

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

M. Schmidinger, U. Vogl

Der frühe, späte und ausbleibende Pubertätsbeginn bei Jungen: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

C. Land

Diagnostik und Therapie der Blasenfunktionsstörungen beim Kind

F. Dietersdorfer, M. Fischer, J. Pferschy, Z. Petrovic, C. Klingler, P. Adensamer, G. Kiss, H. Madersbacher, G. Primus, C. Dörfler; für den AK Blasenfunktionsstörungen der ÖGU

RUBRIKEN

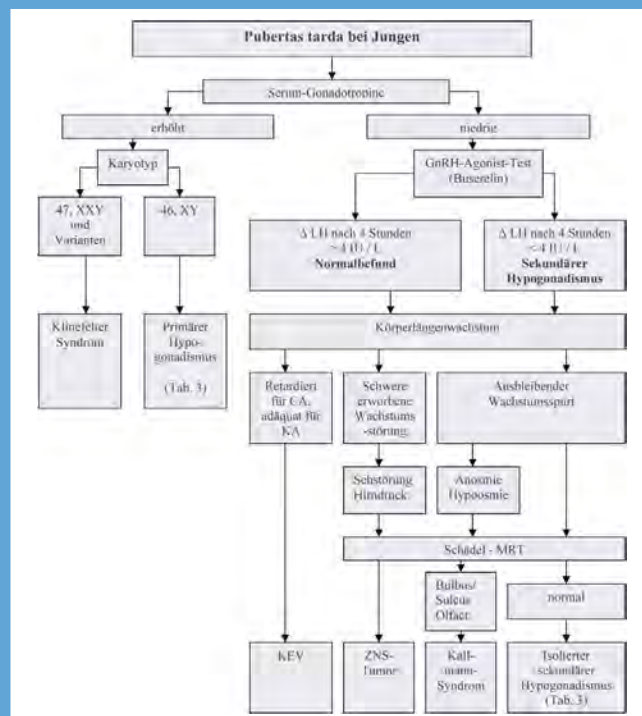
Kongressbericht: Blase & Prostata: Trends und Entwicklungen

N. Hasenöhr

Aktuelles: Vinflunin bei metastasierendem Urothelkarzinom

L. Rohrmoser

Pharma-News



Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Astellas präsentiert:

Eligard® 45 mg

Die ersten in der Grünen Box.

Die ersten mit 6 Monaten Freiheit.*

Eligard® senkt den
Testosteronspiegel ...

... und hält ihn niedrig

- Optimale Testosteronkontrolle ^{1, 2, 3}
- Die erste 6-Monate-Depotformulierung

Referenz:

1. Chu FM et al. J Urol 2002; 168: 1199–1203

2. Perez-Marreno R et al. Clin Ther 2002; 24:1902–1914

3. Crawford ED et al. J Urol 2006; 175: 533–536

*Freiheit von notwendigen Injektionen im 1- bzw. 3- Monatsintervall

1. Bezeichnung: Eligard Depot 7,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Eligard Depot 22,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Eligard Depot 45 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **2. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge):** 1 Fertigspritze mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 7,5 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 6,96 mg Leuprorelin. 1 Fertigspritze mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 22,5 mg Leuprorelin-acetat, entsprechend 20,87 mg Leuprorelin. 1 Fertigspritze mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 45 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 41,7 mg Leuprorelin. **3. Anwendungsgebiete:** Eligard Depot 7,5 ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms indiziert. **4. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuprorelinacetat, andere GnRH-Agonisten oder einen der sonstigen Bestandteile. Orchiectomierte Patienten. (Wie bei anderen GnRH-Agonisten führt Eligard Depot im Falle einer chirurgischen Kastration nicht zu einem weiteren Absinken des Serumtestosterons.) Als alleinige Behandlung bei Prostatakarzinom-Patienten mit Rückenmarkskompression oder Anzeichen

von Metastasen im Rückenmark. Eligard Depot ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert.

5. Pharmakologische Eigenschaften: Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code: L02A E02. **6. Pharmazeutische Angaben (Hilfsstoffe):** 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile: *Eligard 7,5mg:* Lösungsmittel (Spritze A): Poly(DL-lactid-glycolid) (50:50), N-Methylpyrrolidon. Pulver (Spritze B): Keine. *Eligard 22,5mg:* Lösungsmittel (Spritze A): Poly(DL-lactid-glycolid) (75:25), N-Methylpyrrolidon. Pulver (Spritze B): Keine. *Eligard 45mg:* Lösungsmittel (Spritze A): Poly(DL-lactid-glycolid) (85:15), N-Methylpyrrolidon. Pulver (Spritze B): Keine. **7. Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma Ges.m.b.H., Linzer Strasse 221/E02, A-1140 Wien, Tel.: +43-1-877 26 68, Fax: +43-1-877 16 36, E-Mail: office@at.astellas.com. **8. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: 01/2013. „Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“

Inhalt

REVIEWARTIKEL

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms 4

M. Schmidinger, U. Vogl

Der frühe, späte und ausbleibende Pubertätsbeginn bei Jungen: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen 9

C. Land

Diagnostik und Therapie der Blasenfunktionsstörungen beim Kind 16

F. Dietersdorfer, M. Fischer, J. Pferschy, Z. Petrovic, C. Klingler, P. Adensamer, G. Kiss, H. Madersbacher, G. Primus, C. Dörfler; für den AK Blasenfunktionsstörungen der ÖGU

RUBRIKEN

Kongressbericht

Blase & Prostata: Trends und Entwicklungen 22

N. Hasenöhr

Aktuelles

Vinflunin bei metastasierendem Urothelkarzinom 25

L. Rohrmoser

Pharma-News 26

Terminkalender 24

Impressum 31

Titelbild: Algorithmus „Pubertas tarda“. Mod. nach [18] mit freundlicher Genehmigung der APE-Arbeitsgruppe. CA: Chronologisches Alter; KA: Knochenreifealter. Abbildung 2 aus C. Land: Der frühe, späte und ausbleibende Pubertätsbeginn bei Jungen: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. Seite 13.

Wir bedanken uns bei unseren Reviewern 2013!

M. Dunzinger, Vöcklabruck
H. John, Winterthur

M. Rauchenwald, Wien
H.-P. Schmid, St. Gallen

C. Türk, Wien
E. Würnschimmel, Ried im Innkreis

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

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms*

M. Schmidinger¹, U. Vogl²

Kurzfassung: *Einleitung:* Zum Zeitpunkt der Diagnose eines Nierenzellkarzinoms befinden sich 60 % der Patienten in einem metastasierten Stadium. Screening-Verfahren zur Früherkennung existieren nicht. In den vergangenen 6 Jahren nach jahrzehntelanger Interferon-alpha-Therapie wurde diese Ära mit der Zulassung von neuen, zielgerichteten Therapien revolutioniert. Damit wurden das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben dieser Erkrankung erheblich verbessert. Die palliative Nephrektomie stellt jedoch auch in dieser Ära der neuen Therapien den Goldstandard dar.

Ergebnisse: In den ersten Studien wurden Patienten nach Versagen von Interferon-alpha eingeschlossen. In diesem Setting gibt es positive Daten zu Sunitinib, Sorafenib und Pazopanib. Später, nach der Zulassung der ersten Tyrosinkinaseinhibitoren, wurden die Studien als richtige Erstliniendstudien ohne Interferon-alpha-Vorbehandlung konzipiert.

Die optimale Therapieabfolge sollte nach dem Risikoprofil stratifiziert werden, nämlich vorrangig nach dem so genannten „Memorial Sloan Kettering Cancer Center“- (MSKCC-) Risikoscore. Abhängig davon, welcher der 3 Risikogruppen („good“, „intermediate“ oder „poor“) der Patient angehört, empfehlen die Guidelines unterschiedliche Substanzen. In der Erstlinie für „Good“- oder „Intermediate-risk“-Patienten sind Sunitinib, Bevacizumab + Interferon-alpha und Pazopanib eine Standardoption. Sie unterscheiden sich vor allem in ihrem Nebenwirkungsprofil. Daher sollten bei der Wahl der Erstlinie neben dem Risikoscore immer auch die Begleiterkrankungen mit einbezo-

gen werden. Für so genannte „Poor-risk“-Patienten gibt es Daten zu Temsirolimus und Sunitinib. In der Zweitlinie sind Everolimus und Axitinib zur Behandlung zugelassen.

Zusammenfassung: Die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurde durch die Zulassung von einigen neuen, zielgerichteten Substanzen in den letzten Jahren bereichert. Die optimale Therapieabfolge zur Verbesserung des Gesamtüberlebens muss noch in laufenden Studien untersucht werden. Neben der optimalen Abfolge ist aber auch das Management von Nebenwirkungen von Bedeutung, denn nur so können Patienten möglichst lange von der Wirksamkeit jeder einzelnen Substanz profitieren.

Schlüsselwörter: metastasiertes Nierenzellkarzinom, Tyrosinkinaseinhibitoren, zielgerichtete Therapien, Nephrektomie

Abstract: Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Introduction:* Renal cell cancer presents in 60 % of patients with metastases at time of diagnosis. Screening measures or early predictors don't exist. In the last 6 years the era of interferon therapy has been revolutionized by the release of several new drugs – so-called “targeted agents”. Overall survival and progression-free survival have been tremendously improved. However, surgery, primarily palliative nephrectomy, stays gold standard even in the era of targeted agents.

Results: The first studies were implemented for patients after failure of interferon-alpha. In this setting, data for sorafenib, sunitinib, and pa-

zopanib are available. Over the years after initiation of first-line tyrosine kinase inhibitors, studies were designed for real first-line patients without prior exposure to interferon-alpha.

Which drug to use in each line should depend on the risk status using primarily the Memorial Sloan Kettering Cancer Center risk score (MSKCC). Depending on 3 risk groups (favourable, intermediate, and poor risk), guidelines support the use of different drugs. In the first-line setting for good or intermediate MSKCC risk, sunitinib, bevacizumab + interferon-alpha, and pazopanib are standard options. They only differ in their side effect profile. Therefore, one should take patients' co-morbidities into account when choosing their first-line drug. For real poor risk patients, data are available for temsirolimus and sunitinib, as well. In second-line treatment, everolimus and axitinib are approved drugs.

Conclusion: Systemic treatment options for metastatic renal cell cancer have been augmented by the approval of several different drugs in the last years. The perfect therapy algorithm to further improve overall survival has to be answered by ongoing studies. One major goal of treating metastatic renal cell cancer should be an adequate side effect management to keep patients on these potential drugs. **J Urol Urogynäk 2013; 20 (4): 4–8.**

Key words: metastatic renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, targeted agents, nephrectomy

■ Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist bei Diagnosestellung bereits in 60 % der Fälle metastasiert und der Großteil der Patienten ist zumeist symptomfrei. Tumormarker oder andere bildgebende Screening-Methoden zur Früherkennung sind nicht etabliert.

Bei radiologischem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom sollte zur histologischen Diagnosesicherung eine operative Sanierung mittels Tumornephrektomie oder Teilresektion stattfinden, da Biopsien bei kleinen Tumoren zumeist nicht zielführend sind oder manche Karzinome auch aus Anteilen von gutartigen Onkozytomen bestehen können [1]. Auch in der Ära

der zielgerichteten Therapien ist in der metastasierten Situation eine Operation des Primums mittels Tumornephrektomie der Goldstandard [2].

Im Rahmen des Basis-Stagings sollte eine Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens durchgeführt werden, bei klinischem Verdacht auch eine Knochenszintigraphie oder bei sehr ausgedehnter Erkrankung auch eine CT des Schädels. Nur etwa 2–10 % aller Patienten entwickeln Hirnmetastasen und das oft sehr spät im Verlauf ihrer Erkrankung [3].

Die medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) hat sich in den vergangenen 6 Jahren erheblich verändert. Mittlerweile wurden 7 neue, zielgerichtete Therapien zugelassen, die alle entweder direkt oder indirekt Neo-Angiogenese inhibieren. Alle neuen Substanzen haben in der Erst- oder Zweitlinientherapie einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Benefit im Sinne von objektiven Remissionsraten (ORR), progressionsfreiem Überleben (PFS) und/oder Gesamtüberleben (OS) gegenüber dem früheren Standard Interferon-alpha (IFN) oder Placebo gezeigt.

*Aktualisierter Nachdruck aus Tumorboard 2012; 1 (2): 6–9.

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Onkologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, und der ²Onkologie, 1. Medizinische Abteilung, St.-Josef-Krankenhaus, Wien

Korrespondenzadresse: OÄ Dr. Ursula Vogl, 1. Med. Abteilung (Onkologie), St.-Josef-Krankenhaus, A-1130 Wien, Auhofstraße 189; E-Mail: ursula.vogl@sjk-wien.at

Tabelle 1: Ergebnisse randomisierter Studien in der Erstlinientherapie des mRCC

In der Erstlinie getestete Therapie	Besser als IFN?	ORR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Sunitinib [4]	Ja	47 vs. 12	11 vs. 5	26,4
Bevacizumab + IFN [5]	Ja	31 vs. 12	10,2 vs. 5,4	23,3
Bevacizumab + IFN [6]	Ja	26 vs. 13	8,5 vs. 5,2	18,3
Sorafenib [7]	Nein	5,2 vs. 8,4	5,7 vs. 5,6	n.r.
Pazopanib [8]	?	32 vs. 4	11,1 (vs. 2,8)	22,9
Pazopanib vs. Sunitinib [9]	?	31 vs. 25	8,4 vs. 9,5	28,4 vs. 29,3
Temsirolimus [10]	Ja	8,6 vs. 4,8	3,8 vs. 1,9	10,9

Tabelle 2: Studienergebnisse in der Zweitlinie nach Zytokinversagen

Therapie	n	ORR (%)	PFS (Monate)	HR
Sorafenib [17]	451	10	5,5 vs. 2,8	0,44
Pazopanib [8]	135	29	7,4 vs. 4,2	0,54
Sunitinib [16]	106	34	8,3	–

■ Ergebnisse neuer Therapien in der Erstlinie

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse randomisierter Studien in der Erstlinientherapie des mRCC. In der Erstlinientherapie für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko haben 2 Strategien eine Überlegenheit gegenüber Interferon-alpha gezeigt: Sunitinib [4] und Bevacizumab [5, 11, 12] in Kombination mit Interferon-alpha. Pazopanib wird ebenfalls für die Erstlinientherapie empfohlen. In einer randomisierten Phase-III-Studie erwies sich Pazopanib dem Therapiestandard Sunitinib als nicht unterlegen [9]. In der Lebensqualitätsanalyse hat sich Pazopanib als die von den Patienten bevorzugte Substanz herausgestellt. Alles in allem hat die Studie einige Kritikpunkte hervorgerufen, unter anderem der Zeitpunkt der Erhebung der Lebensqualitätsdaten am Tag 28 (Ende der Sunitinib-Einnahme) und die hohe Anzahl an Dosisreduktionen im Sunitinib-Arm. Für Patienten mit ungünstigem Risiko ist Temsirolimus als Therapie der Wahl anzusehen; diese Substanz hat gegenüber IFN nicht nur einen PFS-, sondern auch einen OS-Benefit gezeigt [10].

Um den maximalen Benefit aus diesen Therapien herauszuholen, gibt es einiges zu beachten: So sollte zum Beispiel bei Sunitinib darauf geachtet werden, die Dosis beizubehalten, da es eine eindeutige Assoziation zwischen Dosis und Wirkung gibt. Dosisreduktionen, die die Gefahr einer verminderten Wirkung bergen, können durch effizientes prophylaktisches Nebenwirkungsmanagement deutlich reduziert werden. Eine randomisierte Phase-II-Vergleichsstudie für 50 mg 4/2 versus 37,5 mg kontinuierlich zeigte keinen statistisch signifikanten

Unterschied für beide Arme, jedoch waren die Nettozahlen im 50-mg/4/2-Arm besser [13]. Bei der Bevacizumab+IFN-Therapie sollte bedacht werden, dass die IFN-Dosis nicht zwangsläufig so hoch (9 MIU 3× wöchentlich) sein muss, wie in der Zulassungsstudie untersucht [5]. In einer nachfolgenden Phase-II-Studie mit niedrig dosiertem IFN (3 MIU) konnte im Vergleich zur Population der Zulassungsstudie sogar ein besseres PFS erreicht werden. Zudem war die Kombination aus niedrig dosiertem IFN mit Bevacizumab deutlich weniger toxisch [14].

Wer für seinen Patienten eine Temsirolimus-Therapie plant, muss nochmals überprüfen, ob der Patient ein den „Memorial Sloan Kettering Cancer Center“- (MSKCC-) Kriterien [15] entsprechendes ungünstiges Risiko hat. Die Definition für ungünstiges Risiko der Temsirolimus-Studie unterscheidet sich von der MSKCC-Klassifikation; Patienten mit MSKCC-intermediärem Risiko waren auch in der Temsirolimus-Studie vertreten, hatten aber im Vergleich zu IFN- α keinen Benefit von Temsirolimus.

■ Ergebnisse neuer Therapien in der Zweitlinie

In der Zweitlinie gibt es in Abhängigkeit von der Vortherapie ebenfalls verschiedene Therapieoptionen. Sollten sich noch Patienten finden, die in der Erstlinie mit IFN- α behandelt wurden, wären Sorafenib – aufgrund der Ergebnisse der Target-Studie [7] – oder Pazopanib eine Option. Die Pazopanib-Zulassungsstudie [8] hatte nicht nur Therapie-naive, sondern auch Patienten nach Zytokin-Therapie inkludiert, weswegen es hierzu auch Daten über die Überlegenheit im Vergleich zu Placebo gibt. Zu Sunitinib nach Zytokinen gibt es nur 2 Phase-II-Studien, diese jedoch mit sehr guten Ergebnissen in Bezug auf PFS und ORR [16]. Tabelle 2 zeigt Studienergebnisse in der Zweitlinie nach Zytokinversagen.

