kastrierten Männern einen signifikanten Abfall der Knochendichte im Wirbelsäulenbereich [5]. Der Verlust der Knochendichte bei diesen Männern betrug 7 % jährlich, vergleichbar mit Frauen in der Menopause mit deutlich erhöhtem Knochenumbau („fast loser“). Ansonsten wird der jährliche lineare Verlust der Knochenmasse mit 0,3–1,2 % entsprechend einem Gesamtverlust von 10 % bei Männern, gegenüber Frauen mit Knochendichteverlust von über 30 % von der maximalen Knochendichte („peak bone mass“), bewertet. Der günstige Einfluss auf das Knochenwachstum beruht auf einer direkten Wirkung auf die Osteoblasten. Mediatoren wie „transforming growth factor  $\beta$ “ (TGF- $\beta$ ), die Verringerung von Interleukin-1 (IL-1), dessen knochenresorptive Wirkung bekannt ist, und auch die Hemmung der Prostaglandin- $E_2$ -Synthese werden diskutiert [6, 7].

In einer weiteren Untersuchung haben wir bei Männern ein signifikantes Ansteigen des Serum-Osteoprotegerins mit dem Alter beobachtet [8]. Da Knochengewebe mehr Östrogen- als Testosteronrezeptoren besitzt, sind der knochenstimulierende Effekt beim Mann, eventuell durch Östradiol, und auch der Serum-Östradiolspiegel möglicherweise klinisch relevant [9]. Zusammenfassend lassen diese Daten auf eine erhöhte Knochenresorption im Rahmen der herabgesetzten Androgenproduktion schließen.

## ■ Testosterondefizit beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom unter Hormonblockade

Männer mit hormonsensitivem Prostatakrebs unter Hormonablation, medikamentös oder durch Orchiektomie, haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose. Durch stetigen Verlust der Knochendichte erhöht sich die Frakturwahrscheinlichkeit signifikant [10] (Abb. 1). Unter der gängigen Androgenblockade mit den so genannten LHRH-Analoga, die vierteljährlich injiziert werden, kommt es zur massiven Senkung des Testosteron-Serumspiegels, zu einer chemischen Kastration. Die bisher wenig beachtete Sonderform der Osteoporose beim Mann mit Prostatakarzinom scheint durch eine moderne, gezielte medikamentöse Therapie nachweislich beeinflussbar. Bicalutamid blockiert den Androgen-Rezeptor kompetitiv und inhibiert das Tumorstadium im Prostatagewebe. Sieber et al. publizierten eine Studie zur Wirksamkeit einer Behandlung mit Bicalutamid alternativ zu einer medikamentösen Kastration [11]. Patienten (n = 103) im Alter zwischen 53 und 90 Jahren wurden mit lokalisierten Tumoren (T1–T4, Nx, M0) aufgenommen. Eine Gruppe erhielt 150 mg Bicalutamid täglich, die andere eine medikamentöse Kastration plus LHRH-Antagonist. Nach 96 Wochen zeigte sich bei den Patienten, die Bicalutamid eingenommen hatten, eine Zunahme der Knochendichte von 2,42 % in den Lendenwirbelkörpern und von 1,13 % am Schenkelhals. Dagegen war ein Verlust der Knochendichte bei medikamentöser Kastration plus



**Abbildung 1:** Hormonsynthese des Mannes. Testosteron und Androstendion werden in den Leydig-Zellen des Hodens produziert. Im Serum zirkulierendes Testosteron, die inaktive Form, ist an das Sexual Hormone-Binding Globuline (SHBG) gebunden und durch 5 $\alpha$ -Reduktase und Aromatase in die aktive Form 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron, aber auch Östradiol metabolisiert. Der Anteil des frei vorhandenen Testosterons im Serum beträgt nur etwa 2 %.

LHRH-Antagonisten von 5,4 % bzw. 4,39 % evident. Das Nebenwirkungsspektrum unter Bicalutamid waren Brustschmerzen und Gynäkomastie. Bicalutamid (Casodex® 150 mg) ist in Österreich für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine chirurgische Kastration als ungeeignet erachtet wird, zugelassen. Da unter Bicalutamid-Therapie der Androgenspiegel im Serum erhalten bleibt, aber die Rezeptoren blockiert sind, ist das Nebenwirkungsprofil wie Osteoporose, Abnahme der Muskelmasse und Leistungsfähigkeit, Verlust der Libido etc. deutlich geringer ausgeprägt als bei sonstiger Androgenblockade.

Die Abnahme der Knochendichte bei hormonablativer Chemotherapie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom ist derzeit gesichert, sowie die damit verbundene Zunahme des Frakturrisikos besonders im ersten Jahr der Therapie. Aufgrund von Daten aus mehreren Studien kann ein Knochendichteverlust von 1,8–6,5 % am Schenkelhals und von 2–8 % an der Wirbelsäule geschätzt werden [12]. Derzeit existieren Untersuchungen mit Pamidronat und Zoledronat, eine rezente Arbeit beschreibt einen positiven Effekt mit wöchentlichem Alendronat [13]. Die Daten von Smith et al. wurden bereits von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt, wo der Knochendichtezuwachs von 7,8 % an der Wirbelsäule nach 12 Monaten unter hormonablativer Therapie mit Zoledronat alle 3 Monaten im Vergleich zu Placebo dokumentiert ist. War bisher die Gabe von 4 mg Zoledronsäure alle 3 Monate der Standard, zeigen neuere Untersuchungen einen gleichwertigen Effekt mit einer einmaligen jährlichen Applikation [14]. Aufgrund der bereits konsistenten Daten wird eine präventive osteoprotektive Therapie für das Prostatakarzinom in Konsensuspapieren schon empfohlen [15].

## ■ Neue Therapieoptionen bei Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie

Denosumab (Prolia®) ist ein monoklonaler Antikörper und wird alle 6 Monate als Fertigspritze appliziert. Seit Mai 2010 ist das Präparat für die Osteoporose der Frau (FREEDOM-Studie) und die Osteoporose bei Patienten mit Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie zugelassen. Der Antikörper bindet an das RANKL-Antigen, das zur Aktivie-

rung der Osteoklasten beiträgt – jener Zellen, die am Abbau des Knochengewebes beteiligt sind. Durch die Hemmung von RANKL vermindert Denosumab die Bildung und Aktivität der Osteoklasten.

Der Wirkstoff Denosumab wurde entwickelt, um die knochenabbauenden Zellen, die Osteoklasten, in ihrer Wirksamkeit zu hemmen. Auf diese Weise wird die Knochendichte erhöht und das Frakturrisiko reduziert. Es verhindert die Häufigkeit von vertebralem Frakturen, die unter einer antiandrogenen Therapie signifikant erhöht sind.

Die Wirksamkeit ist für die postmenopausale Osteoporose und die männliche Osteoporose unter hormonablativer Therapie bei Prostatakarzinom bereits nachgewiesen und zugelassen [16, 17]. Bei Männern mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom wurden 2× jährlich 60 mg Denosumab s.c. appliziert. Als Endpunkte wurden der Anstieg der Knochendichte und die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen definiert. Bereits nach kurzer Behandlungsdauer mit Denosumab war der Zuwachs an Knochendichte signifikant höher als in der Placebogruppe. Korrespondierend war nach Beendigung der Studie das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen im Therapiearm signifikant geringer (1,5 % vs. 3,9 %). Alternativ wurde ein selektiver Östrogenmodulator, Toremifen, bei gleicher Indikation untersucht und eine Verminderung der Wirbelkörperfrakturen bei Männern unter täglicher Therapie ist bereits publiziert [18]. Um auch die Wirksamkeit von Denosumab bei Männern mit primärer Osteoporose zu dokumentieren, ist eine weitere Studie geplant (ADAMO).

## Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Die Osteoporose ist auch eine Krankheit des Mannes, kann verschiedene Ursachen haben und benötigt eine medikamentöse Therapie, begleitet von einer ausreichenden Vitamin-D-/Kalziumsubstitution. Eine länger dauernde Hormonentzugstherapie beim Prostatakarzinom erhöht nachweislich das Auftreten von Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen durch permanenten Verlust der Knochendichte. Die osteoprotektive Wirkung von Bisphosphonaten und Denosumab, einem Antikörper, reduziert nachweislich das Frakturrisiko bei Patienten mit Prostatakarzinom unter Androgendeprivation.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur:

- Kudlacek S, Resch H, Pietschmann P, et al. Hormones and osteoporosis in the aging male. *The Aging Male* 1999; 2: 145–50.
- Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116: 1186–94.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604–10.
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17.
- Stepan JJ, Lachman M, Zvirina J, et al. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 523–7.
- Pietschmann P, Gollob E, Brosch S, et al. The effect of age and gender on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells and markers of bone metabolism. *Exp Gerontol* 2003; 38: 1119–27.
- Pietschmann P, Kudlacek S, Grisar J, et al. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 444–51.
- Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, et al.; Group on Normative Values of Bone Metabolism. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone* 2003; 32: 681–6.
- Carlsen CG, Soerensen TH, Eriksen EF, et al. Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 697–701.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154–64.
- Siebert PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2272–6.
- Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone against therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 136–9.
- Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 416–24.
- Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1038–42.
- Body JJ, Bermann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer – a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1439–50.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–55.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–22.
- Smith MR, Malkowicz SB, Brawer MK, et al. Toremifene decreases vertebral fractures in men younger than 80 years receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2011; 186: 2239–44.

## Univ.-Doz. Dr. Stefan Kudlacek

Seit vielen Jahren Oberarzt an der Medizinischen Abteilung der Barmherzigen Brüder Wien. Weiters Zusatzfacharzt für Onkologie mit Diplom für Palliativmedizin und Diplom eines Managementlehrganges der WU. Habilitation mit dem Themenschwerpunkt Vitamin-D-Versorgung in der österreichischen Bevölkerung und Normwerte für die Knochendichte (DXA) eines österreichischen Normkollektivs. Viele Publikationen und Übersichtsarbeiten auf den Gebieten Osteologie, Diabetologie, Onkologie und auch Nephrologie. Die Abteilung (Vorstand Univ.-Prof. Dr. J. G. Meran) hat derzeit den Schwerpunkt Onkologie.



# Das Lokalrezidiv in der orthotopen Neoblase – 2 Kasuistiken und eine Literaturübersicht

Z. Hamidov, M. Götz, E. Hauschild, S. Schneider, X. Krah

**Kurzfassung:** *Hintergrund:* Die orthotope Neoblase hat sich in den vergangenen Jahren zur häufigsten Form der Harnableitung nach radikaler Zystektomie entwickelt. Sie offeriert dem Patienten einen weitestgehend normalen Alltag. Ein Rezidiv in der Neoblase kann aber nicht nur zu einem tumorspezifischen, sondern auch funktionellen Problem führen.

