

Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Tropiumchlorid in der Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität: Fallbericht und Literaturübersicht

J. Pannek

Die transvesikale Prostataadenomenukleation – heute noch zeitgemäß?

G. Atanassov, M. Götz, M. Pavlik, X. Krah

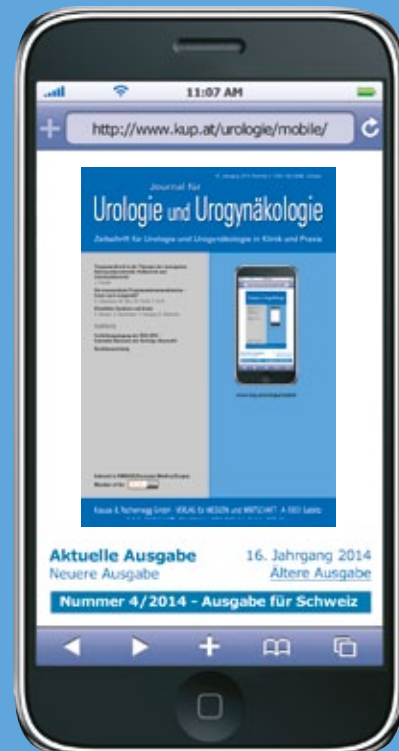
Klinefelter-Syndrom und Krebs

S. Kliesch, S. Heidemann, F. Schorpp, B. Wörmann

RUBRIKEN

Fortbildungstagung der ÖGU 2014 – Extended Abstracts der Vorträge (Auswahl)

Buchbesprechung



www.kup.at/urologie/mobile

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



FESTER HALT MIT JEDEM STICH

Ethicon stellt vor: **STRATAFIX™ Spiral** –
das neue, selbstsichernde Nahtsystem

Ein umfangreiches Produktsortiment für eine Vielzahl chirurgischer Anwendungen.

Wesentlich mehr Fixationspunkte als bei traditionellem Nahtmaterial sorgen für eine gleichmäßige Spannungskontrolle bei jedem Stich. Das STRATAFIX™ Spiral Nahtsystem verbindet die Sicherheit und Stärke einer Einzelknopfnahrt mit der Effizienz eines fortlaufenden Wundverschlusses.¹⁻⁴



Literaturnachweis: 1. Data on file, Ethicon, Inc. 2. Moran ME, Marsh C, Perrotti M. Bidirectional-barbed sutured knotless running anastomosis v classic Van Velthoven suturing in a model system. *J Endourol.* 2007;21(10):1175-1178. 3. Rodeheaver GT, Pineros-Fernandez A, Salopek LS, et al. Barbed sutures for wound closure: in vivo wound security, tissue compatibility and cosmesis measurements. In: Transactions from the 30th Annual Meeting of the Society for Biomaterials; Mount Laurel, NJ; p. 232. 4. Vakil JJ, O'Reilly MP, Sutter EG, Mears SC, Belkoff SM, Khanuja HS. Knee arthrotomy repair with a continuous barbed suture: a biomechanical study. *J Arthroplasty.* 2011;26(5):710-713.

ETHICON
PART OF THE  FAMILY OF COMPANIES

Stratafix™
Selbstsichernde Nahtsysteme

Johnson & Johnson AG

Gubelstrasse 34 · 6300 Zug · Schweiz · Telefon +41 (0)58/231-23 33 · Fax +41 (0)58/231-25 24 · www.ethicon.com

Inhalt

REVIEWARTIKEL

Trospiumchlorid in der Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität: Fallbericht und Literaturübersicht	5
J. Pannek	

Die transvesikale Prostataadenomenukleation – heute noch zeitgemäß?	8
G. Atanassov, M. Götz, M. Pavlik, X. Krah	

Klinefelter-Syndrom und Krebs	12
S. Kliesch, S. Heidemann, F. Schorpp, B. Wörmann	

RUBRIKEN

Fortbildungstagung der ÖGU 2014 – Extended Abstracts der Vorträge (Auswahl)

Der Stellenwert der Chemotherapie für den Prostatakarzinom-Patienten – Paradigmenwechsel durch die CHARTED-Ergebnisse?	16
M. Remzi, C. Plank	

Voraussetzungen für eine „gute“ flexible Ureterorenoskopie und die Rolle der „Access Sheaths“	18
V. Tauber	

Buchbesprechung	19
P. Schramek	

Impressum	7
------------------	----------

Wir bedanken uns bei unseren Reviewern 2014!