Der Großteil der Patienten wird heute jedoch in der Erstlinie mit einer der neuen, zielgerichteten Therapien behandelt

Tabelle 3: Ergebnisse der Axitinib-Studie nach Vorbehandlung

Resistent auf	n	PFS Axitinib	PFS Sorafenib	HR	p
Alle	741	6,7	4,7	0,665	< 0,0001
Sunitinib	389	4,8	3,4	0,741	0,011
Zytokine	251	12,1	6,5	0,464	< 0,0001
Temsirolimus	24	10,1	5,3	0,511	0,142
Bevacizumab + IFN- α	59	4,2	4,7	1,147	0,6

Tabelle 4: Auflistung einiger derzeit laufender Studien [20]

Studie	Phase	n	Substanzen
TIVO-1 (NCT01030783)	3	517	Tivozanib vs. Sorafenib
AGILE (NCT00920816)	3	447	Axitinib vs. Sorafenib
NCT00835978	2	200	Axitinib with or without dose titration
NCT01024920	2	99	BIBF-1120 vs. Sunitinib
INTORACT (NCT00631371)	3b360	791	Temsirolimus + Bevacizumab vs. Bevacizumab + IFN
BeST (NCT00378703)	2	360	Bevacizumab vs. Bevacizumab + Temsirolimus vs. Bevacizumab + Sorafenib vs. Sorafenib + Temsirolimus
RECORD-2 (NCT00719264)	2	364	Everolimus + Bevacizumab vs. Bevacizumab + IFN

Tabelle 5: Therapiealgorithmus mRCC

Setting		Phase III
Therapie-naiv	Good or intermediate MSKCC risk status	Sunitinib, Bevacizumab + IFN- α , Pazopanib
	Poor MSKCC risk status	Temsirolimus, Sunitinib
Vorbehandelt	Mit Zytokinen	Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib
	Mit VEGFR-TKI	Everolimus, Axitinib

und demnach für die Zweitlinie kein passender Kandidat für diese 2 Optionen sein. Eine derzeit zugelassene Substanz in der Zweitlinie nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Everolimus [18]. Diese Therapie hat in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie einen signifikanten Benefit gezeigt (PFS: 4,9 versus 1,9 Monate; Hazard Ratio: 0,33). Wenngleich diese Therapie derzeit als Standard gilt, muss bedacht werden, dass der Großteil der Patienten in dieser Studie eigentlich in einer Drittliniensituation war: 65 % der Patienten hatten zuvor Zytokine, manche auch 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren. Insgesamt waren 75 % der Patienten in der Zulassungsstudie in einer Drittliniensituation; diese Tatsache könnte den möglichen Benefit der Therapie ein bisschen verschleiern, da es sich doch um ein biologisch späteres Krankheitsstadium handelt.

Mittlerweile wurde eine weitere Option in der Zweitlinie untersucht. Der sehr potente Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie gegen Sorafenib bei reinen Zweitlinien-Patienten untersucht [19]. Wenngleich alle Patienten höchstens eine Vortherapie hatten, ist auch hier die Interpretation der Daten ein bisschen schwierig, da viele Patienten keine Sunitinib-Therapie, sondern z. B. Zytokine, Bevacizumab + IFN oder Temsirolimus in der Erstlinie erhalten hatten. Daher sollte eigentlich jede Subgruppe getrennt beurteilt werden. Axitinib wurde ebenfalls rezent zugelassen und ist sicher eine enorme Bereicherung des therapeutischen Armamentariums; es stellt sich aber die Frage, ob diese Therapie wirklich in der Zweitlinie bestens eingesetzt ist: Eine so hochwirksame Therapie könnte unter Umständen in der Erstlinie noch größere Benefits liefern. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Axitinib-Studie nach Vorbehandlung [19]. Im klinischen Alltag sollte beim Einsatz von Axitinib das Prinzip „treat to hypertension“ berücksichtigt werden. Patienten, die unter der Anfangsdosis von 5 mg 2× täglich keine Hypertonie entwickeln, können bei entsprechender Toleranz bis 10 mg 2× täglich gesteigert werden. Hier besteht eine klare Korrelation zwischen der Entwicklung einer Hypertonie und dem Ansprechen auf die Therapie. Wenn man nur jene Pa-

tienten vergleicht, die in der Everolimus-Studie Sunitinib als einzige antineoplastische Vor-Therapie hatten, ergibt sich für beide Substanzen folgendes PFS: 4,6 Monate mit Everolimus, 4,8 Monate mit Axitinib; der Unterschied beträgt also nur 0,2 Monate. Da Axitinib wie bereits erwähnt einer der potentesten VEGFR-TKIs ist, werden die Ergebnisse zur Wirkung in der Erstlinie mit großer Spannung erwartet.

■ Werden derzeit laufende Studien den Therapiealgorithmus erheblich verändern?

Tabelle 4 zeigt eine Auflistung einiger derzeit laufenden Studien.

Neue Substanzen

Mit großen Erwartungen werden die endgültigen Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie mit dem neuen Tyrosinkinase-Inhibitor Tivozanib erwartet. Diese Substanz zeichnet sich ähnlich wie Axitinib durch enorm hohe Affinität zur Tyrosinkinase des „Vascular endothelial growth factor“-Rezeptor (VEGF-R) aus. Im Jänner 2012 wurde per Pressemitteilung bekannt, dass der primäre Studienendpunkt erreicht wurde. In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zuvor keine VEGFR-TKI-Therapie hatten. Das PFS im Tivozanib-Arm lag bei 12,7 Monaten, jenes im Sorafenib-Arm bei 9,1 Monaten, wie beim ASCO 2012 berichtet wurde. Jedoch konnte kein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden, im Gegenteil: Die Patienten im Tivozanib-Arm hatten ein schlechteres Überleben. Aus diesem Grund wurde die Substanz von der FDA nicht zugelassen. Wichtig werden auch die Daten der AGILE-Studie sein, wo Axitinib gegen Sorafenib als Erstlinie oder bei Sunitinib- ± Zytokin-vorbehandelten Patienten untersucht wird.

Kombinationsstudien

Aus heutiger Sicht sind Kombinationen bislang wenig gelungen, da primär Toxizität im Vordergrund stand. Bedenkt man auch, welche hochwirksamen neuen Therapien bald verfügbar

sein werden (Axitinib, Tivozanib), stellt sich die Frage, ob Kombination sowohl aus toxischer als auch ökonomischer Sicht viel Zukunft haben wird.

■ Aktueller Therapiealgorithmus und offene Fragen

Der vorläufige Therapiealgorithmus ist in Tabelle 5 dargestellt. Das Potenzial der neuen Therapien geht jedoch weit über die Erst- und Zweitlinientherapie hinaus. Längst haben RCC-Spezialisten erkannt, dass Resistenzen auf eine Therapie temporär sind und dass durch mehrfachen, klug überdachten Einsatz der existierenden Therapien das Überleben über die Zweitlinie hinaus noch erheblich verlängert werden kann. Auch der Einsatz bereits etablierter onkologischer Therapien sollte hierbei nicht zu kurz kommen; es ist bislang unbekannt, in welchem Ausmaß diese das Ergebnis aktueller Therapiestrategien noch verbessern können. Allen voran ist an Zoledronsäure zu denken. Diese Therapie hat ihr Potenzial in RCC-Subgruppenanalysen großer randomisierter Studien längst bewiesen; abgesehen von den Benefits in Bezug auf existierende Knochenmetastasen hat Zoledronsäure vermutlich auch erhebliches Potenzial auf extraossäre Metastasen.

Offen ist die Frage, ob in der Ära moderner RCC-Therapien der Primärtumor im Metastasenstadium noch entfernt werden muss. Bislang ist dies ungeklärt, eine Studie beschäftigt sich mit exakt dieser Fragestellung (CARMENA). Dort zeigte sich auch in der Ära der „targeted agents“ bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand ein Überlebensvorteil. Es sollte jedoch bedacht werden, dass der Großteil der Patienten in den Phase-III-Studien keinen Primärtumor mehr hatte, die Ergebnisse der Medikamentenwirkung sind daher nicht einfach auf nichtnephrektomierte Patienten umzulegen. Außerdem zeigen größere retrospektive Analysen, dass auch in der Ära moderner Therapien das Entfernen des Primärtumors ein unabhängiger Überlebensfaktor ist.

■ Relevanz für die Praxis

- Erkenntnisse über die Bedeutung des „Vascular endothelial growth factor“-Signalweges beim RCC haben die Therapiestrategien in den vergangenen 6 Jahren vollkommen verändert.
- Sieben neue Therapien sind etabliert und zugelassen, weitere stehen vor der Zulassung oder werden derzeit untersucht.
- Der richtige Einsatz neuer Therapien kann die in den Phase-III-Studien demonstrierten Vorteile noch weiter verbessern und Toxizitäten reduzieren.

■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin hat folgende Interessenkonflikte: Vortragshonorare: Pfizer, Janssen; Medical Advisor: Pfizer; Kongressunterstützungen: Roche, Pfizer, Janssen, Sanofi, Bayer, Sandoz. ▶

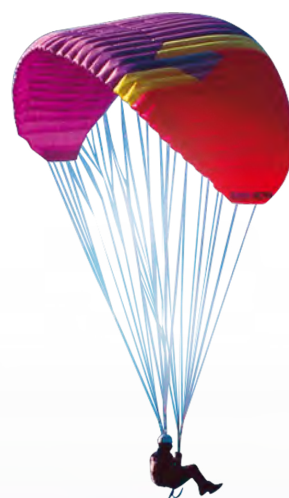
Inkontan

Wirkstoff: Trospiumchlorid

HARNINKONTINENZ FLEXIBEL THERAPIEREN



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



Montavit

Fachkurzinformation siehe Seite 29

WIEDER FREI FÜHLEN ...

Literatur:

1. Abel EJ, Carrasco A, Culp SH, et al. Limitations of preoperative biopsy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison to surgical pathology in 405 cases. *BJU Int* 2012; 110: 1742–6.
2. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011; 185: 60–6.
3. Remon J, Lianes P, Martinez S. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 249–57.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
5. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144–50.
6. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5422–8.
7. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a

in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280–9.

8. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–8.

9. Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J, et al. Randomized, open label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of the COMPARZ trial. *ESMO* 2012; Abstract LBA8_PR (Oral presentation).

10. Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–81.

11. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al.; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–11.

12. <http://clinicaltrials.gov>

13. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1371–7.

14. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in pa-

tients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470–6.

15. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454–63.

16. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.

17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.

18. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everoli-

mus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56.

19. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–9.

20. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2137–43.

OÄ Dr. Ursula Maria Vogl

Studium der Humanmedizin, Fachärztin für Innere Medizin. Ausbildung zur Fachärztin für Innere Medizin an der Medizinischen Universität Wien, Innere Medizin I, Abteilung für Hämatologie und Onkologie. Wissenschaftliche Expertise im Bereich Urogenitaltumoren (Arbeitsgruppenleiterin ao. Univ. Prof. Dr. Manuela Schmidinger). Seit 2012 OÄ im St.-Josef-Krankenhaus Wien mit Additivfachausbildung Hämatologie/Onkologie.



Der frühe, späte und ausbleibende Pubertätsbeginn bei Jungen: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen*

C. Land

Kurzfassung: Knapp 2 % der 14-jährigen deutschen Jungen zeigen noch keine körperlichen Zeichen der beginnenden Pubertätsentwicklung [1]. Durch eine gezielte Diagnostik kann bei den betreffenden Jungen zwischen einer einfachen konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und einem Hypogonadismus differenziert werden. Hierdurch wird der rechtzeitige Beginn einer Hormonersatztherapie mit Testosteron im Falle eines Hypogonadismus ermöglicht. Die klinischen Zeichen einer früh einsetzenden Pubertätsentwicklung werden beim Jungen häufig durch organische Erkrankung hervorgerufen und bedürfen deshalb stets der eingehenden diagnostischen Abklärung. In diesem Review werden die aktuel-

len Entwicklungen bezüglich der Diagnostik und Therapie von Störungen der Geschlechtsreife des Jungen ausführlich dargestellt.

Schlüsselwörter: Pubertas praecox, Pubertas tarda, Hypogonadismus, GnRH-Test, Buserelin-Test, Testosteron

Abstract: Precocious and Delayed Pubertal Development in Boys: Diagnostic and Therapeutic Management. Almost 2 % of the 14-year-old boys in Germany are prepubertal (delayed puberty). It is important to separate the patients destined to undergo spontaneous but delayed puberty from those with disorders associ-

ated with conditions of permanent hypogonadism in order to allow for appropriate testosterone replacement therapy. In contrast, sexual precocity is a rare clinical finding in boys that needs careful evaluation and follow-up. This review summarizes the recent advances with regards to the diagnostic and therapeutic management in the boy with abnormal pubertal development. *J Urol Urogynäkol* 2013; 20 (4): 9–15.

Key words: precocious puberty, delayed puberty, hypogonadism, GnRH test, Buserelin test, testosterone

■ Einleitung

Während der Adoleszenz vollziehen sich beim heranreifenden Jugendlichen umfassende biologische, psychosoziale und kognitive Reifungsprozesse. Äußerliche Kennzeichen der Pubertät sind dabei durch die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale bis hin zum adulten Phänotyp und durch das beschleunigte Körpergrößenwachstum während des Pubertätswachstumsschubes charakterisiert.

Störungen von Beginn und Tempo der ablaufenden Reifungsprozesse bei Jungen werden häufig im Rahmen der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen festgestellt und dann zur diagnostischen Klärung an die pädiatrischen Endokrinologen überwiesen. Der Patient mit einer Pubertas tarda wird gelegentlich den direkten Weg zum Andrologen finden. Jungen mit einer auffallend früh eintretenden Geschlechtsreife sollten von einem pädiatrischen Endokrinologen gesehen werden. Die in diesem Review zusammengefassten Themen rund um die Störungen der Geschlechtsreife des heranreifenden Jungen sollen das Verständnis für die differenzierte Diagnostik und Therapie dieser Patientengruppe vertiefen.

■ Biologische Mechanismen der normalen Pubertät

Die Adrenarche geht dem Beginn der eigentlichen Pubertätsentwicklung etwa 2 Jahre voraus. Der Beginn dieses bioche-

mischen Meilensteins ist durch einen Anstieg von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) im Plasma gekennzeichnet und tritt bei Jungen ab einem Alter von etwa 8 Jahren auf [2].

Im Verlauf der weiteren körperlichen Reifung steigt die Plasmakonzentration von DHEA-S kontinuierlich an, bis das Erwachseneniveau erreicht ist.

Ab einem mittleren Alter von etwa 10 Jahren wird die Pubertätsentwicklung durch die Reaktivierung der hypothalamischen Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) in Gang gesetzt, wobei die Frequenz und Amplitude der GnRH-Pulse eine Rolle spielen. Dieser Prozess bewirkt zunächst nur eine episodische nächtliche Sekretion von LH und FSH (Gonadarche). Im Verlauf der nächsten 1–2 Jahre kommt es unter dem Einfluss ansteigender Gonadotropine zur vermehrten Testosteronsynthese mit Nachweis der klinischen Pubertätsmerkmale [3]. Mit Beginn der Gonadarche steigt zunächst die Konzentration von LH stärker an als das FSH [4]. Letzteres erreicht erst im Verlaufe der Pubertät ein adultes Niveau.

Der Startzeitpunkt der Pubertätsentwicklung wird überwiegend durch genetisch-konstitutionelle Faktoren bestimmt. In Mitteleuropa treten erste Zeichen der Geschlechtsreife im Mittel um das vollendete 12. Lebensjahr auf [1]. Der Pubertätsbeginn erfolgt bei 95 % aller deutschen Jungen in einem Alter zwischen 9,0 und 14 Jahren [1]. Mit der Zunahme des Hodenvolumens beginnen auch das Peniswachstum und die Entwicklung der Pubes- und Axillarbehaarung. Die klinische Stadieneinteilung der Genitalentwicklung folgt der Klassifikation nach Tanner (Tab. 1).

Der Pubertätswachstumsschub wird durch das enge Zusammenspiel von Sexualsteroiden und der Wachstumshormon-IGF-I-Achse vermittelt. Es kommt hierdurch während der Pu-

*Nachdruck aus: J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9 (3): 194–200.

Eingelangt am 13. März 2012; angenommen nach Revision am 12. Juli 2012

Aus dem Endokrinologikum München

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Christof Land, Sektion Kinderendokrinologie und Diabetologie, Endokrinologikum München, D-80333 München, Promenadeplatz 12; E-Mail: christof.land@endokrinologikum.com

Tabelle 1: Stadien der Genitalentwicklung des Jungen (nach: [Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Blackwell, Oxford, 1962]).

G 1	Vorpubertäres Stadium – Hodenvolumen ≤ 3 ml; infantiler Penis.
G 2	Beginn der Pubertätsentwicklung – Hodenvolumen > 3 ml; die Skrotalhaut ist nun rötlich und dünner als zuvor; Penislänge noch unverändert.
G 3	Penislänge und Hodenvolumen nehmen zu (6–12 ml); Skrotum wird größer.
G 4	Penislänge nimmt weiter zu, Entwicklung der Glans; Hodenvolumen 12–18 ml.
G 5	Adulter Status

bertät zu einem deutlichen Anstieg der Wachstumshormonsekretion, der u. a. auf die vermehrte Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen zurückgeführt wird. Bei Jungen mit einer Pubertas tarda bleibt der GH-vermittelte pubertäre Wachstumsschub aufgrund der niedrigen Sexualsteroiden aus [5].

■ Pubertas praecox

Das Auftreten erster Pubertätszeichen vor dem vollendeten 9. Lebensjahr wird bei Jungen als Pubertas praecox (PP) bezeichnet. Die vorzeitige Geschlechtsreife des Jungen kann dabei durch eines oder mehrere der folgenden klinischen Merkmale charakterisiert sein: Penisvergrößerung, Hodenvolumen von mehr als 3 ml, Verdünnung und Fältelung der Skrotalhaut. Das Wachstum von Schamhaaren kann als klinisches Begleitzeichen einer PP auftreten, sie kann sich aber auch als isolierte prämatüre Teilentwicklung (prämatüre Pubarche) lange vor dem eigentlichen Pubertätsbeginn entwickeln.