*Kasuistiken:* Seit 2000 führten wir in unserer Klinik 122 Zystektomien durch, bei 67 Patienten erfolgte dabei die Anlage einer orthotopen Ileumneoblase. In 2 Fällen kam es nach 5 bzw. 6 Monaten zu einem Rezidiv in der Ileumneoblase (1,3 %). Beim ersten Patienten handelte es sich um einen 71-jährigen Mann mit einem pT4 G4 N2 V1 R1 Urothelkarzinom der Harnblase und einem simultanen Gleason-9-Prostatakarzinom. Nach primär unkompliziertem Verlauf nach Zystektomie und simultaner Rektosigmoidresektion stellte er sich 6 Monate später unter dem Bild einer Neoblasentamponade notfallmäßig vor. Intraoperativ zeigte sich eine große Raumforderung, die transurethral nicht komplett reseziert werden konnte. Noch vor Induktion einer palliativen Chemotherapie verstarb er innerhalb von 2 Wochen an seinem Tumorleiden. Der zweite Patient (71 Jahre) wurde ebenfalls wegen eines pT3 G3 N0 V0 R0 Urothelkarzinoms der Harnblase zystektomiert. Nach protrahiertem Verlauf und mehreren stationären Aufenthalten wegen eines entgleisten Säure-Basenhaushaltes stellte er sich wegen eines Harnverhaltens erneut vor. Nach erschwelter Kathetereinlage wurde auch in diesem Fall zystoskopisch ein intra-neovesikales Rezidiv diagnostiziert. Bei beiden Patienten wurden computertomographisch Lymphknoten- bzw. Organmetastasen ausgeschlossen.

*Conclusio:* In der Literatur wird die Häufigkeit des Lokalrezidivs mit 1,7–7 % angegeben. In einem großen Teil der Fälle wird die Neoblasenfunktion nicht beeinträchtigt. Als Therapie werden palliative Chemotherapieansätze, transurethrale Resektionen bis hin zu Komplettresektionen beschrieben. Das lokale Rezidiv in der orthotopen Neoblase nach Zystektomie stellt ein eher seltenes Ereignis dar und geht wahrscheinlich von der verbliebenen Harnröhre aus. Es beeinträchtigt die Neoblasenfunktion selten und wird mittels Chemotherapie und Resektionen therapiert. Angesichts seines seltenen Auftretens sollte es kein Argument gegen einen orthotopen Blasenersatz darstellen.

**Schlüsselwörter:** Blase, muskelinvasiv, Tumor, Rezidiv, Neoblase

## **Abstract: Local Relapse in Ileum-Neobladder – 2 Cases and a Literature Survey.**

*Background:* In the last years the orthotopic neobladder has developed to the most frequently urinary diversion after radical cystectomy. It offers as far as possible a normal course of life for the patient. A relapse in the neobladder not only results in tumour-specific complications, but also in functional changes.

*Cases:* Since 2000 we have performed 122 cystectomies in our department. 67 patients received an orthotopic ileum-neobladder. In two cases, patients developed a relapse in the neobladder (1.3 %). One patient was a 71-year-old man with a pT4 G3 N0 R1 urothelial carcinoma of the bladder and si-

multaneous prostate cancer with Gleason score 9. After primary uncomplicated course and rectosigmoid resection at the same time, 6 months later the patient presented symptoms like neobladder-tamponade. Intraoperatively tumour growth presented, which could not be completely resected transurethrally. Before initiation of palliative chemotherapy the patient died of the disease within 2 weeks. The second patient (71 years) also underwent radical cystectomy because of a pT3 G3 N0 R0 urothelial carcinoma of the bladder. After protracted course and several inpatient stays because of deranged acid-base metabolism, he presented to our hospital due to urinary retention. After hindered insertion of the catheter we also diagnosed an intra-neovesical relapse. In both patients we excluded lymph node and organ metastases, respectively, by means of computer tomography.

*Conclusion:* In the literature the frequency of local relapse ranges from 1,7 to 7 %. Mostly the function of the neobladder is not affected. As therapies are described palliative chemotherapy, transurethral resection, to the point of complete resection. The local relapse in orthotopic neobladder after cystectomy demonstrates rather uncommon occurrence and is descended from remaining urethra. Rarely it affects the function of the neobladder and is treated using chemotherapy or resection. In view of his uncommon incidence, this should not constitute a refutation against orthotopic urinary diversion. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (4): 12–4.**

**Key words:** bladder, muscle-invasive, tumour, relapse, neobladder

## ■ Einleitung

Die radikale Zystektomie ist Mittel der Wahl bei der Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms. Als Harnableitung sollte heutzutage sowohl Männern wie auch Frauen die Anlage einer orthotopen Ileumblase angeboten werden, sofern präoperativ keine urethrale Tumorerkrankung besteht. Die Anlage einer orthotopen Ersatzblase hat sich daher in den vergangenen Jahren zur häufigsten Form der Harnableitung nach radikaler Zystektomie entwickelt [1]. Im Gegensatz zur Anlage eines Conduits oder eines Pouches offeriert sie dem Patienten einen nahezu normalen Alltag. Ein Rezidiv in der Ersatzblase ist sehr selten, kann aber je nach Lage nicht nur zu tu-

morspezifischen, sondern auch funktionellen Problemen führen.

Die orthotope Ersatzblase wurde zum ersten Mal von M. Camey im Jahr 1958 beschrieben. Diese Ersatzblase wurde durch Ausschalten eines Ileumsegments gebildet, in dessen eines Ende die Ureteren und in das andere die proximale Urethra genäht wurden. Diese Form der Ersatzblase entsprach einem kleinkapazitären Hochdruckreservoir, durch dessen unveränderte Darmanatomie und permanente Peristaltik die Patienten postoperativ unter einer ausgeprägten Inkontinenz litten [2]. Hautmann und Studer entwickelten diesen Ansatz fort und schufen die heute standardisierten OP-Techniken zur Bildung eines Niederdruckreservoirs [3, 4].

Die Entscheidung zur Anlage einer Ileumneoblase wird nach einer ausführlichen Patientenevaluation getroffen. Dabei stellen das Vorliegen einer chronischen Darmerkrankung, vorangegangene Darmoperationen und Tumorbefall der proximalen Harnröhre eine absolute Kontraindikation dar. Das Alter

Eingelangt am 7. September 2012; angenommen nach Revision am 16. Oktober 2012

Aus der Abteilung für Urologie, Helios-Klinik Blankenhain, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Zaur Hamidov, Abteilung für Urologie, Helios-Klinik Blankenhain, D-99444 Blankenhain, Wirthstraße 5; E-Mail: zaur.hamidov@helios-kliniken.de

des Patienten und eine eingeschränkte Nierenfunktion stellen relative Kontraindikation dar [5].

Zu den typischen Komplikationen nach Anlage einer Ileumneoblase gehören:

- die vordergründig nächtliche Inkontinenz,
- die Stenose der ileoureteralen Anastomose,
- der Harnverhalt durch eine Schleimtamponade,
- der Reflux in den oberen Harntrakt,
- die Störung des Säure-Basenhaushaltes sowie
- Malabsorptionsphänomene.

Ein Rezidiv des Urothelkarzinoms in der Ileumneoblase tritt unserer Erfahrung nach selten auf, wenn es auch laut Literatur in bis zu 7 % der Fälle beschrieben wird [5–7].

## ■ Kasuistiken

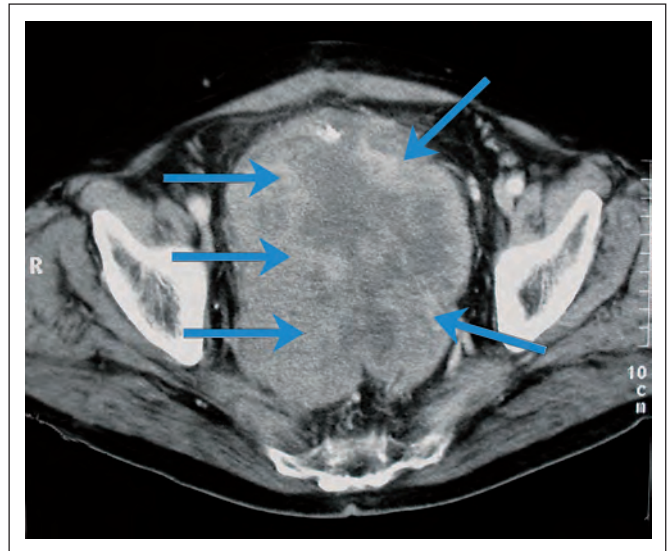
Von 2000 bis 2012 wurden in unserer Klinik 122 radikale Zystektomien durchgeführt, wobei wir bei 67 Patienten die orthotope Ileumneoblase als Harnableitung wählten. In 2 Fällen kam es nach 6 Monaten zu einem Rezidiv in der Ileumneoblase.

### Fall 1

71-jähriger Patient mit einem Urothelkarzinom der Harnblase (pT4 G4 N2 L1 V1 R1) mit Infiltration des Rektums und einem simultanen Gleason-9-Prostatakarzinom. Präoperativ wurden Organ- bzw. Lymphknotenmetastasen mittels CT und Ganzkörperskelettszintigraphie ausgeschlossen. Es erfolgte eine Zystektomie mit Rektosigmoidresektion und die Anlage eines protektiven Anus praeter sowie einer orthotopen Ileumneoblase. Nach initial unauffälligen histologischen Schnellschnittergebnissen an beiden Harnleiterabsetzungsrandern zeigte der endgültige histologische Befund jedoch eine Karzinominfiltration des rechten Harnleiters. Der urethrale Absetzungsrand war tumorfrei. Nach unkompliziertem postoperativem Verlauf erfolgte 10 Wochen später die Wiedervorstellung wegen eines entgleiten Säure-Basenhaushaltes und einer Neblasen-Rektumfistel. In einem erneuten CT-Staging wurden Lymphknoten- und Organmetastasen ausgeschlossen. Wir verschlossen die Fistel operativ. In der histologischen Aufarbeitung zeigten sich keine Tumorformationen. 6 Monate nach radikaler Zystektomie stellte sich der Patient erneut vor, diesmal mit dem Bild einer Ersatzblasentamponade. Eine notfallmäßige Zystoskopie zeigte eine große, von der rechten Beckenwand ausgehende Raumforderung mit Einbruch in die Ersatzblase. Es wurde zunächst eine TURB durchgeführt, wobei eine komplette Befundresektion nicht gelang. Histologisch wurde ein Rezidiv des Urothelkarzinoms diagnostiziert. Wir planten angesichts des inzwischen deutlich reduzierten Allgemeinzustandes eine palliative Chemotherapie, leider verstarb unser Patient vor Therapiebeginn an seinem Tumorleiden.