Hubert John, Winterthur
Theodor Klotz, Weiden
Michael Krebs, Wien

Doris Mack, Salzburg
Christian Padevit, Winterthur

Michael Rauchenwald, Wien
Volker Viereck, Frauenfeld

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

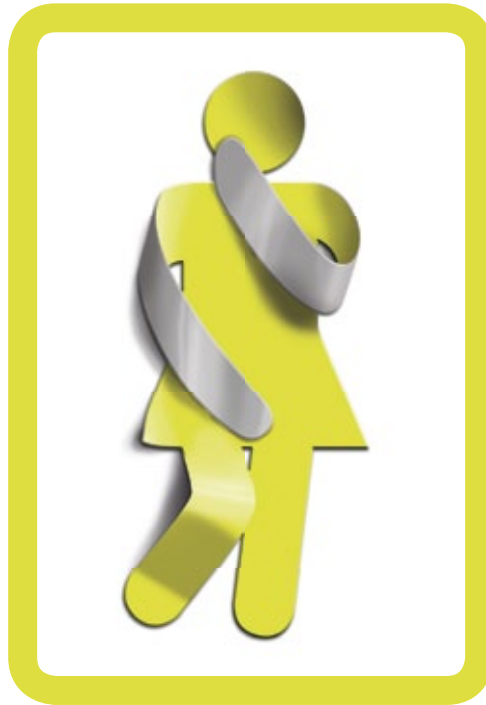
Editorial Board:

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

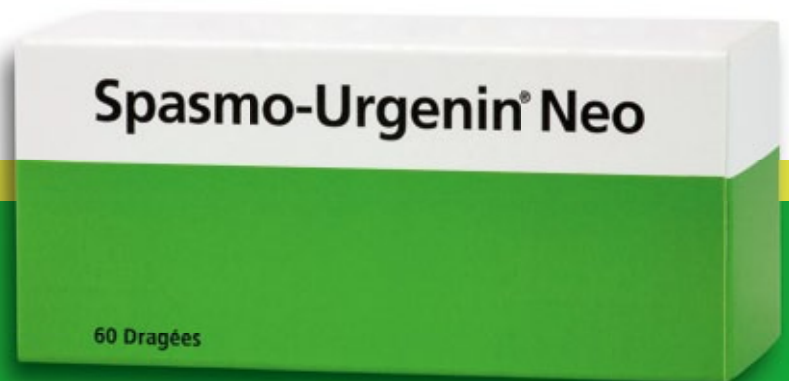
A. Ponholzer, Wien
G. Ralph, Leoben
P. Riss, Mödling

W. Stackl, Wien
H.-P. Schmid, St. Gallen
V. Viereck, Frauenfeld

Bei hyperaktiver Blase ...



... schnell und gut wirksam^{1,2,3,4}



mit
Trospiumchlorid

- schnell wirksam – ab dem 1. Behandlungstag^{1,2}
- gute ZNS-Verträglichkeit³

Spasmo-Urgenin® Neo. Z: 1 Dragée enthält 20 mg Trospii chloridum, Hilfsstoffe. **I:** Hyperaktivität des Detrusors, Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang, unfreiwilliger Harnabgang. **D:** 2-mal täglich 1 Dragée vor der Mahlzeit. **UW:** Häufig: Obstipation, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Übelkeit. Selten: Akkommodationsstörungen, Tachykardie, Dyspnoe, Diarrhö, Blähungen, Hautausschlag, Restharnbildung bis zur Harnretention. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe, Engwinkelglaukom, Tachyarrhythmie, Myasthenia gravis, Megakolon, Pollakisurie oder Nykturie infolge Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz, subvesikale organische Harnabflussstörungen, Darmverschluss. **VM:** älteren Patienten, hepatische oder renale Insuffizienz, Hyperthyreoidie, Prostatahypertrophie. **IA:** Verstärkung der anticholinergen Wirkung von Pharmaka sowie der tachykarden Wirkung von Beta-Sympathomimetika. **P:** 20 und 60 Dragées. **Verkaufskategorie: B**, kassenzulässig. Ausführliche Angaben unter www.swissmedinfo.ch, Rottapharm SA, Chiasso.