Ätiologie

Zwei Hauptformen der vorzeitigen Pubertätsreife werden unterschieden:

- Die gonadotropinabhängige (zentrale) PP führt durch eine frühe Aktivierung des hypothalamischen Pulsgenerators zu einer Stimulation der Hypophysen-Gonaden-Achse. Zahlenmäßig dominieren idiopathische Formen gegenüber organischen Ursachen (z. B. Hirntumor). Klinisch lässt sich neben der beidseitigen Zunahme des Hodenvolumens auch ein frühes Peniswachstum nachweisen.
- Die gonadotropinunabhängige (periphere) PP wird durch eine exzessive Produktion von Sexualsteroiden gonadaler oder adrener Herkunft hervorgerufen. Sie entsteht somit nicht als Folge einer zentralen Reaktivierung der GnRH-Neurone. Klinisch imponiert zumeist ein für das Alter des Jungen deutlich zu großer Penis, z. T. in Kombination mit der Entwicklung weiterer sekundärer Geschlechtsmerkmale, jedoch ohne den zwingenden Nachweis einer bilateralen Zunahme der Hodengröße. Einseitige Hodenvergrößerungen können jedoch klinischer Ausdruck eines hormonproduzierenden Hodentumors sein (z. B. Leydig-Zell-Tumor).

Diese beiden Formen müssen gegenüber den prämaturen Teilentwicklungen abgegrenzt werden, zu denen auch die Normvarianten gerechnet werden. Normvarianten imponieren klinisch als frühzeitiger Beginn von Pubes- und Axillarbehaarung,

Seborrhoe, Akne und apokriner Schweißproduktion und werden zumeist durch eine adrenale Mehrsynthese von Androgenen (prämatüre Adrenarche) verursacht. Zu beachten ist jedoch, dass auch das adrenogenitale Syndrom eine vergleichbare klinische Symptomatik hervorrufen kann.

Das Auftreten einer früh-normalen Pubertätsreife wird im Alter zwischen 9 und 10 Jahren häufig durch eine konstitutionell bedingte Beschleunigung der körperlichen Reifung verursacht.

Diagnostik

Das Auftreten einer vorzeitigen Geschlechtsreife bedarf stets der gründlichen Abklärung. Es ist dabei zu beachten, dass idiopathische Formen einer zentralen PP bei Jungen deutlich seltener zu beobachten sind als bei Mädchen. Organische Ursachen sind deshalb insbesondere bei sehr frühem Pubertätsbeginn in Betracht zu ziehen.

Die Diagnostik soll einerseits der Differenzierung zwischen zentraler und peripherer PP dienen und muss andererseits die Abgrenzung gegenüber Normvarianten ermöglichen (Abb. 1).

Neben einer gründlichen Anamnese, die auch die Familienvorgeschichte einbezieht, und der Erfassung der Wachstumsrate (Perzentilenverlauf, Wachstumsakzeleration?) erfolgt eine eingehende körperliche Untersuchung, die auch die Größenbestimmung der Hoden mittels Orchidometer einschließt. Der gesamte Körper muss auf das Vorhandensein von Café-au-lait-Flecken untersucht werden, die als Begleitsymptom neben einer peripheren Pubertas praecox und einer fibrösen Dysplasie das McCune-Albright-Syndrom charakterisieren.

Röntgenbild der linken Hand: Das Knochenalter des Kindes wird mithilfe eines Handröntgenbildes bestimmt. Im Falle einer PP lässt sich durch die Wirkung der Sexualsteroiden eine akzelerierte Knochenreife feststellen. Die Bestimmung des Knochenalters ermöglicht auch die Abschätzung der prospektiven Endgröße des Kindes. Im Falle eines sehr frühen Pubertätsbeginns ist hier durch den vorzeitigen Epiphysenfugenschluss mit einer deutlich verringerten Erwachsenengröße zu rechnen.

Hormonanalysen: Die hormonellen Laboranalysen umfassen neben einer Basisdiagnostik (LH, FSH, Testosteron, fT4, TSH, IGF-I) auch die ergänzende Durchführung eines GnRH-Stimulationstests. Hier zeigt sich im Falle einer zentralen PP eine deutliche Stimulierbarkeit des LH (stimulierte LH/FSH-Ratio > 1). Spezifische Alters- und Pubertätsnormwerte sind dabei zu beachten [7].

Wenn der Verdacht auf eine Erkrankung der Nebennierenrinde fällt (z. B. adrenogenitales Syndrom), erfolgt die zusätzliche Bestimmung von 17-OH-Progesteron, Androstendion, DHEAS und anderen adrenalen Androgenen, gegebenenfalls in Kombination mit einem ACTH-Test (überschießender 17-OHP-Anstieg beim adrenogenitalen Syndrom).

Bei Tumorverdacht ist die zusätzliche Bestimmung von Tumormarkern (α_1 -Fetoprotein, β -HCG) indiziert.

Ergänzende Bildgebung: Bei Nachweis einer zentralen PP sollte stets ein kraniales MRT mit Dünnschichtdarstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Region angefertigt werden, um die Frage nach intrakraniellen Läsionen und Anomalien zu klären [7]. Bei einer peripheren PP muss je nach Verdachtsdiagnose ergänzend eine Sonographie und/oder ein MRT der Nebennierenregion (Nebennierenprozess, -hyperplasie?) oder sogar des gesamten Abdomens angefertigt werden. Bei einseitiger Hodenvergrößerung erfolgt eine Hodensonographie, um einen Hodentumor (z. B. Leydig-Zell-Tumor) nicht zu übersehen.

Therapie

Durch die Behandlung der PP kann das Fortschreiten der vorzeitigen Geschlechtsreife angehalten werden. Die Hemmung von Biosynthese oder Wirkung der Sexualsteroiden führt beim Kind zu einer partiellen Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Kriterien für eine medikamentöse Behandlung sind neben den psychosozialen Aspekten auch ein drohender Kleinwuchs und ein sehr rasches Fortschreiten der Pubertätsentwicklung. Der beste Effekt in Bezug auf die Vermeidung eines Kleinwuchses ist dabei in der Gruppe der Kinder mit sehr frühem Therapiebeginn (< 6 Jahre) nachweisbar [7]. Beginnt die Behandlung nach dem vollendeten 8. Lebensjahr, so ist mit einer wesentlichen Beeinflussung der Erwachsenengröße nicht mehr zu rechnen. Das Für und Wider einer medikamentösen Therapie muss deshalb mit den Eltern des Kindes ausführlich besprochen werden.

Die Therapie der zentralen GnRH-abhängigen PP erfolgt mit GnRH-Analoga. Durch die Depotwirkung dieser Therapeutika kommt es zur Internalisierung der hypophysären GnRH-Rezeptoren, wodurch eine Suppression der weiteren

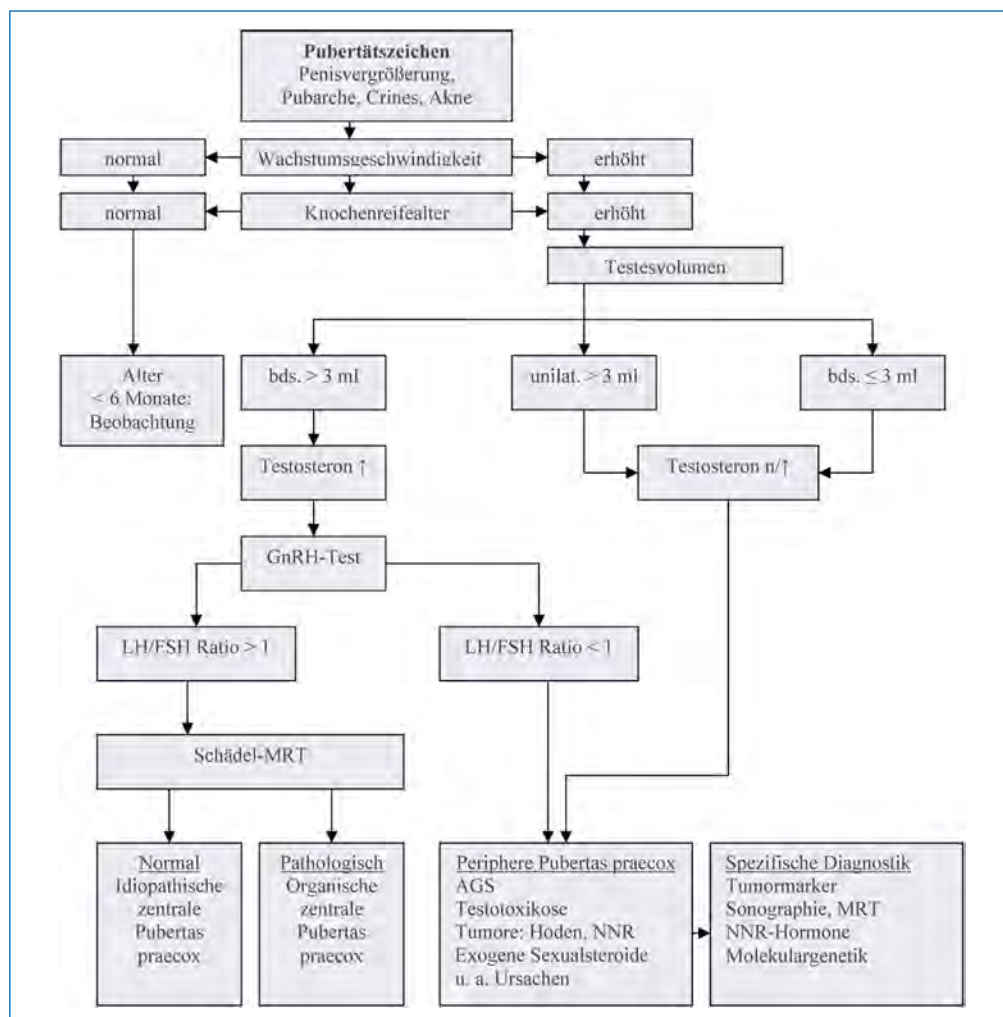


Abbildung 1: Algorithmus „Pubertas praecox“. Mod. nach [6] mit freundlicher Genehmigung der APE-Arbeitsgruppe.

Gonadotropinsekretion bewirkt wird. Die Behandlung mit den in Deutschland verfügbaren Präparationen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Die medikamentöse Behandlung der gonadotropinunabhängigen peripheren PP richtet sich zunächst nach der auslösenden Ursache. GnRH-Analoga sind bei der fehlenden hypothalamischen Aktivierung des Pulsgenerators nicht wirksam.

Hormonproduzierende Tumoren werden durch die therapeutischen Möglichkeiten der Chirurgie, pädiatrischen Onkologie und Strahlenmedizin behandelt. Im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens durch die oben genannten Maßnahmen kommen ergänzend medikamentöse Substanzen zum Einsatz, die entweder eine Hemmung der Biosynthese der

Tabelle 2: Medikamentöse Behandlung der zentralen Pubertas praecox mit GnRH-Analoga

Leuprorelinacetat-Depot 3,75 mg

Dosis: Subkutane Gabe
Spätestens alle 28 Tage
Kinder < 20 kg Körpergewicht: 1,875 mg
Kinder > 20 kg Körpergewicht: 3,75 mg

Triptorelinacetat-Depot 3,75 mg

Dosis: Subkutane Gabe
Spätestens alle 28 Tage
Kinder < 20 kg Körpergewicht: 1,875 mg
Kinder 20–30 kg Körpergewicht: 2,50 mg
Kinder > 30 kg Körpergewicht: 3,75 mg

Tabelle 3: Ursachen des primären und sekundären Hypogonadismus. Nach [11].

Primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus

- Chromosomenanomalien (z. B. Klinefelter-Syndrom, gemischte Gonadendysgenese)
- Störung der Gonadenfunktion
 - o Radiatio
 - o Chemotherapie
 - o Kryptorchismus
 - o Trauma/Operation
 - o Autoimmunerkrankungen
 - o LH-Rezeptor-Mutation
 - o Defekte der Steroidbiosynthese

Sekundärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus

- ZNS
 - o Tumoren: Kraniopharyngeom, Germinom, Opticushom, Astrozytom
 - o Kongenitale Malformation (z. B. Septo-optische Dysplasie)
 - o Erworben: Langerhans-Zell-Histiozytose, ZNS-Infektion, Radiatio, Chemotherapie, Schädel-Hirn-Trauma, Hämochromatose, andere Speicherkrankheiten
- Isolierter Gonadotropinmangel
 - o Kallmann-Syndrom
 - o LH-RH-Rezeptormutation
 - o Isolierter FSH- oder LH-Mangel
 - o GPR54-, FGF8-Gendefekt
- Syndrome
 - o Prader-Willi-Syndrom
 - o Laurence-Moon- und Bardet-Biedl-Syndrom
- Funktionell
 - o Chronische Erkrankungen, Leistungssport, Essstörungen
- Genetische Formen hypothalamo-hypophysärer Ausfälle mit Beteiligung mehrerer Hormonachsen: DAX-1-, PROP1-, HESX1-, LHX3-Gendefekte

als Pubertas tarda bezeichnet.

Ätiologie

Zumeist handelt es sich um die harmlose Variante einer konstitutionell bedingten körperlichen Entwicklungsverzögerung (KEV). Die verminderte Wachstumsrate und die fehlenden Zeichen der körperlichen Reifung können jedoch zu erheblichen psychischen Konfliktsituationen führen. Bei einer nennenswerten Zahl der betroffenen Jungen entwickelt sich ein vorübergehender Kleinwuchs, der nach dem Pubertätsbeginn durch die bis ins Erwachsenenalter hinein dauernde Wachstumsphase teilweise wieder ausgeglichen werden kann. Diese Patienten erreichen häufig eine Endgröße im unteren Drittel des genetischen Zielgrößenbereiches [10].

Sexualsteroiden bewirken oder die Wirkung der Hormone am Zielrezeptor blockieren. Dieser Behandlungsansatz wird auch für das schwer zu therapierende McCune-Albright-Syndrom oder bei Patienten mit aktivierenden LH-Rezeptormutationen gewählt [8].

Bei Jungen wird als wirksamer Enzyminhibitor Ketokonazol (bis 200 mg/Tag p. o.) eingesetzt. Auch Medroxyprogesteron (10–50 mg/Tag p. o.) kommt hier zum Einsatz. Die Hemmung der Hormonwirkung wird über Rezeptorantagonisten erreicht. Hier sind Cyproteronacetat (50–150 mg/m²/Tag p. o.) und Spironolaktone gebräuchliche Substanzen [9].

Die Behandlung des AGS erfolgt durch die Gabe des fehlenden Hormons. Das nicht-klassische AGS wird mit Hydrokortison (5–10 mg/m² KOF/Tag) in 1–2 Einzelgaben therapiert. Das klassische AGS wird mit Hydrokortison in 3 Einzelgaben (10–15 [–20] mg/m²/Tag) entsprechend der Tagesrhythmik (z. B. 50 % der Tagesdosis morgens) behandelt. Hierdurch lässt sich auch die bestehende Hyperandrogenämie erfolgreich therapieren. Im Falle eines begleitenden Salzverlustes muss zusätzlich Fludrokortison in einer Dosis von 50–300 µg/Tag gegeben werden.

■ Pubertas tarda

Beim Jungen wird die Pubertas tarda durch das Fehlen klinischer Pubertätszeichen nach Vollendung des 14. Lebensjahres charakterisiert [1]. Daneben wird auch das verzögerte Durchlaufen oder ein länger andauernder Stillstand der Pubertätsentwicklung, ein so genannter Pubertätsarrest (> 18 Monate),

In Einzelfällen verbirgt sich hinter einer Pubertas tarda jedoch ein permanenter Hypogonadismus, der deshalb keinesfalls übersehen werden darf. Die Abgrenzung einer KEV von einem Hypogonadismus kann in Einzelfällen jedoch diagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Zwei Hauptformen des Hypogonadismus werden unterschieden:

- Ein primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus entwickelt sich im Falle einer Funktionsstörung des Hodens. Durch das fehlende Feedback der Sexualsteroiden kommt es im typischen Pubertätsalter zu einem deutlichen Anstieg der Gonadotropine.
- Der sekundäre (hypogonadotrope) Hypogonadismus ist hingegen durch eine Störung auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene charakterisiert und verursacht demzufolge eine zentral bedingte Pubertas tarda.

Mögliche Ursachen eines primären und sekundären Hypogonadismus werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Primärer Hypogonadismus

Die häufigste Ursache für einen hypergonadotropen Hypogonadismus stellt das Klinefelter-Syndrom dar (Prävalenz 1:500–1:1000). Grundlage dieser Erkrankung ist das Vorliegen eines zusätzlichen X-Chromosoms (80 % der Fälle: 47,XXY). Nicht selten wird die Diagnose bereits durch eine pränatale Diagnostik gestellt, das Syndrom führt aber während der Kindheit nur selten zu klinisch bedeutsamen Symptomen. Hoden und Penis sind jedoch bereits während der Kindheit häufig kleiner, als im Altersvergleich zu erwarten wäre [12].

Vor der Pubertät ist die hypophysär-gonadale Funktion betroffener Kinder normal. Die bestehende Hodenfunktionsstörung führt im Verlauf der Pubertät im Vergleich zu gesunden Jungen zu einem insuffizienten Testosteronanstieg. Ab dem 12. Lebensjahr erreicht der schrittweise Anstieg von FSH und LH ein hypergonadotropes Niveau. Die überaus meisten Patienten weisen im späten Pubertätsalter einen deutlichen Hypogonadismus auf, wobei das Ausmaß der Androgendefizienz variieren kann. Viele der betroffenen Patienten sind aufgrund einer schweren Schädigung der Sertoli-Zellen des Hodens infertil oder subfertil.