### Fall 2

71-jähriger Patient mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase (pT3 G3 N0 L1 V0 R0). Die präoperative Diagnostik schloss auch in diesem Fall Organ- und Lymphknotenmetastasen aus. Wir führten eine radikale Zystektomie durch. Die histologische Aufarbeitung zeigte eine sarkoma-



**Abbildung 1:** Computertomographie mit dem ausgedehnten Lokalrezidiv in der Ileumneoblase (Pfeile).

toide Variante eines Urothelkarzinoms im Bereich der Blasen-hinterwand. Die Resektatränder waren jeweils tumorfrei. Nach protrahiertem Verlauf entließen wir unseren Patienten in die Anschlussheilbehandlung. Nach mehr als 4 Monaten musste der Patient wegen einer Entgleisung des Säure-Basenhaushaltes mehrmals stationär behandelt werden. Aufgrund eines akuten Harnverhalts erfolgte 6 Monate nach radikaler Zystektomie eine erneute stationäre Aufnahme. Endoskopisch zeigte sich als Ursache ein Rezidiv des Urothelkarzinoms in der Ersatzblase (Abb. 1). Wegen des sich rapid verschlechternden Allgemeinzustandes des Patienten war eine Ersatzblasen-Zystektomie nicht mehr möglich. Wir initiierten eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie. Im weiteren Verlauf kam es zu einem raschen lokalen Fortschreiten des Tumorleidens mit beidseitigen Harnstauungsnieren, die mittels Nephrostomien versorgt werden mussten. Der Patient verstarb 4 Monate nach Diagnose des Rezidivs an seinem lokal progredienten Karzinomleiden mit intestinaler Fistelbildung.

## ■ Diskussion

Das lokale Rezidiv in der orthotopen Ileumneoblase nach Zystektomie stellt ein seltenes Ereignis dar. Im Jahr 2001 untersuchten Stein et al. in einer monozentrischen Studie 1054 Patienten und zeigten eine Rezidivrate von 7 % [8]. Zu gleichen Ergebnissen kamen Madersbacher et al. 2003 und Hautmann et al. 2006. In den Kollektiven mit 507 bzw. 788 Patienten lagen die Rezidivraten bei 8 % bzw. 9 % [9, 10]. In einer Arbeit von Hautmann et al. 2006 wurden die Langzeitergebnisse aus Ulm und Bern verglichen. Der Zeitpunkt der Entstehung des Lokalrezidivs in der Ileumneoblase variierte hier zwischen 3 und 158 Monaten, wobei die mittlere Zeit bei 39 bzw. 14 Monaten nach Zystektomie lag [10]. In unserem Patientenkollektiv kam es mit 6 Monaten nach Anlage der Ileumneoblase früh zu einem Rezidiv. Es wird vermutet, dass die niedrigere Rezidivrate in der Ileumersatzblase in den unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften der Blasen- und Darmschleimhaut begründet ist. Deren unterschiedliche genetische, biochemische, physiologische und immunologische Eigenschaften können die Entstehung eines Urothelkarzinoms erschweren. In diesem Zusammenhang wird die Invasi-

on der Tumorzellen in die Darmschleimhaut mit dem Prinzip der Metastasierung erklärt [6]. Die Häufigkeit des Lokalrezidivs ist unabhängig von der Art der Ersatzblase.

Die Lokalrezidive bei negativem urethralem Absetzungsrand entstehen höchstwahrscheinlich aus dem oberen Harntrakt, wie in unserem Fall 1. Darüber hinaus ist eine pelvine Ausbreitung eines primären Urothelkarzinoms möglich.

Routinemäßige Follow-up-Untersuchungen nach radikaler Zystektomie zur frühzeitigen Rezidivdetektion bei asymptomatischen im Vergleich zu symptomatischen Patienten zeigen ein leicht verlängertes Gesamtüberleben, aber keinen signifikanten Vorteil. Die 1- bzw. 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug für asymptomatische Patienten 22,5 % bzw. 5,5 % und für symptomatische 18,9 % bzw. 2,9 %. Ein Erklärungsversuch für diesen Unterschied ist, dass Rezidive nicht sofort nach Entstehung mit einer Schmerzsymptomatik oder mit einer Funktionsbehinderung der Ersatzblase einhergehen [11, 12].

Im Falle urethraler Rezidive werden transurethrale Resektionen bzw. komplette offene Urethrektomien als Therapie beschrieben [11, 13]. Gegebenenfalls ist eine komplette Ersatzblasenresektion und Umbau der orthotopen Ersatzblase in einen kontinenten Pouch oder ein Conduit möglich [14]. Ein Carcinoma in situ der Harnröhre kann mit regelmäßigen Urethralavagen in den ersten 60 Monaten postoperativ frühzeitig diagnostiziert und mittels intraurethraler BCG-Therapie erfolgreich behandelt werden [15]. Eine Chemotherapie sollte bei Patienten mit ungünstigen klinischen und pathologischen Merkmalen des Rezidivkarzinoms in Erwägung gezogen werden [13, 14].

## ■ Conclusio

Die radikale Zystektomie ist das Standardverfahren zur Therapie des muskelinvasiven Blasen Tumors [16]. Das lokale Rezidiv der orthotopen Neoblase nach Zystektomie stellt ein seltenes Ereignis dar und geht überwiegend von der verbliebenen Harnröhre bzw. dem oberen Harntrakt aus. Zusätzlich besitzen Patienten nach einer Zystektomie ein erhöhtes Risiko, einen *De-novo*-Tumor im verbliebenen Harntrakt zu entwickeln. Ein Lokalrezidiv beeinträchtigt die Neoblasenfunktion selten und wird chirurgisch oder mittels Chemotherapie behandelt. Aufgrund des Lokalrezidivrisikos von 7–12 % innerhalb der ersten 24 Monate, einem Spätrezidivrisiko nach 5 Jahren und einem Metastasierungsrisiko von 50 % innerhalb der ersten 24 Monate ist eine strukturierte Tumornachsorge, insbesondere in den ersten 5 Jahren, obligat. Dabei sollte auch bei Beschwerdefreiheit eine regelmäßige Zystoskopie erfolgen. Bei negativer Zytologie ist diese aktuell nur 1× pro Jahr empfohlen. Möglicherweise profitieren Patienten von einer höheren Zystoskopiefrequenz in den ers-

ten 24 Monaten (alle 3–6 Monate). Die Studienlage ist hierfür aktuell allerdings nicht ausreichend. Bei histologisch positiven Absetzungsändern oder dem Verdacht einer oberen malignen Harntraktbeteiligung sollte die Indikation zur endoskopischen Abklärung des oberen Harntraktes großzügig gestellt werden.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor und die Co-Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur:

1. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 815–25.
2. Lilien OM, Cane M. 25-year experience with replacement of the human bladder (Cane procedure). *J Urol* 1984; 132: 886–91.
3. Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, et al. The ileal neobladder. *J Urol* 1988; 139: 39–42.
4. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute: lessons to be learned. *J Urol* 2006; 176: 161–6.
5. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011; 59: 1009–18.
6. Moore CD, Iczkowski KA, Blue KM, et al. Urothelial carcinoma recurrence in ileal orthotopic neobladder: urethrectomy and creation of ileal conduit. *Urology* 2007; 69: 11–3.
7. Nagele U, Anastasiadis AG, Stenzl A, et al. Radical cystectomy with orthotopic neobladder cancer: a critical analysis of long-term oncological, functional, and quality of life results. *World J Urol* 2011 [Epub ahead of print].
8. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666–75.
9. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 690–6.
10. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petri-coni RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176: 486–92.
11. Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, et al. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol* 2010; 58: 486–94.
12. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC, et al. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer – is there any benefit? *J Urol* 2009; 181: 1587–93.
13. Taylor JM, Spiess PE, Kassouf W, et al. Management of urethral recurrence after orthotopic urinary diversion. *BJU Int* 2010; 106: 56–61.
14. Yoshida K, Nishiyama H, Kinoshita H, et al. Surgical treatment for urethral recurrence after ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer. *BJU Int* 2006; 98: 1008–11.
15. Varol C, Thalmann GN, Burkhard FC, et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol* 2004; 172: 937–42.
16. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* 2012 [Epub ahead of print].

## Dr. med. Zaur Hamidov

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Baku (AZE) und an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Promotion zum Thema „Verminderte Expression von Desmocollin 2 korreliert mit kürzerem Überleben im Pankreaskarzinom“. Zurzeit Assistenzarzt in der Abteilung für Urologie in der Helios-Klinik Blankenhain.



# Leitlinien Beckenschmerzsyndrom

Z. Petrovic für den Arbeitskreis für Blasenfunktionsstörungen der ÖGU



## Beteiligte Mitglieder des AK Blasenfunktionsstörungen (alphabetisch):

OA Dr. Claudia Dörfler, Abteilung für Urologie, KH Oberwart  
Univ.-Doz. Dr. Helmut Heidler, Abteilung für Urologie, AKH Linz  
OA Dr. Gustav Kiss, Neuro-Urologische Ambulanz, Innsbruck  
Univ.-Prof. Dr. Christoph Klingler, Univ.-Klinik für Urologie, Wien  
Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher, Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck  
Dr. Patricia Müller-Adensamer, Abteilung für Urologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien  
OA Dr. Zorica Petrovic, Urologische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien  
Dr. Jörg Thomas Pferschy, Urologische Praxis, Murau  
Univ.-Doz. Dr. Günter Primus, Univ.-Klinik für Urologie, Graz  
Ass. Dr. Christian Wöhrer, Abteilung für Urologie, KH Oberwart

## 1. Begriffsbestimmung

Beim Beckenschmerzsyndrom wird ein Schmerz kontinuierlich oder wiederkehrend (über mindestens 6 Monate) in den Organen und Strukturen des kleinen Beckens empfunden und hat seine Schmerzursache im kleinen Becken. Offensichtliche Pathologien, welche als Ursache des Beckenschmerzsyndroms infrage kommen, wie z. B. Endometriose, Entzündungen oder Tumoren, müssen ausgeschlossen werden. Beckenschmerzen, deren Ursachen außerhalb des kleinen Beckens liegen und welche in das kleine Becken ausstrahlen (z. B. orthopädischer Genese), gehören nicht in diese Gruppe. Die Behandlung kann sich schwierig gestalten, weil es im Allgemeinen keinen fassbaren pathophysiologischen Ausgangspunkt gibt.