1) Rudy D. et al. (2006) Time to onset of improvement in symptoms of overactive bladder using antimuscarinic treatment, 2006 BJU International, 97(3) 540-546
2) Zinner N. (2004) et al. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter Phase III trial. Journal of Urology; 171: 2311-2315
3) Chancellor M. et al. (2012) Anticholinergics for Overactive Bladder Therapy: Central Nervous System Effects. CNS Neurosciences & Therapeutics 18(2):167-174
4) Doroshenko O. (2005) Clinical Pharmacokinetics of Trospium Chloride 44(7):701-720

Trospiumchlorid in der Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität: Fallbericht und Literaturübersicht

J. Pannek

Kurzfassung: Primäres Ziel der Therapie einer neurogenen Blasenfunktionsstörung bei Personen mit Querschnittslähmung ist die Protektion des oberen Harntrakts. Therapie der Wahl ist die Senkung des intravesikalen Drucks in der Speicherphase. Hierzu werden primär Antimuskarinika verwendet. Da diese Medikamente lebenslang eingenommen werden müssen, ist neben einer hohen Effektivität auch eine gute Verträglichkeit essenziell.

Fallbericht: Bei einer 13-jährigen Querschnittsgelähmten mit ausgeprägter neurogener Detrusorüberaktivität trotz antimuskarinergischer Medikation konnte durch eine Umstellung der Medikation auf Trospiumchlorid neben einer drastischen Verbesserung der urodynamischen Parameter und der klinischen Symptome auch eine deutliche Reduktion der Nebenwirkungen erreicht werden, was der Patientin eine Wiederaufnahme ihrer Freizeitaktivitäten ermöglichte.

Schlussfolgerung: Trospiumchlorid ist eine effektive und nebenwirkungsarme medikamentöse

Option zur Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität auch bei jugendlichen Patienten.

Schlüsselwörter: neurogene Blasenfunktionsstörung, Trospiumchlorid, Antimuskarinergika

Résumé: Le chlorure de trospium dans le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor: rapport de cas et aperçu de la littérature. L'objectif primaire dans le traitement des troubles neurogènes de la fonction vésicale chez les personnes paraplégiques est de protéger les voies urinaires supérieures. Le traitement de choix consiste à réduire la pression intravésicale en phase de remplissage/stockage. Ceci est obtenu essentiellement par des agents antimuscariniques. Vu que ces médicaments doivent être pris à vie, il est extrêmement important qu'ils soient non seulement efficaces, mais aussi bien tolérés.

Rapport de cas: Chez une patiente paraplégique de 13 ans présentant une hyperactivité neurogène prononcée du détrusor malgré une pharmacothérapie antimuscarinergique, le passage au chlorure de trospium a permis une amélioration considérable des paramètres urodynamiques et des symptômes cliniques ainsi qu'une nette réduction des effets indésirables. Ainsi, la patiente a pu reprendre ses activités de loisirs.

Conclusion: Le chlorure de trospium est une option médicamenteuse efficace et associée à peu d'effets indésirables dans le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor, également chez les adolescents. **J Urol Urogynäkol 2014 (CH); 16 (4): 5–7.**

Mots clés: trouble vésical neurogène, chlorure de trospium, antimuscarinergiques

■ Einleitung

Nahezu jeder Patient mit einer Rückenmarkverletzung leidet unter einer neurogenen Blasenfunktionsstörung. Läsionen oberhalb des sakralen Miktionszentrums führen dabei in aller Regel zu einer neurogenen Detrusorüberaktivität („neurogenic detrusor overactivity“ [NDO]). In Kombination mit einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) entstehen hohe intravesikale Drücke während der Urinspeicherphase, die mittelfristig zu einer Schädigung der Nierenfunktion führen. Daher ist das oberste Ziel einer neuro-urologischen Behandlung von Patienten mit Querschnittslähmung die Reduktion der intravesikalen Drücke durch eine effektive Senkung der NDO. Die Blasenentleerung erfolgt überwiegend durch intermittierenden Selbstkatheterismus.