Das Serum-Inhibin-B, welches die Sertoli-Zellfunktion des Hodens beim Gesunden ab dem Pubertätsalter widerspiegelt, steigt auch bei Klinefelter-Patienten mit dem Auftreten erster Pubertätszeichen zunächst an. Ab dem mittleren Pubertätsalter kommt es schließlich neben dem übermäßigen Anstieg der Gonadotropine auch zum Absinken von Inhibin-B und Testosteron im Serum dieser Patienten [13].

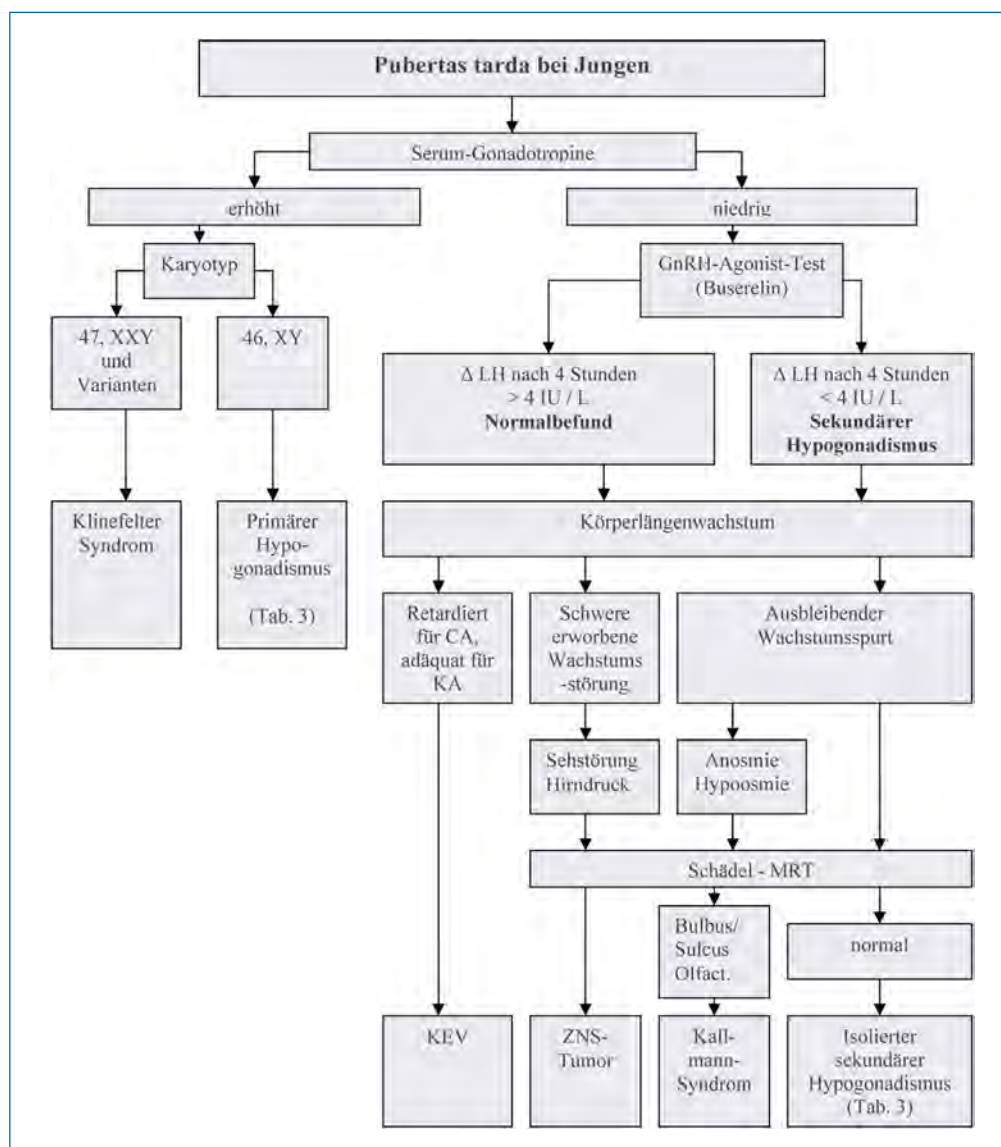


Abbildung 2: Algorithmus „Pubertas tarda“. Mod. nach [18] mit freundlicher Genehmigung der APE-Arbeitsgruppe. CA: Chronologisches Alter; KA: Knochenreifealter.

Patienten mit Klinefelter-Syndrom sind häufig schon im Kleinkindesalter hochwüchsig. Sie erreichen die Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung z. T. verzögert, im Schulalter werden Verhaltensstörungen und Lernschwierigkeit beschrieben [14, 15]. Im Verlaufe der Pubertät entwickelt sich häufig eine Gynäkomastie, aus der überdurchschnittlich häufig Mammakarzinome entstehen. Im Erwachsenenalter ist der Hoden klein (< 6 ml) [16].

Eine gonadale Funktionsstörung kann neben dem Klinefelter-Syndrom auch durch angeborene Defekte der Steroidbiosynthese, durch Anorchie, Infektionen (Orchitis), Traumen oder toxische Noxen und durch Bestrahlung des Hodens entstehen.

Sekundärer Hypogonadismus

Tumoren des ZNS (insbesondere das Kraniopharyngeom), Erkrankungen des ZNS und Schädel-Hirn-Traumata können einen zentralen Hypogonadismus hervorrufen. Auch Schädelbestrahlungen mit Dosen von > 40 Gy sind geeignet, ein entsprechendes Schädigungsbild hervorrufen.

Angeborene Fehlbildungen des Gehirns (z. B. Mittelliniendefekte, Septo-optische Dysplasie [SOD]) führen nicht selten zur gestörten Entwicklung der hypothalamo-hypophysären Einheit und bewirken hierdurch die Entstehung eines hypogonadotropen Hypogonadismus. Die genannten Erkrankungen und Fehlbildungen gehen zum Teil mit multiplen Störungen der hypophysären Funktion einher (Wachstumshormonmangel, zentrale Hypothyreose, Diabetes insipidus oder sekundäre Nebenniereninsuffizienz).

Das Kallmann-Syndrom ist durch einen isolierten Ausfall von GnRH gekennzeichnet. Dieses hypothalamische Störungsbild kann mit Entwicklungsstörungen des Riechhirns vergesellschaftet sein, die zur Anosmie oder Hyposmie führen. Mittlerweile sind mehrere genetische Defekte des Kallmann-Syndroms bekannt [17].

Schwere chronische Erkrankungen, intensiver Leistungssport oder Essstörungen können überdies zur Entwicklung eines funktionellen hypogonadotropen Hypogonadismus führen.

Tabelle 4: Empfehlungen für eine Pubertätsinduktion/Hormonersatztherapie in der Pubertät. Mod. nach [9].

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	Primärer Hypogonadismus	Partieller Hypogonadismus	Sekundärer Hypogonadismus
Pubertätsinduktion	Testosteronsubstitution mit Testosteron-Enanthat i.m.		
Bei ausgeprägter psychischer Belastung	Start im 12.–13. Lj.	z. B. Klinefelter-Syndrom	Start im 13.–14. Lj.
1.–4. (–6.) Monat: 100 mg alle 4 Wochen	1.–6. Monat: 50 mg alle 4 Wochen	Start bei Absinken des morgendlichen Serumtestosterons unter die Altersnorm im pubertätsreifen Alter	1.–6. Monat: 50 mg alle 4 Wochen
7.–12. Monat: Therapiepause	7.–12. Monat: 100 mg alle 4 Wochen		7.–12. Monat: 100 mg alle 4 Wochen
12. Monat: Re-Evaluation	2. Jahr: 250 mg T-Enanthat alle 4 Wochen		2. Jahr: 250 mg alle 4 Wochen
	Ab dem 3. Jahr: 250 mg alle 3 Wochen	Ansteigende Dosis: 100–250 mg alle 4 Wochen	Ab dem 3. Jahr: 250 mg alle 3 Wochen
	Alternativ: Testosteron-Undecanoat alle 10–40 Wochen i.m. (3-Monats-Spritze)		Alternativ: Testosteron-Undecanoat alle 10–40 Wochen i.m. (3-Monats-Spritze)

Diagnostik (Abb. 2)

Die nachfolgend aufgeführte Diagnostik soll die Differenzierung von Normvarianten gegenüber einem permanenten Hypogonadismus erleichtern. Die Familienanamnese kann hier bereits auf eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung bei Verwandten ersten Grades hinweisen (z. B. spätes Menarchealter der Mutter, später Wachstumsschub des Vaters).

Bei der KEV ist das Knochenalter entsprechend der körperlichen Reifung verzögert. Die Labordiagnostik ergibt vorpubertäre Gonadotropine, die Androgene sind entsprechend der fehlenden Pubertätsentwicklung erniedrigt.

Zur Differenzierung zwischen einer KEV und einem hypogonadotropen Hypogonadismus schließt sich ein GnRH-Agonist-Test an, der die hypophysäre LH-Sekretion maximal und prolongiert stimuliert. Dieser Test ist in seiner diagnostischen Aussagekraft dem GnRH-Test deutlich überlegen [19]. Nach Stimulation mit dem kurz wirksamen Buserelin zeigt der Patient mit einer KEV innerhalb weniger Stunden einen deutlichen Anstieg von LH (D stimuliertes LH > 4U/L), verbunden mit einem signifikanten Anstieg des Serumtestosterons nach 24 Stunden in den pubertären Bereich. Bei einem Hypogonadismus bleiben die Anstiege von Gonadotropinen und Testosteron aus [19].

Differenzialtherapeutisch kann das Ausbleiben eines spontanen Fortschreitens der Pubertät nach einer Pubertätsinduktionsbehandlung (Tab. 4) bei vermuteter KEV auf einen (bleibenden) Hypogonadismus hinweisen.

Bei Nachweis eines hypogonadotropen Hypogonadismus sollte ein Kallmann-Syndrom mittels molekulargenetischer Untersuchung ausgeschlossen werden [20]. Die betreffenden Patienten weisen häufig eine Hyposmie oder Anosmie auf, die mittels Riechtest aufgedeckt werden kann. Es schließt sich eine MRT-Untersuchung des Kopfes mit besonderer Darstellung von Hypothalamus, Hypophyse, Bulbus- und Sulcus olfactorius an.

Sekundärer Hypogonadismus

Bei Nachweis eines hypergonadotropen Hypogonadismus kann die Bestimmung des Karyotyps den Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom erhärten. Da auch andere syndromale Erkrankungen zu schweren gonadalen Funktionsstörungen führen, sollte stets auf das Vorliegen distinkter körperlicher Merkmale geachtet und bei entsprechendem Verdacht eine ergänzende humangenetische Untersuchung veranlasst werden.

Therapie

Verlässliche Leitlinien zur medikamentösen Behandlung des Jungen mit einer Pubertas tarda waren bis vor Kurzem nicht verfügbar. Unklarheit herrschte auch in Bezug auf den richtigen Zeitpunkt des Beginns einer Hormonersatzbehandlung mit Testosteron. Unter Pädiatern war die Befürchtung, dass sich durch eine zu früh aufgenommene Substitutionsbehandlung die Wachstumsfugen der kleinwüchsigen Patienten zu rasch verschließen, weit verbreitet. Deshalb sollte diese Problemstellung in der Beurteilung durch einen pädiatrischen Endokrinologen berücksichtigt werden und die Hormonersatztherapie nach einer Übergangsphase („Transitions-Sprechstunde“) von einem internistischen Endokrinologen fortgeführt werden. Die Wichtigkeit eines zeitgerechten Einleitens der Pubertät und die Ermöglichung eines normalen Fortschreitens der Pubertätsentwicklung sind in den Mittelpunkt der Therapieüberlegungen gerückt, wobei auch das Erreichen des Maximums der Knochenmasse („peak bone mass“) zu beachten ist [21]. Durch den GnRH-Agonist-Test steht nun ein valides diagnostisches Verfahren zur Verfügung, welches frühzeitig zwischen einem Hypogonadismus und einer KEV zu differenzieren vermag. Hierdurch wird die Entscheidung für den richtigen Therapieweg deutlich erleichtert. Die deutschen Therapierichtlinien zur Behandlung von Jungen mit einer Pubertas tarda werden in Tabelle 4 dargestellt.

Alternative Applikationsformen für Testosteron

In besonderen Situationen kann oral verabreichtes Testosteron-Undecanoat in einer Dosis von 40 mg/Tag zur initialen Pubertätsinduktion gegeben werden. Nachfolgend wird dann weiter verfahren wie in Tabelle 4 angeführt.

Alternativ findet auch der Einsatz transdermaler Präparate in ansteigender Dosierung Verwendung. Hier fehlen jedoch entsprechende Langzeiterfahrungen, Zubereitungen in niedrigen Dosierstufen sind bislang noch nicht verfügbar, sodass diese Art der Präparation in der Pädiatrie nur selten Anwendung findet.

Bei Vorliegen eines sekundären Hypogonadismus kann durch subkutane Gaben von HCG und rhFSH oder durch pulsatile Gaben von GnRH (Pumpe) eine Pubertätsinduktion herbeigeführt werden, die neben dem Erreichen eines adulten männlichen Phänotyps auch die Entwicklung von normaler Hodengröße und Fertilität zum Ziel haben. Hierzu empfiehlt sich die Vorstellung des Patienten in spezialisierten Ambulanzen und die Einbindung in prospektive Studien.

Fertilität bei Klinefelter-Syndrom

Im Hoden entwickelt sich eine fortschreitende tubuläre Fibrose. Deshalb ist im Erwachsenenalter mit einer schweren Fertilitätsproblematik zu rechnen. In Einzelfällen können jedoch vitale Spermien aus Lakunen des Hodens durch eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) gewonnen werden. Mit Hilfe neuer Techniken („Mikrodissektion TESE“) kann in bis zu 70 % aller Fälle eine erfolgreiche Spermengewinnung erzielt werden [22]. In Kombination mit einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) kann dann die Vermittlung einer erfolgreichen Schwangerschaft gelingen [12, 22]. Es erscheint deshalb sinnvoll, diese Vorgehensweise zusammen mit den betroffenen Jugendlichen und ihren Eltern möglichst frühzeitig zu besprechen.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fazit für die Praxis

Pubertas praecox

- Die Pubertas praecox des Jungen bedarf stets der eingehenden diagnostischen Abklärung.
- Der GnRH-Test dient der Differenzierung zwischen zentraler und peripherer Pubertas praecox.
- Die zentrale Pubertas praecox wird mit GnRH-Analoga behandelt.
- Die Therapie der peripheren Pubertas praecox richtet sich primär nach der auslösenden Ursache. Ergänzend kommen medikamentöse Substanzen zum Einsatz, die entweder eine Hemmung der Biosynthese der Sexualsteroiden selbst bewirken oder die Wirkung der Hormone am Zielrezeptor blockieren.

Pubertas tarda

- Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) stellt eine Ausschlussdiagnose dar.
- Der Buserelin-Test dient der Differenzierung zwischen einer KEV und einem hypogonadotropen Hypogonadismus.
- Jungen mit einer KEV können von einer vorübergehenden Substitution mit Testosteron zur Pubertätsinduktion profitieren.
- Patienten mit Hypogonadismus bedürfen einer einschleichenden und dauerhaften Hormonsubstitution mit Testosteron.
- Bei Patienten mit partiellem Hypogonadismus (z. B. Klinefelter-Syndrom) wird die Testosteronsubstitution beim Absinken des morgendlichen Serumtestosterons unter die Altersnorm im pubertätsreifen Alter begonnen.
- Jugendliche Patienten mit Klinefelter-Syndrom sollten über die Möglichkeit der Spermengewinnung mittels TESE informiert werden.

Literatur:

1. Kahl H, Schaffrath R, Schlaud M. Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitsstudiums (KIGGS). Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2007; 50: 677–85.
2. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev* 2011; 32: 223–9.
3. Grumbach MM, Roth JC, Kaplan SL. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (eds). *Control of the onset of puberty*. Wiley, New York, 1974; 115–81.
4. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part II: Clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev* 2011; 32: 281–92.
5. Eakman GD, Dallas JS, Ponder SW, et al. The effects of testosterone and dihydrotestosterone on hypothalamic regulation of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1217–23.
6. AWMF-Leitlinie [Registernummer 027/026; Klasse S1 (2011)], erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).
7. Carel JC, Eugster AE, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: e752–e762.
8. Hauffa BP. Normale und gestörte Pubertät. In: Wolf A, Esser-Mittag J (Hrsg). *Kinder- und Jugendgynäkologie. Atlas und Leitfaden für die Praxis*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2002; 73–94.
9. Hauffa BP. Störungen der Geschlechtsreife. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg). *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010; 283–308.
10. Richmond EJ, Rogol AD. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 338–44.
11. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Sponksy KS (eds). *Williams textbook of Endocrinology*. A. W. Saunders, Philadelphia, 2002; 115–86.
12. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 239–50.
13. Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 888–91.
14. Ross JL, Samango-Sproule C, Lahlou N, et al. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res* 2005; 64: 39–45.
15. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 639–51.
16. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–83.
17. Cadman SM, Kim SH, Hu Y, et al. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007; 67: 231–42.
18. AWMF-Leitlinie [Registernummer 027/025; Klasse S1 (2011)], erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).
19. Wilson DA, Hofman PL, Miles HL. Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *J Pediatr* 2006; 148: 89–94.
20. Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, et al. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2796–801.
21. Fintini D, Grossi A, Brufani C, et al. Bone mineral density and body composition in male children with hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 585–9.
22. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6263–7.