### Urologische Schmerzsyndrome

- Blasenschmerzsyndrom
- Prostataschmerzsyndrom
- Harnröhrenschmerzsyndrom
- Penissschmerzsyndrom
- Skrotumschmerzsyndrom

### Gynäkologische Schmerzsyndrome

- Vaginaschmerzsyndrom
- Vulvaschmerzsyndrom
- Klitorissschmerzsyndrom
- Ovarialschmerzsyndrom

### Proktologisches Schmerzsyndrom

- Anorektales Schmerzsyndrom

### Neurologisches Schmerzsyndrom

- Pudendusschmerzsyndrom

### Isoliertes neuromuskuläres Schmerzsyndrom

- Beckenbodenmuskelschmerzsyndrom

Ist eine Organzuordnung nicht eindeutig möglich, empfiehlt es sich, die übergeordnete Diagnose zu verwenden, nämlich Beckenschmerzsyndrom. Mischformen und fließende Übergänge sind häufig. Diese Einteilung basiert auf den EAU-Guidelines 2004 mit Überarbeitung 2008, die es sich zum Ziel gesetzt haben, bestimmte Begriffe wie chronische Prostatitis, Prostatodynie, Testalgie, interstitielle Zystitis, Urethralesyndrom u. a. nicht mehr zu verwenden. Dieser Zugang zu den Diagnosen wurde vielfach in internationalen Expertengremien evaluiert und hat sich in der Praxis bewährt.

## 1.1 Urologische Schmerzsyndrome

Die im Folgenden angeführten Schmerzsyndrome lassen sich nicht immer voneinander abgrenzen – fließende Übergänge sind häufig – und sind von den Betroffenen nicht immer einem bestimmten Organ zuzuordnen.

### 1.1.1 Blasenschmerzsyndrom

Leitsymptom ist der suprapubische Schmerz, häufig mit der Blasenfüllung zunehmend, zusammen mit anderen Symptomen wie erhöhter Miktionsfrequenz tagsüber und in der Nacht, ohne nachweisbare Harnwegsinfektion oder andere Pathologien. Dieser Begriff ersetzt die bisherige Bezeichnung interstitielle Zystitis (IC). 75 % der Betroffenen haben auch ein urethrales Schmerzsyndrom [1, 2].

Hypothesen zur Pathogenese des Blasenschmerzsyndroms: siehe Tabelle 1.

### 1.1.2 Prostataschmerzsyndrom

Leitsymptom ist ein von der Blasenfüllung unabhängiger, persistierender oder wiederkehrender Schmerz im Prostata- bzw. im Dammbereich, gegebenenfalls mit Ausstrahlung in die Harnröhre bzw. in die Penisspitze, in Verbindung mit LUTS und/oder Sexualfunktionsstörungen (z. B. Ejakulationsschmerz mit konsekutivem Libidoverlust). Dieser Begriff ersetzt die Bezeichnungen chronische Prostatitis Typ

Aus der Urologischen Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien

**Korrespondenzadresse:** OA Dr. Zorica Petrovic, Urologische Abteilung, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37;  
E-Mail: zorica.petrovic@wienkav.at

**Tabelle 1:** Hypothesen zur Pathogenese des Blasenschmerzsyndroms

| Mögliche Ursachen       | Pathogenese                                         |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|
| Epitheliale Dysfunktion | Erhöhte Permeabilität (Defekt der GAG-Schicht)      |
| Allergisch              | Mastzellaktivierung und -degranulation              |
| Autoimmunologisch       | IgG, C4, ANA und AK gegen Mitochondrien             |
| Neurologisch            | Aktivierung von C-Fasern, erhöhte Nervenfaserdichte |
| Vaskulär                | Verminderte Durchblutung der Blasenwand             |
| Infektiös               | Toxine von Bakterien, Viren, Pilzen                 |

IIIA und B der NIDDK/NIH-Klassifikation (1999) und Prostataodynien.

### 1.1.3 Harnröhrenschmerzsyndrom

Leitsymptom ist ein wiederkehrender Harnröhrenschmerz ohne Infektionszeichen, vornehmlich beim Urinieren in Verbindung mit ständigem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und häufig Dyspareunie. Dieser Begriff bezieht sich auf die Frau und ersetzt die Bezeichnung Urethralyndrom.

### 1.1.4 Penissschmerzsyndrom

Leitsymptom ist ein Schmerz im nicht erigierten Penis ohne Projektion auf die Harnröhre.

### 1.1.5 Skrotumschmerzsyndrom

Leitsymptom ist der intermittierende Schmerz im Skrotum. Die Unterscheidung der folgenden aufgezählten Formen ergibt sich durch die palpatorische Untersuchung des Skrotalinhaltes, wobei der Tastbefund außer der Druckdolenz keinen pathologischen Befund ergibt:

- Hodenschmerzsyndrom
- Nebenhodenschmerzsyndrom
- Als Sonderform des Nebenhodenschmerzsyndroms gilt das Postvasektomieschmerzsyndrom.

## 1.2 Gynäkologische Schmerzsyndrome

Diese Syndrome sind charakterisiert durch persistierende oder wiederkehrende Schmerzepisoden, lokalisiert entweder in der Vagina, Vulva, Klitoris oder den Adnexen in Verbindung mit Beschwerden, die eine Harntrakt- oder Sexualdysfunktion vermuten lassen. Beschwerden wie beim Beckenschmerzsyndrom können auch durch eine Endometriose oder durch Bestrahlung im kleinen Becken ausgelöst werden.

## 1.3 Proktologisches Schmerzsyndrom: Anorektales Schmerzsyndrom

Leitsymptom ist der persistierende oder wiederkehrende Schmerz im anorektalen Bereich mit Schmerzdruckpunkten von Sehnenansätzen, häufig verstärkt bei der Defäkation. Es sind sonst keine erkennbaren pathologischen Veränderungen vorhanden (z. B. Fissuren, Hämorrhoiden, thrombosierte Analvenen).

## 1.4 Neurologisches Schmerzsyndrom: Pudendus-schmerzsyndrom

Dabei handelt es sich um neuropathische Schmerzen (= Erkrankung des peripheren Nervensystems) im Versorgungs-

gebiet des N. pudendus einhergehend mit Rektum-, Harntrakt- und/oder Sexualdysfunktion, gegebenenfalls mit wechselnder Lokalisation. Der Schmerz tritt typischerweise auf einer Seite auf.

## 1.5 Isoliertes neuromuskuläres Schmerzsyndrom: Beckenbodenmuskelschmerzsyndrom

Es ist charakterisiert durch persistierende oder wiederkehrende Schmerzepisoden im Beckenboden mit Triggerpunkten an verschiedenen Sehnenansatzpunkten. Ein erhöhter Tonus und eine gesteigerte Reflexaktivität der Beckenbodenmuskulatur (auch als Beckenbodenüberaktivität bezeichnet) sind immer vorhanden. Diese werden als Auslöser dieses Schmerzsyndroms diskutiert. LUTS, Rektum- und/oder Sexualdysfunktionen können sich sekundär entwickeln.

## 2. Diagnostik

Bei allen folgenden Schmerzsyndromen ist eine Schmerzbeurteilung erforderlich (z. B. VAS-Analyse).

### 2.1 Erforderliche Diagnostik des Blasenschmerzsyndroms

- Allgemeine Anamnese
- Schmerzanamnese (in Anlehnung an die IASP-Klassifikation [3]):
  - Schmerzdauer (> 6 Monate)
  - Blasenfüllungsabhängig oder andere Triggermechanismen
  - Auftreten (sporadisch, zyklisch, kontinuierlich)
  - Schmerzcharakter (brennend, drückend, stechend)
- Untersuchung:
  - Inspektion des äußeren Genitales
  - Palpation des Unterbauches
  - Harnanalyse mit Harnkultur und Harnzytologie (Spontanharnzytologie)
  - Restharnbestimmung
  - Sonographie des oberen Harntraktes
  - Uroflowmetrie
  - Miktionsprotokoll
  - Zystoskopie und Harnröhrenkalibrierung
  - Psychologische Untersuchung als Teil einer multidisziplinären Evaluierung (z. B. Depression)

Bei entsprechender Schmerz- und Miktionsanamnese und ausgeschlossenen Pathologien ergibt sich die Diagnose Blasenschmerzsyndrom, die zur Einleitung einer spezifischen Therapie berechtigt. Die NIH-Ausschlusskriterien dienen vorrangig wissenschaftlichen Studien und haben sich in der Praxis als zu restriktiv erwiesen.

Bei Therapieversagern und der Notwendigkeit einer Klassifikation im Rahmen von Studien ergibt sich das Erfordernis der weiterführenden Untersuchung.

### Diagnosekriterien für eine interstitielle Zystitis nach NIDDK und NIH

Kategorie A (mindestens 1 zutreffend):

- Diffuse Glomerulationen (> 10 pro Quadrant) in mindestens 3 Quadranten
- Klassisches Hunner-Ulkus

Kategorie B (mindestens 1 zutreffend):

- Mit der Harnblase assoziierte Schmerzen
- Harndrang

Absolute Ausschlusskriterien:

- Harnblasenkapazität > 350 ml
- Fehlen starken Harndrangs bei rascher Füllung der Harnblase
- Autonome Detrusorkontraktionen
- Keine Nykturie oder < 8 Miktionen/Tag
- Aktiver Herpes genitalis
- Chemische Zystitis, Strahlenzystitis oder Tuberkulose der Harnblase
- Harnblasentumoren

Relative Ausschlusskriterien:

- Beschwerden < 9 Monate
- Ansprechen auf Anticholinergika, Antibiose, Spasmolytika
- Bakterielle Zystitis/Prostatitis in den letzten 3 Monaten
- Urolithiasis oder Urethraldivertikel
- Uterus-, Vagina-, Urethrankarzinom
- Vaginitis oder < 18 Jahre

#### Weiterführende Diagnostik

*Zystoskopie in Narkose zur Hydrodistension und/oder Blasenwandbiopsie*

Die Hydrodistension muss standardisiert erfolgen: Blasenfüllung mit 80 cm Wasserdruck für eine Minute, danach Entleerung der Blase mit Volumsbestimmung der Füllmenge und Zystoskopie mit Evaluierung der Glomerulationen (mindestens 10 in 3 Quadranten).

Aus den Ergebnissen dieser beiden Untersuchungen ergibt sich die Möglichkeit der Klassifikation in Hinblick auf den Schweregrad des Blasenschmerzsyndroms nach dem ESSIC-Schema (2006; Tab. 2).

**Tabelle 2:** ESSIC-Klassifikation: Klassifizierung des Blasenschmerzsyndroms anhand der Zystoskopieergebnisse bei der Hydrodistension und intravesikalen Biopsie

|                        | Zystoskopie mit Hydrodistension |        |                 |              |
|------------------------|---------------------------------|--------|-----------------|--------------|
|                        | fehlend                         | normal | Glomerulationen | Hunner-Ulkus |
| <b>Biopsie fehlend</b> | XX                              | 1X     | 2X              | 3X           |
| <b>normal</b>          | XA                              | 1A     | 2A              | 3A           |
| <b>nicht schlüssig</b> | XB                              | 1B     | 2B              | 3B           |
| <b>positiv</b>         | XC                              | 1C     | 2C              | 3C           |

Nachdem beim chronischen Blasenschmerzsyndrom heute der Schmerz und nicht die Morphologie im Vordergrund steht, haben das ESSIC-Schema und die alleinige Hydrodistension unter diesem Gesichtspunkt in der Routine nur mehr einen sehr eingeschränkten Stellenwert.