Als Standardbehandlung der NDO gilt die orale antimuskarinerge Therapie [1]. Wegen des hohen Risikos einer unbehandelten NDO für den oberen Harntrakt muss die Medikation lebenslang eingenommen werden. Daher sind hohe Effektivität und gute Verträglichkeit der Medikation in dieser Patienten-Gruppe besonders relevant.

■ Fallbericht

Im Sommer 2011 stellte sich eine damals 13-jährige Patientin mit einer inkompletten Paraplegie sub Th5 nach einem Unfall vor 2 Jahren in unserer Sprechstunde vor. Die Blasenentleerung erfolgte mittels intermittierenden Selbstkatheterismus 4×/Tag, die Blasen volumina betrugen maximal 250 ml, unter einer Medikation mit Tolterodin 3× 2 mg litt die Patientin unter Inkontinenz, rezidivierenden Harnwegsinfekten und Müdigkeit.

Die urodynamische Untersuchung dokumentierte eine kleinkapazitäre, überaktive Harnblase mit einem Reflexievolumen von lediglich 110 ml, einem intravesikalen Druck von 82 cm H₂O und einer Compliance von 6 ml/Min.

Dieser Befund stellte durch die verringerte Compliance und die extrem hohen intravesikalen Drücke ein hohes Risiko für den oberen Harntrakt dar. Aufgrund der nicht effizienten antimuskarinergen Therapie bei deutlichen Nebenwirkungen (Müdigkeit) erfolgte die Umstellung auf Trospiumchlorid 2× 20 mg. Diese Behandlung wurde nebenwirkungsfrei toleriert, das urodynamische Ergebnis zeigte eine signifikante Besserung, jedoch noch keinen befriedigenden Befund. Daher erfolgte eine Dosissteigerung auf Trospiumchlorid 3× 20 mg.

Die unter dieser Dosierung durchgeführte Urodynamik dokumentierte ein Reflexievolumen von 430 ml, einen maximalen Detrusordruck von 31 cm H₂O sowie eine normalisierte Compliance (23 ml/cm H₂O). Diese Befunde wurden alle 6 Monate mittels Urodynamik kontrolliert und blieben über 15 Monate konstant, bei der letzten Kontrolle betrug die Blasenkapazität

Eingelangt am 2. September 2014; angenommen nach Revision am 24. September 2014

Aus der Neuro-Urologie, Schweizer Paraplegiker-Zentrum, Nottwil, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Jürgen Pannek, Neuro-Urologie, Schweizer Paraplegiker-Zentrum, CH-6207 Nottwil, Guido A. Zäch Strasse 1;
E-Mail: juergen.pannek@paraplegie.ch

380 ml, der maximale Detrusordruck 30 cm H₂O. Die Blasenentleerung erfolgte weiterhin mittels intermittierenden Katheterismus 4× täglich. Die Verträglichkeit des Medikaments war auch in dieser Dosierung exzellent.

Diskussion

Der beschriebene Fall dokumentiert die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tropiumchlorid auch in einer hohen, die Dosierungsempfehlungen überschreitenden Dosierung. Hierdurch konnte bei der jugendlichen Patientin ohne invasive Maßnahmen ein effektiver Schutz der Nierenfunktion erreicht werden. Subjektiv war für die Patientin wichtig, dass die unter einer anderen antimuskarinergen Medikation entstandene Müdigkeit nicht mehr auftrat, da sie hierdurch bei Aktivitäten in Schule und Freizeit massiv eingeschränkt wurde.

Gerade bei noch nicht volljährigen Patienten stellt eine adäquate antimuskarinerge Therapie eine Herausforderung dar, weil nur eine begrenzte Auswahl von Substanzen zugelassen ist; neben Tropiumchlorid sind dies Propiverin und Oxybutynin. Hierbei zeigte sich Propiverin dem Oxybutynin bei Äquieffektivität bezüglich Verträglichkeit überlegen [2]. Unser Fall zeigt, dass bei Patienten > 12 Jahre Tropiumchlorid, vor allem wegen der fehlenden Passage der Blut-Hirn-Schranke [3], eine effektive und gut tolerierte Lösung für Jugendliche darstellt, für die Müdigkeit und Konzentrationsstörungen im Schulalltag eine besondere Belastung darstellen.