Diagnostik und Therapie der Blasenfunktionsstörungen beim Kind

F. Dietersdorfer, M. Fischer, J. Pferschy, Z. Petrovic, C. Klingler, P. Adensamer, G. Kiss, H. Madersbacher, G. Primus, C. Dörfler; für den AK Blasenfunktionsstörungen der ÖGU

Übersicht

0. Einleitung und Definition: Die vorliegende Terminologie bezieht sich auf die von der ICCS (2006) [1] und der ICI (2008) [2] angegebenen Definitionen; das jetzt als „monosymptomatische Enuresis“ bezeichnete Krankheitsbild entspricht dem früheren Begriff „Enuresis“, die jetzt „nichtmonosymptomatische Enuresis“ deckt sich teilweise mit dem früheren Begriff der „kindlichen Dranginkontinenz“.
1. Die intermittierende Harninkontinenz
 - 1.1. Die monosymptomatische Enuresis
 - 1.2. Die nichtmonosymptomatische Enuresis
 - 1.3. Die intermittierende Harninkontinenz organischer Ursache
2. Die kontinuierliche Harninkontinenz
3. Kindliche Blasenentleerungsstörungen

■ 0. Einleitung und Definition

Im ersten Lebensjahr liegt eine ungehemmte, koordinierte Reflexentleerung der Blase vor. Zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr entwickelt sich das Gefühl für Blasenfüllung und Harnrang als Voraussetzung und erster Schritt zur Willkürsteuerung. Erst ab dem 2. Lebensjahr beginnt das Kind, über eine zentrale Hemmung oder Erhöhung seiner Beckenbodenaktivität (Beckenbodenkniffen) Einfluss auf seine Miktion zu nehmen. Der zweite entscheidende Schritt, die erfolgreiche Willkürsteuerung der Blase, ist normalerweise um das 4. Lebensjahr erreicht. Die Kontrolle über Mastdarm und Analfunktion entwickelt sich zeitversetzt früher.

Wir unterscheiden Störungen der Speicherphase und der Entleerungsphase. Die gestörte Speicherfunktion äußert sich klinisch als Pollakisurie bis zur Harninkontinenz. Die gestörte Entleerungsfunktion zeigt sich in rezidivierenden Harnwegsinfekten, abdominalen Beschwerden, Pollakisurie, Restharn und Harninkontinenz.

Die kindliche Harninkontinenz wird eingeteilt in eine intermittierende und eine kontinuierliche Inkontinenz [1]. Bei der intermittierenden Inkontinenz unterscheidet man eine Inkontinenz in der Nacht (= Enuresis) und eine Inkontinenz bei Kindern mit Tag- und Nachtproblemen, wobei die Übergänge fließend und Mischformen möglich sind. Enuresis bedeutet Einnässen im Schlaf – egal, ob nachts oder beim Mittagsschlaf,

und unabhängig davon, ob zusätzlich eine Tagessymptomatik besteht oder nicht. Die Enuresis wird weiter eingeteilt in eine monosymptomatische und in eine nichtmonosymptomatische Enuresis. Bei beiden Formen der Enuresis unterscheidet man eine primäre und eine sekundäre Form. Von einer sekundären Form spricht man bei einem Rezidiv nach mindestens 6 symptomfreien Monaten [2].

■ 1. Die intermittierende Harninkontinenz

1.1. Die monosymptomatische Enuresis (Bett-nässen)

1.1.1. Definition, Erscheinungsbild und Ätiologie

Monosymptomatische Enuresis bedeutet, dass nur ein Einzelsymptom in Form des Einnässens im Schlaf bei sonst unauffälligem Miktionsverhalten vorliegt, wobei dieses Einnässen wiederkehrend auftritt und das Kind > 5 Jahre ist. Es besteht eine koordinierte Blasenentleerung, jedoch zum falschen Zeitpunkt. Die Blasenkapazität ist im Normbereich ($[\text{Alter} + 1] \times 30 \text{ ml}$; diese Formel gilt bis zum 8. Lebensjahr) [2].

Es besteht kein Zusammenhang mit den Schlafphasen, jedoch spielt eine erschwerte Weckbarkeit eine wichtige Rolle. Auch eine familiäre Häufung der monosymptomatischen Enuresis wird anerkannt. Neuere Studien zeigen, dass abgesenkte ADH-Spiegel und erhöhte nächtliche Harnmengen hauptsächlich bei Desmopressin-Respondern, allerdings auch bei diesen nicht in jeder Nacht nachweisbar sind [3].

Man unterscheidet die primäre von der sekundären Enuresis. Bei letzterer kommt es zum Wiederauftreten der Symptomatik. Das Kind muss zuvor mindestens 6 Monate trocken gewesen sein.

Als pathophysiologische Ursachen werden angeführt:

- Verzögerung der Reifung jener Nervenstrukturen, die den Detrusorreflex steuern (empirische Annahmen)
- Ein abnormer bzw. nicht maturierter Tag-Nacht-Rhythmus der Wirkung des antidiuretischen Hormons (ADH) mit nächtlicher Polyurie
- Erschwerte Weckbarkeit
- Genetische Faktoren [4]. Eine familiäre Disposition wird anerkannt, die Relation Knaben : Mädchen = 2:1.
- Störungen im psychosozialen Umfeld (Fallberichte, aber durch keine Studie bewiesen)

Auch die Detrusorhyperaktivität mit verringerter Blasenkapazität kann sich nur mit nächtlichem Einnässen manifestieren, das ist aber keine monosymptomatische Enuresis.

Eingelangt am 24. Oktober 2013; angenommen am 5. November 2013

Korrespondenzadresse: OA Dr. Zorica Petrovic, Urologische Abteilung und Kompetenzzentrum für Kinderurologie, Pavillon 28, Wilhelminenspital der Stadt Wien, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: zorica.petrovic@wienkav.at

1.1.2. Diagnostik

1.1.2.1. Erforderliche Maßnahmen

- Anamnese:
 - Urologische Vorerkrankungen (nicht fieberhafte/fieberhafte Harnwegsinfekte, Tagessymptomatik)
 - Neurologische Erkrankungen (angeborene Fehlbildungen, besonders LWS-Bogenschlussstörungen wie Spina bifida etc.)
 - Stuhlanamnese (chronische Obstipation) [5]
 - Medikation
 - Familienanamnese und Sozialanamnese (Kindergarten, Schule, soziale Kontakte, Familiensituation) – an Missbrauch denken!
 - Ess- und Trinkverhalten (koffein-/kohlenensäurehaltige Getränke)
 - Bisher erfolgte Diagnostik und Behandlungen
- Quantifizierung der Symptome und Bewertung des Leidensdruckes: Die Quantifizierung der Enuresis erfolgt über ein Miktionsprotokoll/-tagebuch. Dieses wird kontinuierlich über mindestens 48 Stunden, am besten am Wochenende, erfasst. Während dieser Zeit werden alle Miktionen mit Uhrzeit und Miktionsvolumen aufgezeichnet. Zur Erfassung der Nachtharnmenge sollen die betroffenen Kinder 2 und 5 Stunden nach dem Einschlafen geweckt und zum Toilettengang aufgefordert werden. Die Harnvolumina müssen dabei dokumentiert werden. Das Volumen der ersten Miktion nach dem morgendlichen Aufstehen gehört zur Nachtharnmenge. Trägt das Kind beim Schlafen noch Windeln, kann auch das Windelgewicht zur Berechnung des Einnässvolumens herangezogen werden. Die funktionelle Blasenkapazität orientiert sich an der maximal gemessenen Einzelharnmenge (geforderte Mindestmenge: Menge in ml = $[\text{Alter} + 1] \times 30$). Hier zeigt sich, ob tagsüber tatsächlich ein unauffälliges Miktionsverhalten vorliegt. Die Relation Tag- zu Nachtharnmenge beträgt physiologischerweise ca. 2:1. Die normale Miktionsfrequenz in 24 Stunden beträgt 4–7 Miktionen unter der Annahme, dass in der Nacht keine Miktionen erfolgen [6]. Bei Nachtharnmengen > 33 % der 24-h-Harnmenge muss eine nächtliche Polyurie [6] diskutiert werden. In der Praxis hat sich daher das gleichzeitige Aufzeichnen der Trinkmengen bewährt, da bei einnässenden Kindern gehäuftes Trinken am Abend auffällig ist.
- Körperliche Untersuchung: Untersuchung des äußeren Genitales, des Unterbauches und der Sakralgegend (Tierfellnävus, Einziehung als Hinweise für Spina bifida occulta), Gangbild, Fußdeformitäten, Zehenstellung (Hakenzehe als Ausdruck einer Lähmung), Muskelrelief der Unterschenkel (Atrophiezeichen)
- Harnuntersuchung: Ausschluss eines Harnwegsinfektes
 - Bei Mädchen: Spontanharn nur bei negativem Ergebnis verwertbar, sonst Katheterharn, gegebenenfalls suprapubische Harngewinnung mit lokalanästhesierender Creme
 - Bei Knaben: Mittelstrahlharn, bei Phimose pathologischer Harn nicht verwertbar
- Sonographie des oberen und unteren Harntraktes: inklusive Restharnbestimmung. Optional Bestimmung der Blasenwanddicke (bis 5 mm unauffällig, gemessen bei mindestens 50 % der maximalen im Miktionsprotokoll bestimmten Blasenkapazität) und des Rektumdurchmessers (> 30 mm mögliche Obstipation) [7].

1.1.2.2. Empfohlene Maßnahmen

- Uroflowmetrie + Restharnbestimmung: Bei grenzwertiger Kapazität oder unklarer Tagessymptomatik kann eine Harnstrahlmessung als nichtinvasive Diagnostik die bei der Enuresis vorausgesetzte normale Miktion bestätigen.
- Stuhlanamnese: Besonders empfohlen wird die Bristol Stool Scale [8].

1.1.3. Therapie

Die in der Folge angeführten Behandlungsstrategien haben in den verschiedenen europäischen Ländern unterschiedliche Prioritäten.

1.1.3.1. Urotherapie (LoE3/GR C)

Darunter versteht man ein Trainingsprogramm, um Kindern und ihren Eltern die Blasenfunktion bewusst zu machen. Es umfasst die Evaluierung von Ernährungs- und Trinkgewohnheiten und gegebenenfalls ihre Umstellung. Alleine das Weiterschreiben eines Blasenprotokolls und eines Einnässkalenders kann bereits über ein positives Feedback zum Erfolg führen. Eine ausschließliche Urotherapie sollte etwa 6 Wochen unter Führen eines Einnässprotokolls durchgeführt werden. Die Urotherapie kann einen antidiuretischen Effekt auf nicht-pharmakologischer Basis beinhalten [9].

1.1.3.2. Medikamentöse antidiuretische Therapie (LoE1/GR A)

Eine orale Desmopressintherapie vorzugsweise in Form von sublingualen Schmelztabletten gilt heute bei Vorliegen einer nächtlichen Polyurie als Mittel der Wahl. Desmopressin kann auch ohne nachweisliche Polyurie angewendet werden, da die nächtliche Polyurie nicht konstant auftritt.

Begonnen wird mit 120 µg zum abendlichen Schlafengehen. Im Sinne einer Titrierung kann die Gesamtdosis nach 2–3 Tagen auf das Doppelte erhöht werden. Die Gesamtdosis kann in 2 Einzelgaben zeitversetzt erfolgen. Die zweite Dosis wird gegeben, wenn die Eltern zu Bett gehen.

Wichtig ist, Desmopressin nicht abrupt abzusetzen!

Der Therapieerfolg kann sich verzögert einstellen. Auch bei gutem Ansprechen muss das Medikament weiter eingenommen werden. Um Rückfälle zu vermeiden, muss die wirksame Dosis für 3 Monate beibehalten werden. Anschließend erfolgt eine monatliche Reduktion um 60 µg bei anhaltendem Therapieerfolg. Bei Wiedereinnässen nach Reduktion kehrt man sofort auf die vorhergehende wirksame Dosierung zurück. Die Betroffenen und Angehörigen (Eltern) müssen auf die mögliche Nebenwirkung der Wasserintoxikation hingewiesen werden. Insbesondere ist auf die Flüssigkeitsrestriktion bei Desmopressingabe zu achten (Ausschleichschema nach Rikabona).

Vorgehen bei Nichtansprechen auf Desmopressin (LoE 3/GR C): Das Miktionsprotokoll muss unter laufender Behandlung wiederholt werden. Ebenso muss die Einnahmecompliance erfragt werden. Bei Normalisierung der nächtlichen Polyurie unter Desmopressin erfolgt der Versuch einer Kombinationsbehandlung mit einer Konditionierungstherapie. Bei anhal-

tend erhöhten nächtlichen Harnmengen (Desmopressin-Non-Responder) gibt es einzelne positive Erfahrungen mit „Off-label“-Dosisescalation bis 360 µg. Auch eine zeitversetzte Gabe der Einzeldosen kann erfolgversprechend sein. Antimuskarinika können zur Behandlung einer nicht erkannten, gleichzeitig bestehenden Detrusorhyperaktivität eingesetzt werden (Mischform).

1.1.3.3. Konditionierungstherapie (LoE 1/GR A)

Die apparative Konditionierungstherapie wird in erster Linie mit einer Klingelhose durchgeführt. Hierbei ist darauf zu achten, dass Klingelhosen unterschiedlicher Qualität und Effektivität angeboten werden. Bei dieser Behandlung kommt es sehr auf die Mitarbeit der Eltern an. Besonders wichtig ist es, das Kind, wenn notwendig, in der ersten Woche zusätzlich zum Alarm vollständig aufzuwecken und zur Toilette zu bringen. Nach durchschnittlich 2 Monaten kann die Therapie abgesetzt werden, wenn das Kind 2 Wochen nicht eingenässt hat. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Therapie bei Kindern < 6 Jahre weniger zielführend ist, da die Kooperation des Kindes oft nicht gegeben ist.

Die Effektivität der Therapie wird sehr unterschiedlich angegeben. Bei Nichtansprechen der apparativen Konditionierungstherapie kann Desmopressin als Monotherapie oder in Kombination mit Antimuskarinika eingesetzt werden.

Bei nachgewiesener nächtlicher Polyurie hat sich Desmopressin als besonders effektiv erwiesen.
Bei normaler nächtlicher Harnproduktion ist die apparative Konditionierung überlegen.

1.1.3.4. Kinderpsychologische Begleitung (LoE 4/GR D)

Grundsätzlich besteht keine Klarheit darüber, ob bei der primären Enuresis die Psychotherapie einen Stellenwert besitzt.

Bei psychischen Auffälligkeiten (z. B. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom [ADHS]) sollte eine psychologische Untersuchung veranlasst werden. Bei Therapieversagen oder beim Auftreten einer sekundären Enuresis kann eine psychologische Evaluation zweckmäßig sein. Es besteht kein nachgewiesener Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Einnässens und der Ausprägung psychischer Auffälligkeiten. Angesichts der Inhomogenität der Gesamtgruppe der einnässenden Kinder gibt es keine „typische Persönlichkeitsstruktur“.

1.2. Die nichtmonosymptomatische Enuresis

1.2.1. Definition, Erscheinungsbild und Ätiologie

Es besteht eine Störung der Speicherphase mit meist Mehrfachsymptomen:

- Pollakisurie
- Imperativer Drang bis zur Dranginkontinenz
- Nächtliches Einnässen

Pathophysiologisch können Verzögerungen und Störungen der Reifung jener Nervenstrukturen, die den Detrusorreflex steuern, zugrunde liegen.

Des Weiteren kann ein funktionell bedingt erhöhter Auslasswiderstand zu einer Dranginkontinenz führen. Es handelt sich dabei um eine funktionelle Störung („dysfunctional voiding“) im Sinne eines falsch angelernten Miktionsverhaltens. Ab der Geburt bis zum Kleinkindalter besteht eine unwillkürliche, aber koordinierte Miktion im Sinne einer reflektorischen Blasenentleerung. Die Wahrnehmung des Harndranges und die willkürliche Miktion beginnen sich erst mit 18 Monaten zu entwickeln. Wenn der Miktionsaufschub durch übermäßiges Beckenbodenkneifen letztendlich in ein falsches Konditionierungsmuster mündet, führt dies zu einer funktionell obstruktiven Miktion. Mögliche Folgen sind: Dranginkontinenz, Restharnbildung, rezidivierende Harnwegsinfekte bis zum vesikoureteralen Reflux sowie Lazy-Bladder-Syndrom.

Klinische Erscheinungsbilder:

- Kindliche überaktive Blase (mit ca. 80 % am häufigsten): häufige Miktion (> 7 untertags) mit imperativem Harndrang mit/ohne Inkontinenz
- Beckenbodenkneifen: falsch erlerntes Miktionsverhalten im Sinne einer Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination; typische Stakkatomiktion; Mehrfachmiktio
- Lazy-Bladder-Syndrom: große Blasenkapazität, seltene Miktionen (< 3 untertags), schwacher Strahl, vielfach Einsetzen der Bauchpresse und Restharnbildung. Das Lazy-Bladder-Syndrom kann mit nächtlichem Einnässen einhergehen, ist aber eine Entleerungsstörung und wird in dem entsprechenden Kapitel abgehandelt.

1.2.2. Diagnostik

1.2.2.1. Erforderliche Maßnahmen

- Erfassung der Symptome:
 - Anamnese bezüglich urologischer (Harnwegsinfekte) und neurologischer Erkrankungen
 - Stuhlverhalten und Medikation
 - Sozial- und Familienanamnese
 - Bisher erfolgte Diagnostik und Behandlungen
- Quantifizierung des Leidensdruckes: Visuelle Analogskala
- Miktionstagebuch
- Körperliche Untersuchung
- Harnuntersuchung
- Neurourologischer Status, insbesondere die Überprüfung der Reithosensensibilität, Kremasterreflex, Analreflex
- EMG-Uroflowmetrie zum Nachweis einer Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination. Die Form der Flowkurve kann über zusätzliche morphologische Veränderungen der Harnröhre Aufschluss geben.
- Bildgebende Diagnostik:
 - Sonographie der Harnblase zur Beurteilung der Blasenwandkontur und -dicke sowie des Restharnes
 - Bestimmung des Rektumdurchmessers, Nierensonographie
 - Miktionszystourethrographie (MCU): erforderlich, wenn Therapiemaßnahmen nicht ansprechen, bei Verdacht auf vesikoureteralen Reflux bzw. bei fieberhaften Harnwegsinfekten

Die Kontrastmittelfüllung der Blase erfolgt über einen transurethralen Katheter oder selten indiziert über eine suprapubische Punktion. Die Aufnahme der Miktion kann im schrä-

gen Strahlengang am besten beurteilt werden, wird aber aus praktischen Gründen häufig in Rückenlage durchgeführt. Bei Mädchen haben originäre Stenosen der Harnröhre kaum klinische Bedeutung und Krankheitswert [10].