#### Komparative Zystometrie (0,2 Mol KCl-Test)

Zur Evaluierung der Behandlungsaussichten der gegebenenfalls defekten GAG-Schicht.

## 2.2 Erforderliche Diagnostik des Prostata-schmerzsyndroms

- Anamnese
- IPSS
- Untersuchung:
  - Inspektion, Palpation des äußeren Genitales
  - DRE mit Beurteilung des Analsphinktertonus
  - Harnanalyse, Harnkultur
  - Prostataexprimat, Sekretkultur
  - Uroflowmetrie
  - PSA
  - Unterbauchsonographie (Blase, Prostata, Samenblasen, Restharn)

Bei Therapieresistenz oder unklaren Befunden ist eine weiterführende Diagnostik indiziert.

#### Weiterführende Diagnostik

- TRUS
- Flow-EMG
- Druck-/Fluss-Messung
- Zystoskopie
- MRT
- Neuropsychologische Tests (z. B. Bulbocavernosus-Reflexzeitmessung, Sphinkter-EMG) zur Abgrenzung gegenüber anderen Schmerzsyndromen

## 2.3 Erforderliche Diagnostik des Harnröhren-schmerzsyndroms bei der Frau

- Miktionsanamnese, Miktionsprotokoll
- Untersuchungen:
  - Harnanalyse, Harnkultur
  - Harnzytologie – frischer Spontanharn (kein Morgenharn)
  - Uroflowmetrie (Flow-EMG)
  - Urethrozystoskopie
  - Harnröhrenkalibrierung
  - Urethrale Palpation/Kompression (zum Ausschluss von infizierten paraurethralen Drüsen, Urethraldivertikeln)
  - Vaginale und Beckenbodenpalpation (Schmerztriggerpunkte als Teil eines „pain mappings“)
  - Gynäkologische Untersuchung

Bei Therapieresistenz oder unklaren Befunden ist eine weiterführende Abklärung indiziert.

#### Weiterführende Diagnostik

- MCU
- MRT
- Sonographie der Harnröhre
- Urethraler und vaginaler Abstrich zum Nachweis von uropathogenen Mikroorganismen und Pilzen (bringen selten brauchbare Befunde)

## 2.4 Erforderliche Diagnostik beim Penis- und Skrotumschmerzsyndrom

- Anamnese
- Inspektion und Palpation
- Sonographie

## 2.5 Erforderliche urologische Diagnostik bei gynäkologischen Schmerzsyndromen

Zum Ausschluss morphologischer oder funktioneller Pathologien im urologischen Bereich sind folgende Untersuchungen möglich:

- Anamnese
- Vaginale Untersuchung
- Palpation: bimanuell, Unterbauch, Schmerztriggerpunkte
- Harnanalyse
- Sonographie des Urogenitaltraktes
- Urethrozystoskopie

Die spezifische Diagnostik ist durch den Facharzt für Gynäkologie durchzuführen.

## 2.6 Erforderliche urologische Diagnostik beim anorektalen Schmerzsyndrom

Zum Ausschluss morphologischer oder funktioneller Pathologien im urologischen Bereich sind folgende Untersuchungen möglich:

- Anamnese
- Rektale Untersuchung und Palpation des Unterbauches
- Harnanalyse
- Sonographie des Unterbauches und TRUS

Eine weiterführende Diagnostik ist durch den Proktologen durchzuführen.

## 2.7 Erforderliche Diagnostik beim Pudendus-schmerzsyndrom

Urologische, gynäkologische und proktologische Schmerzsyndrome und lokale Pathologien im kleinen Becken sind durch die zuvor angeführten Untersuchungen auszuschließen.

- Anamnese: Typisch sind die Seitendifferenz und eine vorwiegend brennende Schmerzqualität.
- Untersuchungen:
  - Druckschmerzpunkte bei perinealer, vaginaler und rektaler Untersuchung
  - Elektrophysiologische Untersuchung des N. pudendus (Nervenleitgeschwindigkeit mithilfe der St.-Mark's-Elektrode in spezialisierten Zentren)
  - MRT des kleinen Beckens mit besonderer Berücksichtigung des Verlaufs des N. pudendus und des Conus medullaris

## 2.8 Erforderliche Diagnostik beim Beckenboden-muskelschmerzsyndrom

- Urologische, gynäkologische und proktologische Schmerzsyndrome und lokale Pathologien im kleinen Becken sind durch die zuvor angeführten Untersuchungen auszuschließen.
- Myofasziale Triggerpunkte (z. B. Sehnenansätze von Os coccygeum, Os sacrum, Os pubis)
- Flow-EMG
- MRT des kleinen Beckens mit besonderer Berücksichtigung des Verlaufs des N. pudendus und MRT des thorakolumbalen Überganges und LWS (Conus medullaris und Cauda equina)
- Pudendusinfiltration perineal mit digitaler vaginaler/rektaler Assistenz; durch nachfolgende Schmerzfremheit Bestätigung der Diagnose

- Elektrophysiologische Untersuchung des N. pudendus und des analen Sphinkters (Nervenleitgeschwindigkeit mithilfe der St.-Mark's-Elektrode bzw. konventionelle EMG-Ableitung vom quergestreiften analen Sphinkter in spezialisierten Zentren)

Bei der Diagnostik muss auf Mischformen und fließende Übergänge Rücksicht genommen werden.

## ■ 3. Therapie des Beckenschmerzsyndroms

Da die Ursache dieses Schmerzsyndroms unbekannt ist, kann eine kausale Behandlung nicht erfolgen. Durch die belastende Chronizität des Leidens kommt häufig noch die therapeutische Frustration auf Patientenseite und wohl auch von ärztlicher Seite hinzu. Häufig verlangen die Betroffenen invasivere Maßnahmen in der Hoffnung, davon profitieren zu können. In diesem Falle ist eine eingehende Beratung der Betroffenen besonders wichtig.

Realistische Therapieziele sind:

- Schmerzreduktion von max. 50 %
- Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität
- Erhaltung der sozialen Rolle im Beruf und privat

Für die meisten der angeführten Therapieformen ist der LoE 2–4, der Grad der Empfehlung C–D.

### 3.1 Therapie des Blasenschmerzsyndroms [4]

#### 3.1.1 Konservative Therapie

- Verhaltenstherapie (Änderung des Lebensstils, Stressreduktion, Diätberatung)
- Physikalische Therapie (Entspannungstherapie, Manualtherapie, TENS etc.)
- Pharmakotherapie (Antimuskarinika, Antispastika, Analgetika, Antidepressiva, Antikonvulsiva)

#### 3.1.2 Komplementäre Therapie (in den ICI 2009 und EAU-Guidelines wegen fehlender Studien nicht angeführt)

- Akupunktur
- Homöopathie
- Psychotherapie

#### 3.1.3 Minimal-invasive Therapie

- Intravesikale Therapie (GAG-Layer-Substitution, EMDA)
- Botulinumtoxin-A-Therapie (off-label)
- Sakrale Nervenblockade (Lokalanästhetikum)
- Sakrale Neuromodulation
- TUR bei Ulzera

#### 3.1.4 Offen-chirurgische Therapie

- Blasenaugmentation mit/ohne supratrigonale Zystektomie
- Ultima ratio: Zystektomie mit supravessikaler Harnableitung (evtl. mit Urethrektomie); cave: keine Erfolgsgarantie!

### 3.2 Therapie des Prostataschmerzsyndroms [5–8]

#### 3.2.1 Konservative Therapie

- Verhaltenstherapie (Änderung des Lebensstils)
- Physikalische Therapie (Beckenbodenentspannung, Manualtherapie, Balneotherapie)

- Pharmakotherapie:
  - Antibiotika: Eine negative Prostataexprimatkultur schließt eine erregurbedingte Prostatentzündung nicht aus. Daher ist eine antibiotische Therapie mit Chinolonen (4 Wochen) und anschließend Makroliden/Doxyzyklinen (2 Wochen) gerechtfertigt.
  - Analgetika ohne/in Kombination mit nicht-retardierten NSAR (*cave*: Nebenwirkungen!)
  - Schwach wirksame Opioide (Tramadol); *cave*: Nebenwirkungen!
  - Alpha-Blocker
  - Alpha-5-Reduktase-Hemmer
  - Phytotherapie

### 3.2.2 Komplementäre Therapie (in den ICI 2009 und EAU-Guidelines wegen fehlender Studien nicht angeführt)

- Hochenergetische Magnetfeldtherapie
- Stoßwellentherapie
- Homöopathie
- Akupunktur
- Psychotherapie

### 3.2.3 Chirurgische Therapie

- Botulinumtoxin-A-Injektionen (off-label)
- Ultima ratio: TURP bei zusätzlicher Indikation (z. B. Prostatasteinnester)

## **3.3 Therapie des Harnröhrenschmerzsyndroms [1, 9–14]**

### 3.3.1 Konservative Therapie

- Physikalische Therapie (Beckenbodenentspannungstraining)
- Pharmakotherapie:
  - Antimuskarinika
  - Alpha-Blocker
  - Schmerztherapie: Analgetika, Antidepressiva, Antispastika
  - Antibiotika (Doxyzyklin für 2 Wochen)
- Nicht-invasive elektrische Neuromodulation des N. pudendus mit Biofeedback zur Sphinkterentspannung

### 3.3.2 Minimal-invasive Therapie

- Harnröhrendilatation
- Sakrale Neuromodulation

## **3.4 Therapie des Penisschmerzsyndroms**

Eine spezifische Therapie gibt es zurzeit nicht. Die Schmerzbehandlung sollte im Rahmen einer allgemeinen Schmerztherapie in Form der WHO-Empfehlungen erfolgen.

### 3.4.1 Pharmakotherapie

- Analgetika
- Antidepressiva
- Antikonvulsiva

### 3.4.2 Komplementäre Therapie

- Homöopathie
- Akupunktur
- Psychotherapie

## **3.5 Therapie des Skrotumschmerzsyndroms [15]**

Als bekannte Ursachen können eine Vasektomie oder inguinale Herniotomie zu chronischem Hodenschmerz führen. Der Hodenschmerz nach Vasektomie tritt in 15–19 % auf und ist verursacht durch eine Kongestion des Vas deferens und des Nebenhodens.