Eine kürzlich publizierte Übersichtsarbeit demonstrierte, dass alle verfügbaren Antimuskarinika auch bei der neurogenen Detrusorüberaktivität wirksam sind. Allerdings existieren lediglich 30 Studien, davon 16 randomisierte, zu diesem Thema. Leider hat nur ein kleiner Teil der bisher publizierten auswertbaren Studien wesentliche Parameter wie Lebensqualität, Kontinenz oder Protektion der Nierenfunktion evaluiert. Sofern unerwünschte Wirkungen erfasst wurden, unterschieden sich diese nicht signifikant zwischen den einzelnen Produkten; die Datenlage bezüglich dieser Nebenwirkungen ist jedoch nicht zufriedenstellend [4].

Tropiumchlorid gehört zu den am besten untersuchten antimuskarinergen Substanzen. Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tropiumchlorid zur Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität wurde bereits vor > 20 Jahren in randomisierten prospektiven Studien dokumentiert [5]; die Standarddosierung betrug 40–45 mg/Tag [5, 6], abhängig davon, ob für die jeweilige Studie 15-mg- oder 20-mg-Tabletten zur Verfügung standen (herstellerabhängige Unterschiede).

Zur effektiven Suppression der NDO können bei Patienten mit Rückenmarkschädigung häufig wesentlich höhere Dosierungen als bei Personen mit idiopathischer überaktiver Blase (OAB) erforderlich werden [1]. Jedoch basieren die Dosierungsempfehlungen häufig auf der Behandlung der OAB.

Eine Möglichkeit, die optimale Dosierung bei NDO zu finden, ist die individuelle Titration der Dosis anhand der urodynamischen Befunde. Im Rahmen einer individuellen Dosis-

findungsstudie wurden Dosierungen bis zu 135 mg/Tag eingesetzt, falls die Standarddosis von 45 mg Tropiumchlorid/Tag nicht ausreichend wirksam war; auch diese Dosis erwies sich als sicher und tolerierbar [6]. Bei unseren Patienten setzen wir derart hohe Dosierungen nicht ein; vor allem seit der Einführung von Botox® zur Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität [1] besprechen wir mit den Patienten diese minimalinvasive Therapieoption, wenn eine Dosierung von 60 mg Tropiumchlorid pro Tag nicht ausreichend ist. In Einzelfällen, z. B. wenn Botox® nicht gewünscht oder kontraindiziert ist, steigern wir die Dosis bis maximal 90 mg/Tag. Für diese Dosierung besteht eine nachgewiesene Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität [7].

Um Wirkungen und Nebenwirkungen zu optimieren, besteht alternativ die Möglichkeit, verschiedene Antimuskarinika zu kombinieren. Amend et al. konnten bei 72 Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung zeigen, dass durch eine derartige Hochdosis-Therapie eine signifikante Verbesserung der urodynamischen Parameter ohne signifikanten Anstieg der Nebenwirkungen erreicht werden kann [8]. In einer weiteren Studie, die diese Resultate bestätigte, zeigte sich eine Kombination aus Oxybutynin und Tropiumchlorid einer Kombination von Oxybutynin und Solifenacin bei gleicher Effektivität bezüglich Nebenwirkungen überlegen [9].

Tropiumchlorid unterscheidet sich von den anderen Antimuskarinika durch verschiedene pharmakologische Besonderheiten: Es ist ein quaternäres Amin, dessen Molekülgröße die Penetration der intakten Blut-Hirn-Schranke verhindert; es wird nicht hepatisch, sondern renal eliminiert [10]; das Vorliegen einer Immediate-release- und einer Retardform ermöglicht eine individuelle Dosisadaptation. Somit ist die Substanz weiterhin eine wichtige, häufig eingesetzte, effektive und sichere Therapieoption der neurogenen Detrusorüberaktivität bei Patienten mit Querschnittlähmung.