Folgende Befunde werden erfasst:

- Bei amphorenförmig erweiterter Harnröhre mit Verengung im Sphinkter-Bereich liegt eine
 - Sphinkterspastik für sich oder eine
 - Sphinkterspastik als Folge einer distalen Harnröhrenstenose vor.
- Eine T-Form der Harnröhre lässt auf eine unzureichende Blasenhalsoffnung schließen.

Bei radiologisch erschwelter Beurteilbarkeit der Harnröhre kann die weitere Abklärung durch eine Harnröhren-Kalibrierung erfolgen.

- Die Harnröhrenkalibrierung beim Mädchen: erforderlich bei pathologischer MCU, bei Versagen der bisherigen Therapie. Die Harnröhrenkalibrierung erfolgt in Narkose zur Bewertung des Urethralkalibers und ist unter dem Kapitel „Nichtkontinuierliche Harninkontinenz organischer Ursache“ (1.3.) abgehandelt.
- Die Urethrozystoskopie in Narkose ist erforderlich:
 - zur endoskopischen Therapie des vesikoureteralen Refluxes und
 - bei Verdacht auf Harnröhrenpathologien mit der Möglichkeit der U-tomie bzw. Klappenschlitzung.

1.2.2.2. Empfohlene Maßnahmen

- Urodynamische Abklärung, ggf. Video-Urodynamik: bei signifikantem und wiederholtem Restharn (> 20 ml), unklarem Befund im Rahmen der Abklärung und Symptompersistenz
- Bei Verdacht auf Skelettanomalien inkl. Bogenschlussstörungen (Spina-bifida-occulta-Sakrumdysplasie) ist ein Wirbelsäulenröntgen durchzuführen.

1.2.3. Therapie

Die Therapie richtet sich nach den erhobenen Befunden und besteht in der Beseitigung vorhandener Ursachen und in verhaltenstherapeutischen, medikamentösen oder kombinierten Maßnahmen.

1.2.3.1. Verhaltenstherapie (LoE 3/GR C)

- Blasentraining:
 - Miktionstraining: Ziel des Miktionstrainings ist es, die zu kurzen Miktionsintervalle schrittweise zu verlängern. Bei dieser Form des Blasentrainings wird versucht, durch Kontraktion des Beckenbodens den plötzlich auftretenden Harndrang zum Abklingen zu bringen. Wenn dies erfolgreich ist, muss unmittelbar danach die Blasenentleerung erfolgen. Dies kann beim kindlichen Drangsymptom durch Antimuskarinika unterstützt werden. Das Führen eines Miktionstagebuches dient dabei als positives Feedback.
 - Toilettentraining: Ziel des Toilettentrainings ist es, bei Kindern mit abnorm hoher Blasenkapazität (Lazy-Bladder-Syndrom) durch regelmäßige Aufforderung

zur Miktions Blasenüberdehnungen mit nachfolgender Drangsymptomatik zu verhindern.

- Entspannungstherapie: Steht der nicht-relaxierende Beckenboden im Sinne einer funktionellen infravesikalen Obstruktion im Vordergrund, so kann die kombinierte Flow-EMG-Messung als Biofeedback den Kindern zunächst das falsche Miktionsverhalten vor Augen führen und mithilfe, ein richtiges Miktionsverhalten zu erlernen. Die EMG-Aktivität des Beckenbodens wird dabei am besten audiovisuell demonstriert, indem das EMG mit einem Computerbild kombiniert wird, welches sich je nach Relaxation oder Anspannung für das Kind nachvollziehbar und wiederholbar unterschiedlich darstellt. Reichliches Trinkangebot sorgt für zahlreiche Blasenentleerungen. Zusätzlich kann dies durch ein niedrig dosiertes Diuretikum unterstützt werden. Der Therapieerfolg ist durch die Aufzeichnung der Flow-EMG-Messungen zu überprüfen („Blasenschule“).

1.2.3.2. Medikamentöse Therapie

Als Antimuskarinika kommen zum Einsatz:

- Oxybutynin: 3× 2,5–5 mg (transdermal „off-label“; LoE 3/GR C; für Kinder zugelassen, passiert die Blut-Hirn-Schranke und sollte lediglich als Alternative bei frustraner Therapie eingesetzt werden)
- Trospiumchlorid: 2× 10–20 mg („off-label“; LoE 3/GR C)
- Tolterodin: 2× 1–2 mg („off-label“, ab 12 Jahren?; LoE 3/GR C)
- Propiverin: 2× 5–10 mg (in Deutschland für Kinder zugelassen, in Österreich erhältlich; LoE 1/GR B–C)
- Solifenacin: 1× 1,25–10 mg („off-label“; LoE 3/GR C)

1.2.3.3. Elektrostimulation (LoE 4/GR D)

Durch Elektrostimulation des N. pudendus entweder via Beckenboden oder direkt (N. dorsalis penis/clitoridis) kann ein überaktiver Detrusor gedämpft und damit die Willkürsteuerung erleichtert werden (seltene Indikation).

1.2.3.4. Botulinumtoxin A (LoE 3/GR C)

Botulinumtoxin A wird in Narkose endoskopisch an mehreren Arealen in die Blasenwand injiziert („off-label“, strenge Indikationsstellung, da wenige Studien).

1.3. Die intermittierende Harninkontinenz organischer Ursache (früher: Die komplizierte kindliche Harninkontinenz)

1.3.1. Definition, Erscheinungsbild und Ätiologie

Darunter versteht man das Vorliegen von zumindest einer zusätzlichen Pathologie, wie Harnwegsinfekt, Restharnbildung, vesikoureteraler Reflux (VUR), morphologische Veränderungen an der Blase und/oder Harnröhre sowie die Blasenfunktion beeinflussende Störungen des Nervensystems.

Organische Ursachen können sein:

- Harnröhrenklappe, distale Urethrastranose, Meatusstenose, Phimose
- Störungen des Nervensystems: z. B. Myelomeningocele, Tethered-Cord-Syndrom

Es ergeben sich hier Überschneidungen mit der nichtmonosymptomatischen Enuresis, da auch hier das nächtliche Einlassen das vorherrschende Symptom sein kann.

1.3.2. Diagnostik

1.3.2.1. Erforderliche Maßnahmen (siehe 1.2.2.)

Hierbei sind bestimmte diagnostische Schritte besonders zu erwähnen.

Bei rezidivierendem, afebrilem Harnwegsinfekt bzw. beim ersten fieberhaften Harnwegsinfekt oder bei pathologischen Befunden ist eine weiterführende Abklärung erforderlich:

- Refluxzystographie + MCU: bei Fieberfreiheit und neg. Uricult. Durchführung: transurethrales Einführen einer Sonde/Katheter CH6 zur Blasenfüllung, selten suprapubische Punktion (ggf. in Sedierung)
- PIC-Zystogramm (Positioning Instillation for Contrast): bei neg. MCU, pos. DMSA-Scan und vor allem bei klinisch begründetem Verdacht
- Uroflowmetrie + EMG: Der Uroflow kann Hinweise auf eine mechanische oder funktionelle Obstruktion geben und – idealerweise als kombinierte Flow-EMG-Studie (evtl. + 20 mg Lasix *per os*) durchgeführt – auf das Vorliegen einer Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination hindeuten.

Wiederholte Harnflusskurven schließen eine Harnröhrenpathologie nicht sicher aus.

1.3.2.2. Empfohlene Maßnahmen

- (Video-) Urodynamik: Bei Restharn, bei unklaren Befunden oder Symptompersistenz unter Therapie kann eine (Video-) Urodynamik weitere Aufschlüsse bringen.
Die invasive Diagnostik kann idealerweise in Form der (Video-) Urodynamik nach einer Zystoskopie in Narkose mit Anlage eines suprapubischen 2-Weg-Katheters, mit einer Füllgeschwindigkeit von < 30 ml/Min., durchgeführt werden.
- Isotopennephrographie: Sie dient zur Darstellung der seitengetrenten Nierenfunktion bei höhergradigem Reflux oder rezidivierenden, komplizierten Harnwegsinfekten.
- I.v.-Urogramm/MR-Urographie: Das I.v.-Urogramm ist in Ausnahmefällen indiziert, es kann auch die Blasenfüllung mit KM zur nichtinvasiven MCU mitverwendet werden.
MR-Urographie in Narkose: Bei unklarer Morphologie (z. B. Verdacht auf ektope Harnleitermündung oder Doppelniere).
- MRI: bei Verdacht auf neurogene Blasenfunktionsstörungen infolge Bogenschlussstörungen

1.3.3. Therapie

Die Therapie richtet sich nach den erhobenen Befunden und besteht in der operativen Beseitigung oder Korrektur vorhandener Ursachen sowie in begleitenden medikamentösen Maßnahmen.

1.3.3.1. Operative Therapie

- Bei Kalibersprung in der Harnröhre bei Mädchen: Meatotomie unter Sicht
- Bei Knaben (Meatusengen, Harnröhrenklappen):
 - Meatotomie
 - Harnröhrenklappeninzision

- Bei vesikoureteralem Reflux oder sonstigen Pathologien im oberen Harntrakt müssen die entsprechenden therapeutischen Schritte zur Korrektur folgen.

1.3.3.2. Medikamentöse Therapie

Siehe kindliche Dranginkontinenz, nichtmonosymptomatische Enuresis.

■ 2. Die kontinuierliche Harninkontinenz (früher: Die extraurethrale Harninkontinenz)

2.1. Definition, Erscheinungsbild und Ätiologie

Bei der kontinuierlichen Harninkontinenz besteht ein ständiger Harnverlust – tropfenweise oder mehr. Sie tritt bei schweren Fehlbildungen der Harnblase, Fehlmündungen des Ureters und Fistelbildungen auf. Bei Verdacht auf Vorliegen dieser Störungen sind Kompetenzzentren für Kinderurologie heranzuziehen. Es handelt sich um keine funktionellen, sondern um rein anatomische Störungen.

2.2. Diagnostik

Die Abklärung wie unter 1.3.2. mit Forcierung der invasiven Diagnostik bei Verdacht auf ektope Harnleitermündung beim Mädchen:

- Vaginale Inspektion unter forcierter Diurese und fakultativer Indigokarmingabe
- Urethrozystoskopie in Narkose mit retrograder Darstellung des ektopen Ureters
- Sonographie
- MR-Urographie
- Perkutane Darstellung zur antegraden Darstellung des ektopen Ureters (selten)

2.3. Therapie

Die Therapie erfolgt chirurgisch.

■ 3. Kindliche Blasenentleerungsstörungen

3.1. Definition und Pathogenese

Klinische Erscheinungsbilder:

- Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (Beckenbodenkneifen): Wenn aufgrund einer Miktionsreifungsstörung zwar Harndrang verspürt, aber noch nicht willkürlich beherrscht werden kann, versucht das Kind durch Beckenbodenkneifen, die drohende Miktion zu verhindern. Durch übermäßiges Beckenbodenkneifen kommt es zu einem falschen Konditionierungs- (Miktions-) Muster und damit zu einer funktionell obstruktiven Miktion. Mögliche Folgen sind: Dranginkontinenz, Restharnbildung, rezidivierende Harnwegsinfekte bis zum vesikoureteralen Reflux, Lazy-Bladder-Syndrom. Typisch sind Stakkatomiktion und Mehrfachmiktionen.
- Lazy-Bladder-Syndrom: große Blasenkapazität, seltene Miktionen (< 3 untertags), schwacher Strahl, Bauchpressemiktion und Restharnbildung

3.2. Diagnostik siehe 1.2.2.

Besonders hervorzuheben sind:

- Anamnese (seltene Miktion < 3)
- Miktionsprotokoll
- Uroflowmetrie mit Restharnbestimmung
- Sonographie des oberen und unteren Harntraktes

3.3. Therapie

3.3.1. Verhaltenstherapie

Beim Lazy-Bladder-Syndrom dient das Miktionstraining zur Verkürzung von zu langen Miktionsintervallen (Miktion nach der Uhr).

Zur Absenkung des Restharnes eignet sich eine Mehrfachmiktation in Form eines Double-/Triple-Voiding.

Bei anhaltend hohen Restharmengen muss ein intermittierender aseptischer Einmalkatheterismus (ISK) eingeleitet werden oder eine temporäre SPK-Anlage erfolgen (LoE 4/GR C).

3.3.2. Elektrotherapie (LoE 3/GR C)

Bei erhöhten Restharmengen (> 25 % der Kapazität) aufgrund eines hypo-/akontraktilen Detrusors kann eine intravesikale Elektrostimulation (IVES n. Katona) versucht werden.

Für die kritische Durchsicht durch Prim. Oswald möchte sich der Arbeitskreis herzlich bedanken.

Literatur:

1. Nevés T, von Tontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol 2006; 176: 314–24.
2. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. (eds). Incontinence. 4th International Consultation on Incontinence, Paris July 5–8, 2008. Editions 21, Paris, 2009.

3. Rittig S, Schaumburg HL, Siggaard C, et al. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. J Urol 2008; 179: 2389–95.
4. von Gontard A, Heron J, Joinson C. Family history of nocturnal enuresis and urinary incontinence: results from a large epidemiological study. J Urol 2011; 185: 2303–6.
5. O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, et al. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis. Am J Dis Child 1986; 140: 260–1.

6. Konsensusvorschlag Geinberg 2010, Riccabona – Radmayr.
7. Joensson IM, Siggaard C, Rittig S, et al. Transabdominal ultrasound of rectum as a diagnostic tool in childhood constipation. J Urol 2008; 179: 1997–2002.
8. Riegler G, Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research. Tech Coloproctol 2001; 5: 163–4.
9. Marshall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. Eur Urol 2009; 55: 729–36.
10. Sigel A. Lehrbuch der Kinderurologie. Thieme, Stuttgart, 1971.

Weiterführende Literatur:

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. APA, Washington, DC, 1994.

Dewan PA, Keenan RJ, Morris LL, et al. Congenital urethral obstruction – Cobbs Collar or prolapsed congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM). Brit J Urol 1994; 73: 91–5.

Hinde M, Hjertson M, Broberg A. Poor self-esteem in children with enuresis. Läkartidningen 1995; 92: 3225–9.

Hjalmas K, Sillén U, Hanson E, et al. Long-term treatment with desmopressin of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis – an open multicentre study. Brit J Urol 1998; 82: 704–9.

Holmdahl G. Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves. Scand J Urol Nephrol 1997; 31 (Suppl 188): 1–36.

Houts AC, Berman JS, Abramson H. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments of nocturnal enuresis. J Consult Clin Psychol 1994; 62: 737–45.

Kaefer M, Zurakowski D, Bauer SB, et al. Estimating normal bladder capacity in children. J Urol 1997; 158: 2261–4.

Kirk J, Rasmussen PV, Rittig S, et al. Micturition habits and bladder capacity in normal children and in patients with desmopressin-resistant enuresis. Scand J Urol Nephrol Suppl 1986; 173: 49–50.

Koff SA. Estimating bladder capacity in children. Urology 1983; 21: 246–51.

Madersbacher H, Ebner A, Jilg G. Intravesical electrotherapy by transurethral electrostimulation in combination with biofeedback – a useful help in the (re)habilitation of micturition in children with dysfunctional voiding. Annual meeting, International Continence Society, Tokyo, 1989.

Mattsson SH. Voiding frequency, volumes and intervals in healthy schoolchildren. Scand J Urol Nephrol 1994; 28: 1–11.

Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. J Urol 1985; 134: 1029–31.

Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, et al. Standardisation and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. Brit J Urol 1998; 81 (Suppl 3): 1–16.

Riccabona M, Oswald J, Glauninger P. Long-term use and tapered dose reduction of intranasal desmopressin in the treatment of enuretic children. Brit J Urol 1998; 81 (Suppl 3): 24–5.

Rittig SW, Schaumburg H, Schmidt F, et al. Characteristics of nocturnal enuresis based on home recordings of urine output and desmopressin response. In Press, 1998.

van Gool JD, Vijverberg MAW, de Jong TPVM. Functional daytime incontinence – clinical and urodynamic assessment. Scand J Urol Nephrol Suppl 1992; 141: 58–69.

van Gool JD, Winkler-Seinstra P, Laxgrob H, et al. European Bladder Dysfunction Study – preliminary results. Paediatrics 1997; 541: 100–2.

Wille S. Nocturnal enuresis: sleep disturbance and behavioural patterns. Acta Paediatr Scand 1994; 83: 772–4.

World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. WHO, Geneva, 1993.

Yeung CK, Godley ML, Ho CK. Some new insights into bladder function in infancy. Brit J Urol 1995; 76: 235–40.

Zerin JM, Chen E, Ritchey ML, et al. Bladder capacity as measured at voiding cystourethrography in children – relationship to toilet training and frequency of micturition. Radiology 1993; 187: 803–6.

Jetzt Online

Sonderheft 6/2013

23. Jahrestagung der Medizinischen Kontinenzgesellschaft Österreich
18.–19. Oktober 2013, Linz
Abstracts von Vorträgen

Sonderheft 7/2013

Fortbildungstagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie
15.–16. November 2013, Linz
Extended Abstracts der Vorträge



www.kup.at

Krause & Pachernegg

Blase & Prostata: Trends und Entwicklungen

N. Hasenöhl

Ein von Astellas Pharma unterstütztes Satellitensymposium spannte einen Bogen von LUTS und überaktiver Blase hin zu verschiedenen Aspekten der heutigen und zukünftigen Therapie des Prostatakarzinoms.

■ Was bringen Antimuskarinika bei LUTS?