### 3.5.1 Konservative Therapie

- Verhaltenstherapie (Vermeiden von beengender Kleidung, Kälteexpositionen, längerem Sitzen)
- Physikalische Therapie (Beckenbodenrelaxation inklusive Triggerpunkt-Therapie; LoE1b, Empfehlungsgrad A), Elektrotherapie (TENS-Verfahren), Osteopathie
- Pharmakotherapie:
  - Antibiotika: Eine antibiotische Therapie mit Chinolonen (4 Wochen) und anschließend Makroliden/Doxyzyklinen (2 Wochen) ist eine Option.
  - Alpha-Blocker
  - Nicht-steroidale Antiphlogistika
  - Trizyklische Antidepressiva

### 3.5.2 Minimal-invasive Therapie

- Infiltrationsanästhesie des Samenstranges

### 3.5.3 Chirurgische Therapie

- Chemische Neurolyse oder chirurgische Resektion des N. ilioinguinalis
- Vasovasostomie (nach Vasektomie)
- Epididymektomie (bei Nebenhodenschmerzsyndrom)

## **3.6 Therapie des gynäkologischen Schmerzsyndroms**

In Zusammenarbeit mit dem Gynäkologen.

## **3.7 Therapie des anorektalen Schmerzsyndroms**

In Zusammenarbeit mit dem Proktologen.

## **3.8 Therapie des Pudendusschmerzsyndroms**

Die Schmerztherapie besteht aus einer Basistherapie und der Therapie akuter Schmerzattacken. Eine Erfolglosigkeit kann nur nach einer Dauer von mind. 4 Wochen und nach Ausnutzung erlaubter Maximaldosen und der möglichen Kombinationen ausgesprochen werden. Bei den angeführten Therapien handelt es sich überwiegend um symptomatische Behandlungsmethoden.

### 3.8.1 Konservative Therapie

- Physikalische Therapie (nicht-invasive Neuromodulation des N. pudendus, Osteopathie)
- Pharmakotherapie: Die Schmerztherapie gehört zum Aufgabenbereich des Urologen. Bei komplexen Fällen ist die Zusammenarbeit mit einem Schmerztherapeuten erforderlich. Überwiegend peripher wirksame Analgetika zur Therapie von Schmerzattacken (LoE1 für Akutschmerzen; LoE4 für chronische Schmerzen).

- Analgetika: First-line-Therapie bei akuten Schmerzattacken:
  - ASS
  - Paracetamol

- Diclofenac
- Ibuprofen
- Naproxen
- Metamizol

- Opiode: Second-line bei Schmerzattacken. Strenge Indikation wegen Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung; *cave*: Suchtanamnese! Dosisänderung nur durch den Arzt, Kontrolle des Therapieerfolgs! Verabreichungsformen für die Pudendus-Neuralgie: oral, transdermal, transrektal; LoE 1–2 für alle Präparate:
  - Tramadol
  - Dihydrocodein
  - Hydromorphon

- Antidepressiva: Die Wirkung ist unabhängig von den antidepressiven Eigenschaften, über deszendierende serotonerge und noradrenerge schmerzhemmende Bahnen. Die Dosis bei der Schmerztherapie ist niedriger als die Dosis zur Behandlung einer Depression. Nicht geeignet sind SSRI-Präparate. Alle haben anticholinerge Nebenwirkungen!
  - Amitriptylin (Saroten): First-line-Therapie, LoE1

Bei fehlendem Effekt oder Nebenwirkungen in Abstimmung mit dem Schmerztherapeuten:

- Mianserin (Tolvon): LoE2
- Trazodon (Trittico): geringere anticholinerge Nebenwirkungen!

- Antikonvulsiva: Eine gleichwertige Alternative zu den Antidepressiva sind die Antikonvulsiva. Ihre Wirkweise besteht in der Hemmung der ektopen (pathologischen) Erregungsbildung durch Senkung der Frequenz der pathologischen Aktionspotenziale.
  - Gabapentin (Neurontin): LoE1
  - Pregabalin (Lyrica): LoE1

Bei fehlendem Effekt oder Nebenwirkungen in Abstimmung mit dem Schmerztherapeuten:

- Carbamazepin (Neurotop; Tegretol): LoE2
- Lamotrigin (Lamictal): LoE2

- Kombinationen: gegebenenfalls in Abstimmung mit einem Schmerztherapeuten:
  - Opiode und peripher wirksame Analgetika
  - Antikonvulsiva und/oder peripher wirksame Analgetika und/oder Antidepressiva

Nicht sinnvoll sind mehrere Opiode und/oder mehrere NSAR.

- Lokal anwendbare Substanzen:
  - Emla-Gel, Lidocain-Pflaster (Versatis-Pflaster®)
  - Capsaicin-Pflaster (Qutenza®)

### 3.8.2 Minimal-invasive Therapie

Es gibt die Möglichkeit einer temporären und einer permanenten Nervenblockade.

- Regionale Nervenblockade

- Gezielte, CT-gesteuerte perkutane Nerveninfiltration im Alcock-Kanal
- Transsakrale S2–S4-Nervenblockade

### 3.8.3 Chirurgische Therapie

- Chirurgische Dekompression des N. pudendus mit perinealem Zugang

### 3.8.4 Komplementäre Therapie

- Homöopathie
- Akupunktur

## 3.9 Therapie des Beckenbodenmuskelschmerzsyndroms

### 3.9.1 Konservative Therapie

- Physikalische Therapie (Entspannungsübungen, Manualtherapie, Osteopathie, lokale Wärmebehandlung)
- Pharmakotherapie:
  - Antispastika: Anwendung häufig durch Nebenwirkungen stark limitiert:
    - Buscopan® (Butylscopolamin) *per os* (parenteral nur spasmolytische Wirkung)
    - Myolastan® (Tetrazepam)
    - Sirdalud® (Tizanidin)
    - Dantamycin® (Dantrolene)
    - Lioresal® (Baclofen)
  - Analgetika: Kombination mit Antispastika häufig sinnvoll:
    - Entsprechend den Vorgaben der WHO-Richtlinien
    - Norgescic® (Orphenacin + Paracetamol)
  - Antikonvulsiva und Antidepressiva: siehe Kapitel 3.8

### 3.9.2 Minimal-invasive Therapie

Es gibt die Möglichkeit einer temporären und einer permanenten Nervenblockade.

- Regionale Nervenblockade des N. pudendus
- Transsakrale Neuromodulation

### 3.9.3 Chirurgische Therapie

Keine.

### 3.9.4 Komplementäre Therapie

- Akupressur
- Akupunktur
- Psychotherapie

#### Anmerkung zur komplementären Therapie

Die komplementären Therapien werden häufig mit zum Teil über Placeboniveau liegenden Behandlungsergebnissen angewendet, sind aber in der Publikation der ICI 2009 und in den EAU-Leitlinien nicht angeführt.

#### Literatur:

1. Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology* 2003; 62: 976–82.

2. Fitzgerald MP, Brensinger C, Brubaker L, et al.; ICDB Study Group. What is the pain of interstitial cystitis like? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 69–72.

3. Pösch E. Schmerzdokumentation in der Praxis. Klassifikation, Stadieneinteilung, Schmerzfragebögen. Springer, Berlin, 2005.

4. Hampel C (Hrsg). Overactive Bladder – Aktuelle Behandlungsstrategien für die Praxis. UNI-Med Science, Bremen, 2009.
5. Yang G, Wei Q, Li H, et al. The effect of alpha-adrenergic antagonists in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Androl 2006; 27: 847–52.
6. Nickel JC, Krieger NJ, McNaughton-Collins M, et al.; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med 2008; 359: 2663–73.
7. Schaeffer AJ, Anderson RU, Krieger JN, et al. The assessment and management of male pelvic pain syndrome, including prostatitis. In: McConnell J, Abrams P, Denis L, et al. (eds). Male Lower Urinary Tract Dysfunction. Evaluation and Management. Health Publications, Paris, 2006; 341–85.
8. Cornel EB, van Haarst EP, Schaarsberg RW, et al. The effect of biofeedback physical therapy in men with Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III. Eur Urol 2005; 47: 607–11.
9. Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW, et al. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? J Urol 2004; 172: 232–5.
10. Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. J Urol 2001; 166: 2226–31.
11. Chen YL, Ha LF, Cen J, et al. [Comparative observation on therapeutic effects of electroacupuncture and manual acupuncture on female urethral syndrome]. Zhongguo Zhen Jiu 2005; 25: 425–6.
12. Kaplan WE, Firlit CF, Schoenberg HW. The female urethral syndrome: external sphincter spasm as etiology. J Urol 1980; 124: 48–9.
13. Fall M, Baranowski AP, Elneil S, et al. EAU Guidelines on chronic pelvic pain. European Association of Urology, 2008.
14. Costantini E, Zucchi A, Del Zingaro M, et al. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. Urol Int 2006; 76: 134–8.

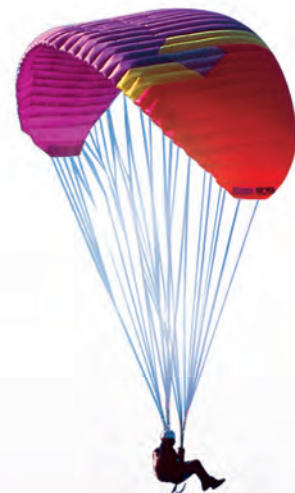
# Inkontan

Wirkstoff: Trosipiumchlorid

## HARNINKONTINENZ FLEXIBEL THERAPIEREN



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



Montavit

Fachkurzinformation nebenstehend

WIEDER FREI FÜHLEN ...

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

**INKONTAN Filmtabletten. Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 15 mg Trosipiumchlorid (1 Filmtablette enthält 30 mg Trosipiumchlorid). Hilfsstoffe: Titan-dioxid, mikrokristalline Zellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Laktose, Maisstärke, Natrium-Stärkeglykolat, Polyvidon K25, hochdisperses Siliziumdioxid, Stearinsäure. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusorinstabilität oder Detrusorhyperreflexie mit den Symptomen häufiges Harnlassen, Harndrang und unfreiwilliger Harnabgang mit oder ohne Harndrang. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparates, Harnverhaltung, Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmien, Myasthenia gravis, schwere Colitis ulcerosa, toxisches Megacolon, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance unter 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Kinder unter 12 Jahre. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** G04BD. **Zulassungsinhaber:** Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., 6060 Absam/Tirol.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

## Kassenvergütete Desmopressin-Therapie mit Nocutil®

Gebro Pharma bietet mit der Nocutil® Produktlinie Desmopressin-Präparate für folgende Anwendungsgebiete:



### Nocutil® 0,2 mg Tabletten [1]:

- Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren.
- Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus.
- Behandlung der Nykturie, verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (bei einer Urinproduktion in der Nacht, welche die Blasenkapazität überschreitet).



### Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray 6 ml [2]:

- Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus.



Neben der österreichischen Wertschöpfung – entwickelt und hergestellt in Österreich – bietet die Nocutil®-Produktpalette noch viele weitere Vorteile.