Relevanz für die Praxis

Die primäre Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität bei Patienten mit Querschnittlähmung besteht in der medikamentösen Senkung der intravesikalen Drücke. Medikamente der ersten Wahl sind Antimuskarinika. Da zur sicheren Protektion der Nierenfunktion eine Dauermedikation erforderlich ist, kommt neben der Effektivität auch der Verträglichkeit des Medikaments eine hohe Bedeutung zu. Diese sichert eine gute Patient compliance und verhindert zusätzliche Einschränkungen der Lebensqualität. Dazu ist eine individuelle Testung der verschiedenen Medikamente erforderlich. Unsere Erfahrungen mit Tropiumchlorid sind wegen der guten Titrierbarkeit und der geringen Rate an zentralen Nebenwirkungen nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Jugendlichen exzellent.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009; 56: 81–8.
2. Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S, et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2009; 103: 776–81.
3. Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG, et al. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2012; 29: 259–73.
4. Madersbacher H, Mürtz G, Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord* 2013; 51: 432–41.
5. Stöhrer M, Bauer P, Giannetti BM, et al. Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicentre placebo-controlled double-blind trial. *Urol Int* 1991; 47: 138–43.
6. Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P, et al.; TcP128-Study Group. Trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 623–32.
7. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurol Urodyn* 2006; 25: 441–5.
8. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; 53: 1021–8.
9. Nardulli R, Losavio E, Ranieri M, et al. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25 (1 Suppl): 35S–41S.
10. Schwantes U, Topfmeier P. Importance of pharmacological and physicochemical properties for tolerance of antimuscarinic drugs in the treatment of detrusor instability and detrusor hyperreflexia – chances for improvement of therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 209–18.

Prof. Dr. med. Jürgen Pannek

Geb. 1963. Facharzt für Urologie und spezielle urologische Chirurgie. 1988–1995 Facharztausbildung an der Urologischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum, Marienhospital Herne, und der Urologischen Klinik der Universität Essen. 1996–1997 Forschungsaufenthalt am Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA. 1997–2003 Oberarzt der Urologischen Klinik der Universität Bochum, Marienhospital Herne. 1999 Habilitation und Venia Legendi. 2005 außerplanmäßiger Professor für Urologie an der Ruhr-Universität Bochum. 2003–2007 Leitender Arzt Schwerpunkt Neuro-Urologie, Marienhospital Herne, und Leiter der Neuro-Urologischen Ambulanz der Ruhr-Universität Bochum. Seit 2007 Chefarzt Neuro-Urologie am Schweizer Paraplegiker-Zentrum Nottwil. 2011 Umhabilitation und Ernennung zum Titularprofessor für Urologie, Universität Bern. 2013 Diplom Weiterbildung klassische Homöopathie, Zug.

**Impressum****Herausgeber/Chefredaktion:**

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, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
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: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandspesen), Einzelheft 10,-

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

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

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

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

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

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

Die transvesikale Prostataadenomenukleation – heute noch zeitgemäß?

G. Atanassov, M. Götz, M. Pavlik, X. Krah

Kurzfassung: Die offene Prostatektomie stellt die älteste operative Methode zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) dar. Die chirurgische Therapie großer Adenome rückt in neuerer Zeit wieder in den Fokus, da bei Patienten mit leichten Symptomen der unteren Harnwege (LUTS) die orale Medikation zu erhöhten Inzidenzraten von großen Prostataadenomen führt. Seit Mitte der 1990er-Jahre etabliert sich zunehmend die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata, kurz HoLEP. Eine Literaturrecherche und der Vergleich mit einer retrospektiven Analyse von 80 Patienten mit offener Adenomenukleation eines Krankenhauses der Grund- und Regelversorgung soll Aufschluss darüber geben, ob die offene Operationsvariante heute noch zeitgemäß ist.

Schlüsselwörter: Prostatektomie, Holmium-Laser-Enukleation der Prostata, große Prostataadenome

Résumé: L'énucléation transvésicale des adénomes prostatiques est-elle encore à la hauteur du temps? La prostatectomie à ciel ouvert est la technique opératoire la plus ancienne pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Le traitement chirurgical des adénomes de grandes dimensions revient à présent au centre de l'attention parce que la pharmacothérapie orale chez les patients souffrant de légers troubles du bas appareil urinaire (TUBA) est

associée à des incidences accrues de gros adénomes prostatiques. Depuis le milieu des années 1990, l'énucléation de la prostate par laser holmium (HoLEP) s'est de plus en plus établie. Une recherche dans la littérature et une comparaison avec une analyse rétrospective de 80 patients soumis à une énucléation d'adénome à ciel ouvert dans un hôpital de soins primaires doit révéler si cette forme d'opération ouverte est encore à la hauteur du temps. **J Urol Urogynäkol 2014 (CH); 16 (4): 8–10.**