„*Lower Urinary Tract Symptoms*‘, kurz LUTS, setzen sich zusammen aus Problemen der Miktio, Problemen der Speicherung wie erhöhte Frequenz ($\geq 8 \times$ täglich), Drang mit/ohne Inkontinenz, Nykturie und Restharngefühl, schwachem Harnstrahl oder Postmiktionsproblemen“, so **Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Christoph Klingler**, Urologische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien. Die genannten Speicherprobleme sind häufig identisch mit der Entität der überaktiven Blase (ÜAB). Diese definiert sich als Harndrang mit oder ohne Inkontinenz mit erhöhter Frequenz ($\geq 8 \times$ täglich) und Nykturie in Abwesenheit eines Infekts oder einer anderen eindeutigen Pathologie [1].

In Österreich sind derzeit ca. 830.000 Menschen von einer ÜAB betroffen, davon 540.000 Frauen und 290.000 Männer – in der Altersgruppe > 60 Jahre ist das jede 5. Person [2]. „Für das Jahr 2035 werden aber 1,45 Millionen Betroffene allein in Österreich prognostiziert“, ergänzte Klingler.

Mittels z. B. des – eigentlich für Männer verwendeten – IPSS-Scores lassen sich LUTS in eine leichte (0–7 Punkte), eine mittelschwere (8–19) und eine schwere Form (20–35) unterteilen. Während die leichte Form lediglich beobachtet wird, sollte man mittelschwere LUTS medikamentös und schwere LUTS medikamentös und/oder auch chirurgisch behandeln [3]. „Die mittelschwere LUTS-Form ist relativ häufig, wobei bei beiden Geschlechtern der IPSS-Score mit dem Alter ansteigt, bei Männern stärker als bei Frauen“, erklärte Klingler [4].

Die Annahme, dass beim Mann eine Beseitigung der Obstruktion durch eine vergrößerte Prostata auch zwingend zu einem Sistieren der LUTS führt, hat sich als falsch erwiesen [5, 6] – das Problem liegt oftmals in der Blase selbst [7]. „Dieser Paradigmenwechsel hat auch zu einer Neubewertung der Rolle von Antimuskarinika bei LUTS geführt“, erläuterte der Urologe.

Die pathologischen Veränderungen im Urothel, die LUTS zugrunde liegen, sind komplex. Unter anderem steigt die Zahl der Muskarinrezeptoren (M_2 , M_3) und es kommt zu einer Ver-

änderung der Rezeptorsensitivität – insgesamt werden die afferenten Signale aus der Blase stärker und/oder hemmende Impulse sind, insbesondere bei zerebralen Dysfunktionen (z. B. bei M. Alzheimer), vermindert.

Antimuskarinika haben daher einen hohen Stellenwert in der Therapie von ÜAB/LUTS [8]. Das Nebenwirkungsspektrum der einzelnen Substanzen ist unterschiedlich und hängt von chemisch-pharmakologischen Eigenschaften wie z. B. Größe, Polarität oder Lipophilie ab. Nebenwirkungen sind auch der Grund für die generell eher niedrige Therapieadhärenz zu Antimuskarinika, wobei einer britischen Untersuchung zufolge die Therapietreue bei Solifenacin 10 mg am besten ist [9]. „Neuerdings gibt es auch die Empfehlung, Antimuskarinika als Monotherapie zu geben, sofern keine signifikante Obstruktion oder Restharn vorhanden ist“, ergänzte Klingler [10].

Ein neues Therapieprinzip ist der Beta-3-Adrenozeptoragonist Mirabegron (Betmiga®), der in Österreich beim Hauptverband eingereicht wurde und derzeit in der Roten Box verfügbar ist. Die Stimulation des Beta-3-Rezeptors führt zu einer Relaxation des Detrusors und damit zu einer erhöhten Speicherkapazität der Blase und einer verminderten Entleerungsfrequenz [11]. „Typische Nebenwirkungen der Antimuskarinika, wie z. B. Mundtrockenheit, treten unter Mirabegron nach derzeitiger Datenlage nur auf Placeboniveau auf“, sagte Klingler zum Schluss [11].

■ PCa: Kontinuierliche vs. intermittierende Hormontherapie

„Obwohl es theoretische und tierexperimentelle Daten gibt, die dafür sprechen, dass eine intermittierende Androgenblockade den Zeitpunkt bis zur Kastrationsresistenz beim Prostatakarzinom hinauszögert, war lange Zeit unklar, ob diese Therapieform im Vergleich zur kontinuierlichen Androgenblockade das Überleben beim Menschen verlängert oder nicht“, begann **Chefarzt Prof. Dr. Johannes Maria Wolff, M.Sc.**, Urologische Klinik, AKH Viersen, Deutschland, sein Referat.

In einer großen Phase-III-Studie (SEUG) wurden 626 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (PCa) mit der Kombination LHRH-Agonist/Cyproteronacetat kontinuierlich (KAB) oder intermittierend (IAB) behandelt [12]. Es fand sich kein Unterschied in der Gesamtmortalität, jedoch eine höhere Lebensqualität in der IAB-Gruppe und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität in der KAB-Gruppe. „Das ist allerdings kein Wunder, denn Cyproteronacetat kann als Gestagen nun einmal kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben“, kommentierte Wolff. „Dieselben Autoren haben eine zweite Studie gemacht, in der Patienten ohne das LHRH-Analogon nur mit Cyproteronacetat intermittierend oder kontinuierlich behandelt wurden. In der Gesamtauswertung beider

Quelle: „Prostata und Blase im Fokus“, Satellitensymposium der Astellas Pharma Ges.m.b.H im Rahmen der 39. Gemeinsamen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologenvereinigung, 6. Juni 2013, Graz

Studien zeigte sich zwar neuerlich eine Nichtunterlegenheit der IAB, allerdings wurden dabei 20 % mehr Todesfälle bzw. ein um 8 Monate kürzeres Gesamtüberleben noch als nichtunterlegen akzeptiert“, kritisierte Wolff [12, 13].

Eine weitere Phase-III-Studie (EC 210) – im Gegensatz zur vorher beschriebenen mit ausschließlich fernmetastasierten Patienten – zeigte einen Unterschied im Gesamtüberleben von 295 Tagen zugunsten der KAB [14]. „Das war statistisch nicht signifikant, aber es erscheint mir dennoch klinisch relevant zu sein“, so Wolff. Ein signifikanter Unterschied bezüglich Lebensqualität war nicht zu finden.

In einer weiteren Studie (JPR 7) wurden 1386 Patienten, die zunächst radiotherapeutisch behandelt worden waren und bei denen nach mehr als einem Jahr das PSA wieder angestiegen war, randomisiert mit KAB oder IAB behandelt [15]. Auch hier fand sich beim primären Endpunkt Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied.

2013 wurde schließlich eine lang erwartete SWOG-Studie publiziert, die > 3000 Patienten einschloss, jedoch nur etwa die Hälfte auswerten konnte [16]. In Bezug auf das Gesamtüberleben war die IAB der KAB unterlegen.

„Zusammenfassend können wir zur IAB Folgendes sagen“, resümierte Wolff. „Voraussetzung für diese Therapieform ist ein signifikanter PSA-Abfall nach 6 Monaten. Das PSA sollte bei nicht vorbehandelten Patienten unter 4 ng/ml, bei PSA-Rezidiv nach Lokaltherapie unter 0,5 oder maximal 1 ng/ml liegen.“ Vorsicht ist bei hohem Ausgangs-PSA (> 500 ng/ml), kurzer PSA-Verdoppelungszeit (< 6 Monate), entdifferenziertem Tumor und hoher Metastasenlast geboten.

„Die IAB ist keine Therapie, die unkritisch allen Patienten angeboten werden sollte, sondern sie sollte nur bei einzelnen, gut ausgewählten und gut informierten Patienten eingesetzt werden“, schloss Wolff [17].

■ Kastrationsresistentes PCa: Zukunft der medikamentösen Therapie

„Die medikamentöse Therapie des kastrationsresistenten PCA ist durch neue Optionen komplexer geworden und nicht mehr so einfach abzuhandeln wie noch vor 5 Jahren“, betonte **Univ.-Prof. Dr. Gero Kramer**, Universitätsklinik für Urologie, MedUni Wien. Das Therapietarget in diesem Stadium des PCa ist allerdings immer noch das gleiche: der Androgenrezeptor. Eine Progression unter Androgenblockade kann als Indikator für einen aktiven Androgenrezeptor gesehen werden.

Zurzeit stehen für eine Behandlung nach Chemotherapie (mit Docetaxel) zwei Substanzen zur Verfügung, nämlich Cabazitaxel als ein weiteres Chemotherapeutikum und Abirateron als Hormontherapie. Während das Radiotherapeutikum Radium 223 kurz vor der Zulassung steht, bietet sich mit dem nichtsteroidalen Antiandrogen Enzalutamid seit Kurzem eine weitere Therapieoption. „Mit all diesen Substanzen lassen sich heute – wie gesagt: nach Docetaxel – Überlebenszeiten von 15–18 Monaten erzielen, verglichen mit 11–13 Monaten in den Pla-

cebogruppen“, fasste Kramer zusammen. „Diese Möglichkeiten machen aber natürlich die Entscheidungsfindung in der medikamentösen Therapie des kastrationsresistenten PCa relativ komplex, da es derzeit keine Leitlinien gibt, die uns sagen, welche Therapie wir wann, wie lange und in welcher Sequenz bzw. in welchen Kombinationen einsetzen sollen.“

Enzalutamid ist ein neues, Ende Juni 2013 europaweit zugelassenes Antiandrogen, das nicht nur die Bindung von Androgenen an den Androgenrezeptor, sondern auch die nukleäre Translokation und die DNA-Bindung an Androgen-Response-Elemente sowie die Rekrutierung von Koaktivatoren hemmt [18]. Zudem blockiert Enzalutamid auch so genannte Splice-Varianten des Androgenrezeptors [19]. Dies sind Rezeptorvarianten, die ohne Ligandenbindung aktiv sind, was bei der Kastrationsresistenz eine bedeutende Rolle spielt.

Die AFFIRM-Studie war eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, an der 1199 Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem PCa teilnahmen [20]. Die Teilnehmer durften bis zu zwei Chemotherapielinien, davon eine mit Docetaxel, erhalten haben. Das mediane Gesamtüberleben betrug unter Enzalutamid 18,4 Monate, unter Placebo 13,6 Monate (HR 0,63; $p < 0,001$). Ein PSA-Abfall um ≥ 50 % fand sich bei 54 % der Patienten unter Enzalutamid und bei nur 2 % unter Placebo ($p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression lag unter dem Antiandrogen bei 8,3 Monaten, unter Placebo bei 3 Monaten ($p < 0,001$). „Das Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid ist äußerst günstig“, sagte Kramer. Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Enzalutamid mit 34 % sogar deutlich geringer als in der Placebogruppe mit 39 %. Auch die Zeit bis zum ersten Grad-3-Ereignis lag unter Enzalutamid bei 12,6 Monaten vs. 4,2 Monate unter Placebo [20].

Literatur:

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
2. Temml C, Heidler S, Ponholzer A, et al. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005; 48: 622–7.
3. Kaplan SA, Roehrborn C, McConnell J; AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530–47.
4. Marszalek M, Wehrberger C, Temml C, et al. Chronic pelvic pain and lower urinary tract symptoms in both sexes: analysis of 2749 participants of an urban health screening project. *Eur Urol* 2009; 55: 499–507.
5. Thomas AW, Abrams P. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic obstruction and the overactive bladder. *BJU Int* 2000; 85 (Suppl 3): 57–68; discussion 70–1.
6. Holm NR, Horn T, Hald T. Detrusor in ageing and obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 45–9.
7. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006; 49: 651–9.
8. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011; 59: 387–400.
9. Wagg A, Compion G, Fahey A, et al. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int* 2012; 110: 1767–74.
10. Kaplan SA, He W, Koltun WD, et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013; 63: 158–65.
11. Khullar V, Amarencio G, Angulo JC, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283–95.
12. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55: 1269–77.
13. Silva FC, Silva FM, Gonçalves F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol* 2013 [Epub ahead of print].

14. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, et al.; TAP22 Investigators Group. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012; 110: 1262–9.

15. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 895–903.

16. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen de-

privation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1314–25.

17. Tombal B. Intermittent androgen deprivation therapy: conventional wisdom versus evidence. *Eur Urol* 2009; 55: 1278–80.

18. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787–90.

19. Watson PA, Chen YF, Balbas MD, et al. Constitutively active androgen receptor splice

variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 16759–65.

20. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–97.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl

A-3434 Katzelsdorf am Wienerwald, Gerichtsgasse 36

E-Mail: info@medizinjournalist.at

Kongresse, Veranstaltungen

22. Februar – 1. März 2014; Teneriffa, Spanien: Gyn Allround – Winterfortbildung unter südlicher Sonne.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. J. Deutinger, Univ.-Prof. Dr. G. Bernaschek.

Themenschwerpunkte: Körperliche Aktivität zur Prävention und Rehabilitation von Tumorerkrankungen • Minimalinvasive Eingriffe bei Inkontinenz • Hormonale Kontrazeption: Fallsdiskussion unter Berücksichtigung der aktualisierten WHO-Richtlinien • Der Kreißsaalführerschein • HPV-Impfung nach Konisation? • Abortus habitus – neue Leitlinie der DGGG • Dopplersonographie und Patientensicherheit • Sexualität zwischen Fiktion (Erwartungshaltung) und Realität • Interaktives CTG-Quiz • Krafttraining in allen Lebensabschnitten • Lust und Sinnlichkeit • Aktuelle Urteile in Geburtshilfe und Gynäkologie • u. v. a. m.

Referenten: Prof. Dr. N. Bachl, Wien; Dr. E. Bragagna, Wien; Prof. DDr. H. Kölbl, Wien; Prof. Dr. Ofner, Wien; Prof. DDr. A. Mück, Tübingen; Prof. Dr. K. T. M. Schneider, München; Prof. Dr. C. Tempfer, Bochum.

Veranstaltungsort: Roca Nivaria Gran Hotel, Teneriffa, Spanien.

Zertifizierung: Von der Österreichischen Ärztekammer werden 33 Wochenstunden anerkannt (entsprechend 44 DFP-Punkten).

Auskunft und Anmeldung: Reisebüro Schellinger, i.A. Conventive OG, A-2345 Brunn am Gebirge, Leopold-Gattringer-Straße 7/2/10; Tel.: +43 2236 38 27 32, Fax: +43 274 222 210 015; E-Mail: gynallround@conventive.at

Weitere Informationen: www.gynallround.com

Aktuelles: Vinflunin bei metastasierendem Urothelkarzinom

L. Rohrmoser

Vinflunin (Javlor®), ein in superazidem Milieu erzeugtes Vinca-Alkaloid der dritten Generation, ist zurzeit als einziges Medikament für die Zweitlinientherapie bei metastasierendem Harnblasenkrebs zugelassen.

OÄ Dr. Maria De Santis, Leiterin der speziellen onkologischen Ambulanz für Genitaltumoren des Mannes am Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, strich das Medikament im Rahmen ihres Vortrags über das Management des metastasierenden Urothelkarzinoms bei der Jahrestagung der ÖGU in Linz Ende 2012 hervor.

Derzeit ist der Standard der First-line-Therapie des metastasierenden Urothelkarzinoms Gem/Cis, MVAC, HD-MVAC und PCG, wobei bei den MVAC-Kombinationen eventuell GCSF bei der Verminderung der Nebenwirkungen hilft. „Das sind die Empfehlungen sowohl der EAU als auch der ESMO mit Evidenzgrad A und Empfehlungsgrad 1“, erklärt De Santis. Die Kombinationen sind wirksam. Selbst bei Patienten mit viszeralen Metastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate immer noch bei 6,8 %.

■ Problem Cisplatin

Allerdings sind viele Patienten nicht „fit“ für eine Cisplatin-Therapie. Kriterien dazu sind WHO/ECOG-PS ≤ 2 oder Karnofsky-PS < 60 –70 %, Kreatininclearance < 60 ml/min, CTCAE-v4-Grad-2 audiometrischer Hörverlust oder periphere Neuropathie oder NYHA-Klasse-III-Herzinsuffizienz.

Als einige „Tricks“, um die Patienten für Cisplatin „fit zu machen“, nennt De Santis das Messen statt dem Berechnen der Kreatininclearance, da ersteres bei älteren Patienten zu einer besseren Einschätzung führt, Ureterstents und perkutane Nephrostomien sowie Hydratation, sofern sie nicht reine Kosmetik ist.

Dennoch bleibt die Frage nach der Therapie für jene Patienten, bei denen Cisplatin kontraindiziert ist. Derzeit ist Vinflunin als einzige Substanz für eine Zweitlinientherapie beim metastasierenden Urothelkarzinom zugelassen.

In der Phase-III-Studie von Bellmunt et al. [1] wurde an 370 Patienten BSC mit BSC plus Vinflunin verglichen. Für den primären Endpunkt – die Gesamtüberlebensrate – waren die

Ergebnisse für die ITT-Population trotz eines durchschnittlichen Gewinns an 2,3 Monaten Lebenszeit nicht signifikant, bei der „geeigneten“ („eligible“) Population mit +2,6 Monaten und einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 22 % (RRR) signifikant.

■ Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Vinflunin halten sich dabei durchaus im Rahmen. Unter jenen vom Grad 3/4 stand Neutropenie mit 50 % im Vordergrund, wobei nur 6 % febrile Neutropenie hatten. Anämien und Thrombozytopenien traten zu ca. 19 bzw. 5,7 % auf, Asthenie/Fatigue zu 19,3 %. Auch Obstipation ist mit 16,1 % sehr häufig. De Santis: „Die Patienten brauchen sieben Tage nach der Therapie eine Obstipationsprophylaxe.“

„Diese Studie war eine sehr ehrliche“, erklärt De Santis. Die Differenz zwischen der ITT- und der „geeigneten“ Population entsteht dadurch, dass nach den strengen Kriterien der Studie z. B. Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, ebenso exkludiert wurden wie jene, bei denen nach der vorangegangenen platinhaltigen Therapie keine Progression nachgewiesen werden konnte. „Es wurden also hier ‚gute‘ Patienten herausgerechnet“, erklärt De Santis.