### ■ Nocutil® 0,2 mg Tabletten

Die Therapie der Enuresis nocturna stellt nach wie vor für viele Ärzte eine Herausforderung dar, was Zeitaufwand, Erklärungsbedarf und Betreuung von Eltern und Kindern betrifft. Daher sollten Sie sich zumindest um die Kassenerstattung keine Sorgen machen müssen:

- **Einzige 0,2 mg Desmopressin-Tabletten im Erstattungskodex (EKO) [3]:**

**Nocutil®**  
0,2 mg Tabletten



**Erstanbieter Desmopressin**  
0,2 mg Tabletten



- **Kostengünstigste Desmopressin-Tabletten im Erstattungskodex (EKO) bei Enuresis nocturna [4]:**

**Nocutil®**  
0,2 mg Tabletten **1,40**



**Nocutil® um 13,6 % günstiger**

**Desmopressin Melt**  
120 µg – Lyophilisat **1,62**



- **Kostengünstigste Monatstherapiekosten (30 Tage, 2 Stk. täglich) [5]:**

**Nocutil®**  
0,2 mg Tabletten **84,05**



**Ersparnis mit Nocutil® € 53,25/€ 13,39**

**Erstanbieter Desmopressin®**  
0,2 mg Tabletten **137,30**



**Desmopressin Melt**  
120 µg – Lyophilisat **97,44**



### ■ Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray 6 ml

Diabetes insipidus ist kein häufiges Krankheitsbild, die Diagnose bedeutet für den Patienten aber oft eine lebenslange Therapie. Zur Behandlung des zentralen Diabetes insipidus gibt es in der Grünen Box mit IND:

- **Kostengünstigster Desmopressin-Nasenspray [6]:**

**Nocutil®**  
0,1 mg/ml-Nasenspray 6 ml **37,40**



**Nocutil® um 7,5 % günstiger**

**Erstanbieter**  
0,1 mg/ml-Nasenspray 6 ml **39,90**



Fachkurzinformation siehe Seite 26

### Literatur:

1. Fachinformation Nocutil® 0,2 mg Tabletten.
2. Fachinformation Nocutil® 0,1 mg/ml-Nasenspray 6 ml.
3. Erstanbieter 0,2 mg Tabletten: NO Box. Warenverzeichnis der Öst. Apotheker-VerlagsGmbH September 2012.
4. Kassenpreis pro Stück in der jeweils kostengünstigsten Packungsgröße.

5. Warenverzeichnis der Öst. Apotheker-VerlagsGmbH September 2012.
6. Kassenpreis pro Packung. Warenverzeichnis der Öst. Apotheker-VerlagsGmbH September 2012.

### Weitere Informationen:

**Gebro Pharma**  
Gebro Pharma GmbH  
Bettina Wimmer Bakk.  
A-6391 Fieberbrunn, Bahnhofbichl 13  
E-Mail: [bettina.wimmer@gebro.com](mailto:bettina.wimmer@gebro.com)

## Detrusitol® (Tolterodin) – bewährte Therapie bei überaktiver Harnblase seit 1998

### Detrusitol® (Tolterodin) – Therapie erster Wahl

Der kompetitive Muskarinrezeptorantagonist Detrusitol® (Tolterodin) war die erste, spezifisch zur Behandlung von Dranginkontinenz, verbunden mit Symptomen imperativen Harndrangs und/oder Pollakisurie, zugelassene Therapie in Österreich. Seit knapp 15 Jahren vereint Detrusitol® Wirksamkeit und gute Verträglichkeit in einem Wirkstoff und wird als bewährte Substanz in der First-line-Therapie bei überaktiver Harnblase empfohlen [1]. Dies wird durch eine Vielzahl von Studien und Metaanalysen, welche die Effektivität und den Nutzen dieser Therapie belegen, unterstrichen.

### Detrusitol® (Tolterodin) – bei unterschiedlichen Patientengruppen

Detrusitol® (Tolterodin) eignet sich für unterschiedliche Patientengruppen und ist mit Dosisanpassung auch bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen einsetzbar. Besonders bei älteren Patienten ist jedoch die Möglichkeit typischer zentralnervöser Nebenwirkungen unter anticholinerger Therapie zu beachten [2].

### Santizor® Retard-Form – die Einmalgabe

Im Frühjahr 2013 wird Santizor® als retardierte Form von Tolterodin erstmals in der Grünen Box verschreibbar sein. Die Einmalgabe von Santizor® ermöglicht bei Patienten mit überaktiver Blase, sowohl mit als auch ohne vorherige Anticholinergika-Behandlung, gute Compliance und eine signifikante



Verbesserung des Nebenwirkungsprofils gegenüber nicht-retardiertem Tolterodin IR [3, 4].

### Tolterodin Pfizer® – das preisgünstige Generikum vom Originalhersteller

Patientensicherheit und Produktqualität sind bei Pfizer oberste Priorität. Neben innovativen Pfizer-Originalen stehen in Zukunft bewährte Substanzen auch als Pfizer-Generika zur Verfügung. Tolterodin Pfizer®, das Generikum von Detrusitol®, wird im Frühjahr 2013 in gewohnter Originalqualität in der Grünen Box erhältlich sein.

#### Fazit

Mit gut dokumentierter therapeutischer Wirksamkeit sowie langjähriger klinischer Erfahrung sind Detrusitol®, Santizor® und Tolterodin Pfizer® unverzichtbare und ökonomisch effiziente Standardtherapien in der Behandlung der überaktiven Blase.

#### Literatur:

1. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. Eur Urol 2011; 59: 387–400.
2. Detrusitol Fachinformation, Stand: Juni 2011.
3. Siami P, Seidman LS, Lama D. A multicenter, prospective, open-label study of tolterodine extended-release 4 mg for overactive bladder: the speed of onset of therapeutic assessment trial (STAT). Clin Ther 2002; 24: 616–28.
4. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, et al.; Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. Urology 2001; 57: 414–21.

Fachkurzinformation siehe Seite 26.

#### Weitere Informationen:



Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Eva Denk  
A-1210 Wien  
Floridsdorfer Hauptstraße 1  
Postfach 439  
E-Mail: [eva.denk@pfizer.com](mailto:eva.denk@pfizer.com)

DET004-12/11/12.10.2012

## Aglandin® (Tamsulosin)

### Sichere und effektive Behandlung der Nykturie bei Männern mit BPH

Unter Nykturie versteht man ein vermehrtes nächtliches Wasserlassen, welches u. a. auch von der Trinkmenge vor dem Schlafengehen abhängig ist. Wird jedoch normal viel getrunken und muss man trotzdem mehr als 1–2× nachts zur Toilette gehen, spricht man von Nykturie. Die häufigste Ursache für nächtlichen Harndrang ist die Herzmuskelschwäche, Nykturie ist daneben aber auch noch auf Zuckerkrankheit oder falsch eingenommene harntreibende Medikamente zurückzuführen. Besonders typisch ist die Nykturie bei älteren Männern mit einer gutartigen Prostatavergrößerung (Prostatahyperplasie – BPH). Durch die Einengung der Harnröhre kommt es zu einer unvollständigen Entleerung der Harnblase und somit zu einem früh einsetzenden erneuten Harndrang, was sich besonders im Liegen bemerkbar macht.

Nächtliche Blasenentleerungen als häufigste Ursache für Durchschlafstörungen bei älteren Menschen sind seit Längerem bekannt. In einer Arbeit von Middelkoop et al. [1] wurde dies in eindrucksvoller Weise belegt. Diese niederländische Studie zu Ein- und Durchschlafstörungen wurde an 1485 Frauen und Männern im Alter zwischen 50 und 93 Jahren durchgeführt. Der Fragebogen umfasste Fragen u. a. zum Schlaf und zu Einschlafschwierigkeiten, nächtlichem Erwachen und Tagesmüdigkeit. Die Hauptursachen für Schlafprobleme wurden verschiedenen Kategorien (z. B. Kreislaufprobleme, urologische, neurologische oder dermatologische Probleme) zugeordnet. Einschlafschwierigkeiten waren hauptsächlich auf Sorgen begründet; Durchschlafprobleme, an welchen jeder 4. Teilnehmer litt, wurden zu einem überwiegenden Teil durch Nykturie verursacht – bei 72 % der Männer und 63,5 % der Frauen.

Als spezifisch männliches Problem zeigte sich die Zunahme der Schlafprobleme mit höherem Alter [1]. Beeinträchtigte Tagesaktivität, Depressionsneigung und verminderte kognitive Leistungsfähigkeit waren die Konsequenzen dieser Durchschlafprobleme. Die mit Nykturie in Zusammenhang stehenden Schlafstörungen haben also einen

bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen und bilden nebenbei noch einen relevanten Risikofaktor für nächtliche Stürze und Frakturen mit allen ökonomischen Konsequenzen.

### Langzeitdaten für Männer mit BPH bei Aglandin® (Tamsulosin)

Der Alpha-1-Blocker Tamsulosin ermöglicht eine sichere und effektive Behandlung der Nykturie bei Männern mit BPH, wodurch das Durchschlafen erleichtert wird. Tamsulosin ist ein Antagonist an  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren und zeigt im Gegensatz zu anderen Alphablockern eine vergleichsweise hohe antagonistische Selektivität für prostatiche  $\alpha_{1A/1L}$ -Adrenozeptoren. Diese Rezeptorselektivität führt einerseits zu einer Relaxation der glatten Muskulatur des Blasenhalsses, der Harnröhre und der Prostata, verbunden mit einem erleichterten Harnabfluss, und wird andererseits mit einer geringeren Nebenwirkungsrate in Verbindung gebracht.

Die Studie, welche das erleichterte Durchschlafen belegte, war jene von Nayan et al. [2], welche in den USA über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren durchgeführt wurde. Dabei wurden insgesamt 609 Patienten mit LUTS bei BPH untersucht, 109 von ihnen über 6 Jahre. Tamsulosin wurde den Patienten gegen die BPH-Symptome verabreicht. Eine Auswertung erfolgte alle 3 Monate und umfasste den AUA-Symptom-Index sowie den Boyarsky-Symptom-Score. Neben der Veränderung des  $Q_{\max}$ , der Lebensqualität und des Residualvolumens wurden Veränderungen in Bezug

auf die Nykturie untersucht. Hinsichtlich der primären Wirksamkeitseindpunkte zeigte sich, dass das rasche Ansprechen auf die Tamsulosin-Therapie alle 6 Jahre hindurch anhält. So verbesserte sich der  $Q_{\max}$  im Durchschnitt zwischen 1,01 und 2,29 ml/s gegenüber dem Basiswert. 71,6–80,7 % der behandelten Patienten wiesen über den gesamten Zeitraum einen Abfall des AUA-Symptom-Index von > 25 % auf. Bei den sekundären Wirksamkeitseindpunkten (AUA-Subset- und Boyarsky-Symptom-Scores) wurde auch die Verbesserung der Nykturie berücksichtigt. Für Tamsulosin zeigte sich in beiden Fällen bereits im 1. Jahr eine signifikante Verbesserung der Nykturie. Diese hielt trotz des mit dem Alter der Männer steigenden Nykturierisikos bemerkenswert gut über die 6-jährige Beobachtungszeit an. Die Studie zeigt, dass sich das positive Wirkungs- und Sicherheitsprofil aus den Kurzzeituntersuchungen auch über den Beobachtungszeitraum von 6 Jahren ausdehnen lässt.