Mots clés: prostatectomie, énucléation de la prostate par laser holmium, adénomes prostatiques de grandes dimensions

■ Einleitung

Die offene Prostatektomie oder auch Adenomektomie ist die älteste operative Therapiemethode der benignen Prostatahyperplasie (BPH). In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts etablierten sich 2 offene Operationsverfahren: die retropubisch transkapsuläre und die suprapubisch transvesikale Prostatektomie (TVP) [1, 2]. Demgegenüber stellte die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) in den vergangenen 30 Jahren den Goldstandard für kleinere Drüsen dar [3]. Die transurethrale Resektion von Adenomen von 80–100 ml wird aber nach wie vor häufig als operative Herausforderung betrachtet.

Die Therapie dieser großen Adenome rückt in letzter Zeit wieder in den Fokus, da bei Patienten mit leichten Symptomen der unteren Harnwege (LUTS) die orale Medikation und die damit zu erzielende gute Symptomkontrolle zu erhöhten Inzidenzraten großer therapiepflichtiger Prostataadenome führt [4]. In der Literatur wird deshalb eine Zunahme der offenen Operation in den entwickelten Ländern von 3–40 % [5–9] beschrieben.

Seit Mitte der 1990er-Jahre wurden zuerst in einer Reihe von kleineren Studien verschiedene Laserverfahren evaluiert. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata, kurz HoLEP. Die HoLEP wurde in Neuseeland durch Gilling und Fraundorfer 1996 das erste Mal beschrieben. Bei diesem Verfahren erfolgt die Prostataenukleation durch einen gepulsten Laser mit einer Wellenlänge von 2140 nm und einer Eindringtiefe von 0,2 mm. Die so abgetrennten Stücke werden dann mittels eines Morcellators in der Harnblase zerkleinert und transurethral entfernt.

Das HoLEP-Verfahren erwies sich dabei als sicher und wirksam in der Behandlung von Adenomen mit einer Größe von 80–200 ml. Besonders in Bezug auf eine ökonomisch gewollte Verkürzung des Krankenhausaufenthalts und auf die Dauer der Katheterisierung zeigt die HoLEP Vorteile [10–12]. Ist die offen-chirurgische Therapie großer Adenome damit noch zeitgemäß?

■ Methode

Wir führten eine selektive Literaturrecherche durch und verglichen die erhobenen Daten mit einer retrospektiv ausgewerteten Kohorte von 80 Patienten, die durch uns konsekutiv mittels TVP in einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung versorgt worden sind.

■ Ergebnisse

Obwohl Erfahrungen mit dem HoLEP-Laser bereits aus den 1990er-Jahren datieren, dauerte es bis 2002, bevor eine erste randomisierte Studie publiziert wurde. In dieser zeigten Kuntz et al. eine kürzere Krankenhaus- und Katheterverweildauer sowie einen geringeren Blutverlust bei jedoch deutlich längerer Operationszeit für die HoLEP im Vergleich zur offenen Adenomenukleation [13].

In dem später veröffentlichten 5-Jahres-Follow-up ergaben sich weniger Kurzzeitkomplikationen bei der HoLEP [14]. Der Langzeitverlauf zeigte aber keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse wurden auch durch andere Gruppen reproduziert [15]. Verschiedene Autoren wiesen außerdem auf die Lernkurve hin. So wird beschrieben, dass mindestens 20 Eingriffe nötig sind, bevor man eine HoLEP selbstständig durchführen kann [16, 17]. Im Vergleich zur TVP ist das signifikant mehr.