Die aktuellen Guidelines der EAU betonen zu der Studie: „For second-line treatment in advanced or metastatic urothelial cancer, this trial reached the highest level of evidence ever reported. Currently, vinflunine is the only approved second-line treatment; any other treatment should take place in the context of clinical trials“ [2].

Literatur:

1. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell

carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009; 27: 4454–61.

2. Stenzl A, Witjes JA, Compérat E, et al. Guidelines on Bladder Cancer. Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology, 2012; 56. (www.uroweb.org)

Weitere Informationen:

Pierre Fabre Onkologie

Dr. Philippe Groux, MPH

A-2500 Baden, Vöslauer Straße 2/4

E-Mail: philippe.groux@pierre-fabre.com

Entgeltliche Einschaltung

Pharma-News

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 α_1 -Adrenozeptoren und zeigt im Gegensatz zu anderen Alphablo-

ckern eine vergleichsweise hohe antagonistische Selektivität für prostatiche $\alpha_{1A/1L}$ -Adrenozeptoren. Diese Rezeptorselektivität führt einerseits zu einer Relaxation der glatten Muskulatur des Blasen Halses, 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 Nayaran 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 Wirksamkeitsendpunkte zeigte sich, dass das rasche Ansprechen auf die Tamsulosin-Therapie alle 6 Jahre hindurch anhielt. 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 Wirksamkeitsendpunkten (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 Langzeitresultaten 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 anhielt. Als ebenfalls nachhaltig erwies sich das Absinken des Boyarsky-Symptom-Scores verglichen mit dem Basiswert 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–M115.
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

Saskia Novak, MA

Produktmanagerin

A-8502 Lannach, Schlossplatz 1

Tel.: +43 3136/82 5 77-235

E-Mail: saskia.novak@gl-pharma.at

Fachkurzinformation untenstehend

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text:

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. Drucktinte: 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: α_{1A} -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!

Fachkurzinformation zur 1. Umschlagseite:

DIREKTAN 25 mg-Kautabletten, DIREKTAN 50 mg-Kautabletten, DIREKTAN 100 mg-Kautabletten. Zusammensetzung: 1 Kautablette enthält 35,12 mg/70,24 mg/140,48 mg Sildenafilcitrat, das in situ zu 25 mg/50 mg/100 mg Sildenafil umgewandelt wird. **Sonstige Bestandteile:** Polacrilin-Kalium, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Aspartam (E951; 2,15 mg/4,30 mg/8,60 mg), Croscarmellose-Natrium, Pfefferminzaroma, Lactose-Monohydrat (70,4575 mg/140,915 mg/281,83 mg), Povidon K-30. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Direktan kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklischen-Guanylinmonophosphat- (cGMP-) Stoffwechsel konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Sildenafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht. Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie auch Sildenafil sind bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), nicht anzuwenden. Bei folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert: schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. ATC-Code: G04BE03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** Direktan 25 mg-Kautabletten: 4 Stk. Direktan 50 mg-Kautabletten: 4, 12 und 40 Stk. Direktan 100 mg-Kautabletten: 2, 4, 12 und 40 Stk. **Stand der Information:** Juli 2013.

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!

Takeda unterstützt junge Urologen

Die Austrian School of Urology (ASU) gibt es seit 4 Jahren. Ihr Ziel: Unterstützung der unter der zunehmenden Arbeitsbelastung im klinischen Bereich leidenden Grundlagenausbildung der Assistenzärzte. Takeda ist ASU-Premium-Partner der ersten Stunde.

Im Juni startete in Bad Aussee der Zyklus des Curriculums zum zweiten Mal mit dem ersten Modul. Ausbildungsassistenten können bei jedem Modul neu einsteigen, d. h. das nächste Mal im Frühsommer 2014. Der Aufbau des Curriculums erlaubt es, über einen Zeitraum von 4 Jahren hinweg das Wesentliche aus sämtlichen Bereichen des Faches zu lehren.

Den Erfolg der ASU begründet **OA Dr. Stephan Hruby** von der Universitätsklinik für Urologie und Andrologie der Medizinischen Privatuniversität Salzburg wie folgt: „Zum einen war der Bedarf gegeben, dies zeigt auch die Begeisterung, mit der die Teilnehmer bei jedem Modul von Neuem mit dabei sind; zum anderen wurden wir als Veranstalter und Organisatoren von Anfang an von der ÖGU und von Partnern aus der Industrie tatkräftig unterstützt.“

Abwechslungsreiche Programmgestaltung

„Besonders schätzen die ASU-Teilnehmer die hervorragenden Vortragenden, die das theoretische Grundlagenwissen leitlinienorientiert vermitteln“, hebt **Dozent Dr. Martin Marszalek** vom SMZ Ost/Donauspital hervor. Ziel sei eine kontinuierliche, strukturierte und optimale Vorbereitung auf die Facharztprüfung. „Wir achten aber auch auf eine abwechslungsreiche Programmgestaltung. Guideline-konforme Vorträge wechseln sich mit Hands-on-Trainings und Fallstudien ab. Den Abschluss jeder Einheit bildet ein Quiz in Anlehnung an relevante Fragen der European-Board-Prüfung.“ Auch Career-Skills werden an interessierte Teilnehmer vermittelt. „Es stehen uns für die Coachings hochklassige Trainer zur Verfügung“, sagt Hruby. So habe beim diesjährigen Modul Mag. Werner Leeb vom Takeda Career Development das für Assistenzärzte sehr wichtige Thema „Methoden der Stressbewältigung“ aufgegriffen, das bei den Teilnehmern großen Anklang fand.

Kostenfrei für Assistenzärzte

Die ASU ist eine Veranstaltung der ÖGU und wird als solche für österreichische Assistenzärzte kostenfrei angeboten. Die Finanzierung von rund 1000 Euro pro Teilnehmer erfolgt einerseits über

die Fortbildungskommission der ÖGU, andererseits über einen Förderkreis von Sponsoren, die als „Partner der Austrian School of Urology“ einen wiederkehrenden finanziellen Beitrag im Sinne eines „Educational Grant“ zur Verfügung stellen. „Takeda ist ein Premium-Partner der ersten Stunde, ohne dessen Zusage wir die Austrian School of Urology in dieser europaweit einzigartigen Form nicht starten hätten können“, betont Hruby. „Sie haben sich verpflichtet, uns von Anfang an und dauerhaft zu unterstützen, ohne zu wissen, wie das Projekt sich entwickeln wird.“ Dadurch trage Takeda ganz wesentlich dazu bei, dass die Fortbildung für alle österreichischen Assistenzärzte kostenfrei angeboten werden kann.

www.asu.or.at

Weitere Informationen:

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Euro Plaza, Gebäude F
A-1120 Wien,
Technologiestraße 5
E-Mail: office@takeda.at

TRPR10131



Abbildung 1: OA Dr. Stephan Hruby (links) und Doz. Dr. Martin Marszalek. Foto: Takeda/Digiart.

Inkontan® – Flexibilität für mehr Lebensqualität

Anticholinergika sind Mittel der ersten Wahl zur Therapie der Overactive Bladder (OAB). Trosipiumchlorid (Inkontan®) nimmt im Reigen der Anticholinergika eine Sonderstellung ein.

Durch die fehlende Liguorgängigkeit können keine ZNS-Nebenwirkungen ausgelöst werden und es findet keine Beeinflussung der Schlafepisoden statt. Darüber hinaus wird Inkontan® weitgehend unverändert über die Nieren ausgeschieden und unterliegt somit keiner relevanten Biotransformation. Dies minimiert das Risiko für Interaktionen und die damit verbundenen Nebenwirkungen.

Von den genannten Eigenschaften profitieren besonders ältere und multimorbide Patienten, da es zu keiner Beeinträchtigung der mentalen Leistung kommt und das Risiko für Wechselwirkungen vergleichsweise gering ist.



Inkontan® ist sowohl mit 15 mg als auch mit 30 mg erhältlich. Die beiden Wirkstärken ermöglichen eine auf die speziellen Bedürfnisse des älteren Patienten abgestimmte, individuelle Dosierung.

Die Immediate-Release-Form minimiert die Kumulations- und Interaktionsgefahr sowie die Substanz- und somit Stoffwechselbelastung für den Patienten.

Inkontan® 15/30 mg Filmtabletten verbinden das günstige Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil von Trosipiumchlorid mit einer flexiblen Dosierung und er-

möglichen den Patienten eine maximale Lebensqualität.

Weitere Informationen:



Montavit

Pharmazeutische Fabrik Montavit
Ges. m.b.H.

Dr. Barbara Posch

A-6067 Absam, Salzbergerstraße 96

Tel.: +43 664 3123384

E-Mail: barbara.posch@montavit.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zu Seite 7:

INKONTAN Filmtabletten. Zulassungsinhaber: Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., 6067 Absam/Tirol. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 15 mg Trosipiumchlorid (1 Filmtablette enthält 30 mg Trosipiumchlorid) Hilfsstoffe: Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Zellulose, Lactose Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (pflanzlich), Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusorinstabilität oder Detrusorhyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparates, Harnverhaltung, Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmien, Myasthenia gravis, schwere Colitis ulcerosa, toxisches Megacolon, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 10 ml/min/1,73 m²), Kinder unter 12 Jahre. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. ATC-Code: G04BD.

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

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite:

TRENANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Zweikammerspritze mit 130 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 11,25 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuprorelin. 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 Leuprorelin 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. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Stand der Information:** März 2013.

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]

SIXANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 30 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 28,58 mg Leuprorelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Retardmikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. Suspensionsmittel: D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; nach chirurgischer Kastration (Sixantone bewirkt keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels); Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Stand der Information:** März 2013.

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. [0213]

Zytiga® und Prednison aus endokrinologischer Sicht

Zytiga® wird oral eingenommen und hemmt das Enzym CYP17 (17-alpha-Hydroxylase und 17,20-Lyase) irreversibel, welches in der Nebenniere und im Hoden den letzten Schritt der Androgenbiosynthese katalysiert, aber auch im Prostataumgewebe exprimiert wird [1, 2]. Dies führt zur gewünschten Totalblockade der Androgenproduktion. Die Inhibierung der 17-alpha-Hydroxylase bewirkt eine Erniedrigung des Glukokortikoidspiegels in der Nebenniere, was über Stimulation via Hypothalamus zu einer gesteigerten hypophysären Sekretion von ACTH (adrenokortikotropes Hormon) führt. Die erhöhten ACTH-Spiegel bedingen wiederum eine vermehrte Synthese von Mineralokortikoiden in der Nebenniere; diese sind auch für die häufigsten Nebenwirkungen von Zytiga® wie Blutdruckanstieg, Hypokaliämie und Neigung zu Ödemen verantwortlich.

10 mg Prednison/Prednisolon entsprechen den Guidelines bei AGS mit CYP17-Mangel

Die Hemmung der 17-alpha-Hydroxylase und 17,20-Lyase in der Nebenniere unter der Therapie mit Zytiga® führt zu den gleichen Symptomen und Laborbefunden, wie sie auch beim Adrenogenitalen Syndrom (AGS) mit CYP17-Defizit vorliegen. Das Fehlen von CYP17 führt zu einer gestörten Synthese von Glukokortikoiden mit konsekutiv erhöhten ACTH-Spiegeln, einer Hyperplasie der Nebennieren, einer Überproduktion von Mineralokortikoiden und zu einem Defizit an adrenalen und gonadalen Androgenen. Die Therapie des AGS mit CYP17-Mangel erfolgt mit Glukokortikoiden in einer Dosierung, die ausreicht, um die gesteigerte ACTH-Bildung und Sekretion durch die Hypophyse zu normalisieren. Die derzeit empfohlene Begleittherapie von Zytiga® mit Prednison oder Prednisolon in einer Dosierung von 10 mg täglich entspricht daher internationalen Richtlinien in der Behandlung des angeborenen CYP17-Mangels und füllt die Glukokortikoidspiegel wieder auf [3].

Bedeutung von Glukokortikoiden in der Tumorthherapie

Vorteile und mögliche Nachteile der Glukokortikosteroide in der Karzinomtherapie werden kontrovers diskutiert [4, 5]. Generell werden Glukokortikoide bei Karzinompatienten adjuvant als Analgetikum aufgrund ihrer Anti-ödem- und antiinflammatorischen Wirkung eingesetzt [6]. Auch Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und Schmerzen aufgrund ossärer Metastasierung sprechen gut auf niedrig dosiertes Prednison an [7–9]. Glukokortikoide verbessern die Lebensqualität signifikant durch ihre positive Wirkung auf Inappetenz, Übelkeit, Stimmung und allgemeines Krankheitsgefühl [10]. Sie üben einen direkten antineoplastischen Effekt auf Prostataumorzellen aus. Dieser Effekt beruht auf der verminderten Produktion von Androgenen in der Nebenniere durch Beeinflussung des Regelkreises mit negativem Feedback in Richtung Hypophyse: Endogene, aber auch exogene Glukokortikoide hemmen die Ausschüttung von ACTH, was zu einer Suppression der adrenalen Steroidbiosynthese einschließlich der Androgensynthese führt [11]. Sie beeinflussen einerseits das androgenunabhängige Wachstum der Prostatakarzinomzellen direkt durch Hemmung der Angiogenese, indem die Produktion des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und des Interleukin 8 (IL-8) unterdrückt wird, andererseits die Lymphangiogenese durch Verminderung von VEGF-C [12, 13].

Management potenzieller Nebenwirkungen aus endokrinologischer Sicht

Die totale Androgenblockade durch Zytiga® und die chronische Kortisontherapie erhöhen aus meiner Sicht signi-

fikant das Risiko für osteoporotisch bedingte Frakturen. Patienten sollten daher neben einer Basistherapie mit Vitamin D (800–2000 IE/d) und einer ausreichenden Kalziumzufuhr (500–1000 mg, vorzugsweise über die Nahrung) entweder mit Bisphosphonaten oder Denosumab therapiert werden (bereits bei einem T-Score im osteopenischen Bereich in der Osteodensitometrie). Beide Substanzgruppen kommen auch in der Therapie ossärer Metastasierung beim Prostatakarzinom zum Einsatz.

Treten trotz Begleittherapie mit Prednison Mineralokortikoid-bedingte Nebenwirkungen (Hypokaliämie, Ödemenneigung, Hypertonus) auf, kann die Kortisondosis erhöht werden oder ein Aldosteronantagonist (Spironolacton, Eplerenon) zum Einsatz kommen. Medikamente, die zu einer Hypokaliämie führen können, sollen vermieden werden (Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika, Laxanzien). Der Kaliumspiegel sollte 2–4-wöchentlich, Blutdruck und Hydratationszustand (Zunahme des Körpergewichts) regelmäßig auch vom Patienten selbst überprüft werden.

Eine mögliche Verschlechterung der Blutzuckereinstellung unter der Glukokortikoidtherapie kann eine Dosisadaptation sowohl oraler Antidiabetika als auch der Insulindosierung notwendig machen. Besonders am Beginn der Therapie mit Zytiga® sollten engmaschige Kontrollen des Blutzuckertagesprofils erfolgen.

Literatur:

1. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008; 68: 4447–54.
2. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that



Autorin: OÄ Dr. Claudia Stiegler

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. J Clin Oncol 2008; 26: 4563–71.

3. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4133–60.

4. Fakih M, Johnson CS, Trump DL. Glucocorticoids and treatment of prostate cancer: a preclinical and clinical review. Urology 2002; 60: 553–61.

5. Herr I, Pfizenmaier J. Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumours: implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases. Lancet Oncol 2006; 7: 425–30.

6. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzi M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methyl-

prednisolone Preterminal Cancer Study Group. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25: 1817–21.

7. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. J Clin Oncol 1989; 7: 590–7.

8. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, et al. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. J Clin Oncol 1999; 17: 1654–63.

9. Small EJ, Meyer M, Marshall ME, et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. J Clin Oncol 2000; 18: 1440–50.

10. Willox JC, Corr J, Shaw J, et al. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 288: 27.

11. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. J Clin Oncol 1997; 15: 382–8.

12. Yano A, Fujii Y, Iwai A, et al. Glucocorticoids suppress tumor angiogenesis and in vivo growth of prostate cancer cells. Clin Cancer Res 2006; 12: 3003–9.

13. Yano A, Fujii Y, Iwai A, et al. Glucocorticoids suppress tumor lymphangiogenesis of prostate cancer cells. Clin Cancer Res 2006; 12: 6012–7.

Fachkurzinformation untenstehend

Fachkurzinformation:

ZYTIGA® 250 mg Tabletten. Bezeichnung des Arzneimittels: ZYTIGA® 250 mg Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 189 mg Lactose und 6,8 mg Natrium. Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Povidon (K29/K32), Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat. **Anwendungsgebiete:** ZYTIGA® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, und zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten, schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh Klasse C]. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** L02BX03.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (108297).

Janssen-Cilag Pharma GmbH, A-1020 Wien, Vorgartenstraße 206B

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: 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 Bei-
trages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag
vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht
der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen
Zwecken mithilfe fotomechanischer oder an-
derer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in
ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbil-
dungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede
Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Ur-
heberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vor-
herigen schriftlichen Zustimmung des Verlages.
Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen,
Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfil-
mungen und die Einspeicherung und Verar-
beitung 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, Han-
delsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser
Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere
Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass
solche Namen im Sinne der Warenzeichen-
und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu
betrachten wären und daher von jedermann
benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Anga-
ben müssen vom jeweiligen Anwender im Ein-
zelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre
Richtigkeit überprüft werden.

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form ver-
wendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.

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®
L H R H a 3 Monats - Depot

LEUPRORELIN
Sixantone®
LHRHa 6-Monats-Depot