Zu ebenso positiven Langzeitergebnissen in der BPH-Therapie mit Tamsulosin gelangt auch eine europäische Studie. Schulmann et al. [3] untersuchten darin 516 Patienten aus 2 europäischen Studien. Die Teilnehmer erhielten 1× täglich Tamsulosin 0,4 mg (Therapiezeitraum: 4 Jahre). Es kam zu einer signifikanten Verbesserung des  $Q_{\max}$  – dieser lag zwischen 1,2 und 2,2 ml/s ( $p < 0,001$ ) –, die über die gesamte Beobachtungszeit anhält. Als ebenfalls nachhaltig erwies sich das Absinken des Boyarsky-Symptom-Scores verglichen mit dem Basis-



wert zwischen 4,1 und 4,7 Punkten ( $p < 0,001$ ). Die Zahl der Patienten, bei denen der Symptom-Score um 25 % oder mehr sank, blieb über 4 Jahre hinweg stabil und lag kontinuierlich bei etwas unter 80 %.

Diese Studien zeigen die anhaltende Wirkung, die Sicherheit und die ausgezeichnete Langzeitverträglichkeit von Tamsulosin für bis zu 6 Jahre bei Patienten mit LUTS mit BPH-Symptomen.

#### Literatur:

1. Middelkoop HA, Smilde-van den Doel DA, Neven AK, et al. Subjective sleep characteristics of 1,485 males and females aged 50-93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: M108-15.
2. Narayan P, Evans CP, Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2003; 170: 498-502.
3. Schulman CC, Lock TM, Buzelin JM, et al. Long-term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001; 166: 1358-63.

#### Weitere Informationen:

**GEROT LANNACH**

G.L. Pharma GmbH  
Dr. med. Hugo Leodolter  
A-1160 Wien  
Arnethgasse 3  
Tel.: 01/485 35 05-170  
Fax: 01/485 35 05-393  
E-Mail: hugo.leodolter@gl-pharma.at

### Wir bedanken uns bei unseren Reviewern 2012!

G. Gakis (Tübingen)  
T. Klotz (Weiden)

J. Rohayem (Münster)  
A. Stenzl (Tübingen)

H. van Ahlen (Osnabrück)

#### Fachkurzinformation zur 1. Umschlagseite

**AGLANDIN RETARD 0,4 mg – Kapseln. Zusammensetzung:** 1 Kapsel enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Kapselhülle: Mikrokristalline Cellulose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat und Talkum. **Kapselhülle:** Gelatine, Indigotin, Titandioxid, Gelbes Eisenoxid, Rotes Eisenoxid und Schwarzes Eisenoxid. **Druckfarbe:** Schellack, Schwarzes Eisenoxid und Propylenglycol. **Anwendungsgebiete:** Mono- und Kombinationstherapie von Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit (einschließlich Arzneimittel-induziertes Angioödem) gegen Tamsulosin oder einen der sonstigen Bestandteile; orthostatische Hypotonie in der Anamnese; schwere Leberinsuffizienz. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha<sub>1A</sub>-Adrenorezeptor-Antagonist. ATC-Code: G04CA02. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 10 und 30 Stück. **Stand der Information:** Juni 2012.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

**ANDROFIN 5 mg – Filmtabletten. Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 5 mg Finasterid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Natriumdodecylsulfat, vorverkleisterte Stärke, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) und Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** Sepifilm 002 (bestehend aus: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Macrogol-8-Stearat Typ I). **Anwendungsgebiete:** Benigne Prostatahyperplasie (BPH). **Gegenanzeigen:** Frauen, Kinder und Jugendliche; Überempfindlichkeit gegen Finasterid oder einen der sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft – Anwendung durch Frauen die schwanger sind oder möglicherweise schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit, Finasterid-Exposition – Risiko für männliche Föten). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Testosteron-5- $\alpha$ -Reduktase-Hemmer. ATC-Code: G04CB01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Stand der Information:** Juni 2012.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

#### Fachkurzinformation zur 2. Umschlagseite

**SIXANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel enthält: 30,0 mg Leuporelin (als Leuporelinacetat), entsprechend 28,58 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/ Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Retardmikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. Suspensionsmittel: D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure. **Anwendungsgebiete:** Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; nach chirurgischer Kastration; Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2012.

**TRENANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Zweikammerspritze mit 130 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 11,25 mg Leuporelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Polymilchsäure, Mannitol. Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Trenantone wird angewendet bei Erwachsenen. **Bei Männern:** Zur symptomatischen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Bei Frauen:** Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen anderen Bestandteil des Präparates; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; intraarterielle Injektion. **Bei Männern:** Nach chirurgischer Kastration bewirkt Trenantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels. **Bei Frauen:** Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2012. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., EURO PLAZA, Gebäude F, Technologiestraße 5, A-1120 Wien.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0712]

**TOLTERODIN PFIZER 1 mg/2 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 1 mg/ 2 mg Tolterodintartrat, entsprechend 0,68 mg/ 1,37 mg Tolterodin. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang, wie zum Beispiel bei Patienten mit Reizblase. **Gegenanzeigen:** Tolterodin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit – Harnretention; – unzureichend behandeltem Engwinkelglaukom; – Myasthenia gravis; – bekannter Überempfindlichkeit gegen Tolterodin oder einen der sonstigen Bestandteile gelistet in Abschnitt 6.1; – schwerer Colitis ulcerosa; – toxischem Megacolon. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Mai 2012. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

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

**SANTIZOR 4 mg Retardkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Retardkapsel enthält 4 mg Tolterodintartrat, entsprechend 2,74 mg Tolterodin. Jede 4 mg Retardkapsel enthält maximal 123 mg Saccharose. **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang, wie zum Beispiel bei Patienten mit Reizblase. **Gegenanzeigen:** Tolterodin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit – Harnretention; – unzureichend behandeltem Engwinkelglaukom; – Myasthenia gravis; – bekannter Überempfindlichkeit gegen Tolterodin oder einen der sonstigen Bestandteile gelistet in Abschnitt 6.1; – schwerer Colitis ulcerosa; – toxischem Megacolon. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Mai 2012. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

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

**DETRUSITOL® 1 mg/2 mg – Filmtabletten/DETRUSITOL RETARD® 2 mg/4 mg – Kapseln. Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1 mg/2 mg Tolterodintartrat entsprechend 0,68 mg/1,37 mg Tolterodin. 1 Retardkapsel enthält 2 mg/4 mg Tolterodintartrat, entsprechend 1,37 mg/2,74 mg Tolterodin. Jede 2 mg Retardkapsel enthält maximal 61,52 mg Saccharose. Jede 4 mg Retardkapsel enthält maximal 123,07 mg Saccharose. Sonstige Bestandteile Filmtabletten: **Kern:** mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumstärkeglycolat (Typ B), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Filmüberzug:** Filmgranula bestehend aus Hypromellose, mikrokristalliner Cellulose, Stearinsäure und Titandioxid (E171). Sonstige Bestandteile Retardkapseln: **Retardkapselinhalt:** Zuckerkügelchen (Saccharose und Maisstärke), Hypromellose, Surelease E-7-19010 klar: Ethylcellulose, mittelkettige Triglyzeride, Ölsäure. **Retardkapselhülle:** Gelatine. **Drucktinte:** Schellack, Titandioxid (E171), Propylenglykol, Simeticon. **Farbstoffe der blaugrünen Retardkapsel 2 mg:** Indigokarmin (E132), gelbes Eisenoxid (E172); Titandioxid (E 171). **Farbstoffe der blauen Retardkapsel 4 mg:** Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang wie zum Beispiel bei Patienten mit Reizblase. **Gegenanzeigen:** Tolterodin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Harnretention, unzureichend behandeltem Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis, bekannter Überempfindlichkeit gegen Tolterodin oder einen der sonstigen Bestandteile, schwerer Colitis ulcerosa, toxischem Megacolon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Urologische Spasmolytika. ATC-Code: G04BD07. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Juni 2011. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

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

**NOCUTIL® 0,2 mg – Tabletten. Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon (K25), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** – Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapie-maßnahmen erfolglos waren. – Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. – Zur Behandlung der Nykturie verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (bei einer Urinproduktion in der Nacht, welche die Blasenkapazität überschreitet). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Nocutil – Tabletten; – Neurologische Erkrankungen und Demenz; – Primäre und psychogene Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern; – Herzinsuffizienz und andere Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern; – Hyponatriämie oder eine Prädisposition zu Hyponatriämie; – Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min); – Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Desmopressin-Tabletten sind nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (unter einem Alter von 5 Jahren) bestimmt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Vasopressin und Analoga; ATC-Code: H01BA02. **Packungsgrößen:** 15, 60 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Kassenfrei, Yellow Box, RE2. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, A-6391 Fieberbrunn, Telefon: 0043/5354/5300-0, Telefax: 0043/5354/5300-710. **Stand der Information:** Jänner 2011.

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

**NOCUTIL® 0,1 mg/ml – Nasenspray. Zusammensetzung:** 1 ml enthält 0,1 mg Desmopressinacetat (entsprechend 0,089 mg Desmopressin). 1 Sprühstoß entspricht 10 Mikrogramm Desmopressinacetat. Sonstige Bestandteile: Benzalkoniumchlorid, Äpfelsäure, Natriumhydroxid, Natriumchlorid, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. **Gegenanzeigen:** Aufgrund der Abgabemenge von 10 Mikrogramm Desmopressinacetat pro Sprühstoß ist Nocutil nicht zur Anwendung an Säuglingen und Kindern unter 5 Jahren bestimmt. Desmopressin darf nicht angewendet werden bei: – Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe; – Schwangerschaftsgestose; – Primärer und psychogener Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern; – Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (Subtyp II), thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP); – Herzinsuffizienz und anderen Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern; – Hyponatriämie; – Niereninsuffizienz. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysenhinterlappen-Hormone, Vasopressin und Analoga; ATC-Code: H01BA02. **Abgabe:** Rp, Apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 6 ml (60 Dosen). **Kassenstatus:** Green Box, IND: Zentraler Diabetes insipidus. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** April 2010.

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

# 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](http://www.kup.at/urologie)**

# Enuresis nocturna

rasch & kosteneffizient therapieren

**Nocutil®**  
**0,2 mg Tabletten**

Kassenfrei in der  
hellgelben Box!



...Die einzigen 0,2 mg Desmopressin-  
Tabletten im Erstattungskodex (EKO)!