Angesichts der zunehmenden Ökonomisierung der Medizin spielt außerdem der finanzielle Aspekt eine nicht unerhebliche Rolle. Fraundorfer et al. belegten, dass, um die Anschaffung eines Holmium-Lasers betriebswirtschaftlich zu recht-

Eingelangt am 15. September 2014; angenommen am 25. September 2014

Aus der Urologischen Abteilung, HELIOS Klinik Blankenhain, Deutschland

Korrespondenzadresse: Georgi Atanassov, Urologische Abteilung, HELIOS Klinik Blankenhain, D-99444 Blankenhain, Wirthstraße 5; E-Mail: Georgi.Atanassov@helios-kliniken.de

fertigen, ungefähr 93 Patienten pro Jahr über einen Zeitraum von 5 Jahren therapiert werden müssen, um eine Kosteneffektivität zu erreichen [18].

Im täglichen Gebrauch (exklusive Anschaffungskosten) soll das HoLEP-Gerät kosteneffektiver im Vergleich zur offenen TVP arbeiten. Durch die Verwendung des Lasers wird eine Kostenreduktion um bis zu 10 % beschrieben [19].

Im Gegensatz zur HoLEP offeriert die offene Prostatektomie nicht nur die Behandlung von Prostataadenomen > 80 ml als Indikation, sondern auch eine simultane Therapieoption koexistenter pathologischer Befunde wie Blasendivertikel, Blasensteine und Leistenhernien [4]. Die offene Prostatektomie zeigt ausgezeichnete funktionelle Ergebnisse und niedrige Reoperationsraten [5, 21–24].

Dies schlägt sich auch in den aktuellen EAU-Richtlinien zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie nieder [3]. Darin wird die TVP weiterhin als Therapie der Wahl zur Behandlung großer Prostataavolumina empfohlen. Explizit wird hervorgehoben, dass es sich dabei zwar um die invasivste, aber auch effektivste Methode mit den besten Langzeitergebnissen handelt.

Unsere Erfahrungen als Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung decken sich größtenteils mit den Angaben in der Literatur. Das Durchschnittsalter der durch uns behandelten Patienten lag bei 72,1 Jahren. Die Größe der therapierten Prostataadenome betrug 113 ± 40 ml. Postoperativ bedurften 11 der 80 Patienten (13,8 %) einer Bluttransfusion. Dies entspricht etwa den Transfusionsraten in der Literatur [14, 15, 24].

Die Operationsdauer lag mit 59,8 Minuten deutlich unter jener der HoLEP [14, 15]. Zu bedenken gilt in unserer Analyse, dass lediglich 23 Patienten (28,8 %) durch Fachärzte operiert wurden; die übrigen 57 Eingriffe (71,2%) wurden durch Ausbildungsassistenten unter fachärztlicher Supervision ausgeführt. Betrachtet man in Analogie zur sicherlich nicht als Ausbildungseingriff zu wertenden HoLEP nur die Eingriffe, die durch Fachärzte (hier Chef- bzw. Oberärzte) durchgeführt worden sind, beträgt die OP-Zeit (Schnitt-Nahtzeit) nur durchschnittlich 40,6 Minuten (25–66 min).

Die Krankenhausverweildauer unserer Patienten lag mit durchschnittlich 7,7 Tagen leicht über der anderer publizierter Patientenkollektive. Dies ist durch die standardisierte Katheterverweildauer in unserer Klinik von 5 Tagen bedingt.

Tabelle 1: Vergleich publizierter Studien zu HoLEP und TVP.

Studie	Jahr	Vergleich	Patienten (n)	Alter (Jahre)	Prostata-volumen (präop. rektal ml)	OP-Dauer (min)	Transfusionsrate	Krankenhausverweildauer (d)	Komplikationsrate
Tubaro et al. [23]	2001	TVP	32	$69,5 \pm 4,3$	84 ± 38	$62,5 \pm 11,7$	0 %	$6,2 \pm 2,1$	31,3 % (gesamt)
Varkarakis et al. [21]	2004	TVP	151	$72,6 \pm 6$	105 ± 32	k.A.	6,8 %	$6,2 \pm 0,9$	17,2 % (früh) 4,6 % (spät)
Baumert et al. [24]	2006	Lap. vs. TVP	Lap (n = 30) TVP (n = 30)	Lap: $67,4 \pm 6$ TVP: $69,7 \pm 7,4$	Lap: 121 ± 39 TVP: 106 ± 25	Lap: 115 ± 30 TVP: 54 ± 19	Lap: 3,3 % TVP: 16,7 %	Lap: $5,1 \pm 1,2$ TVP: $8 \pm 4,8$	Lap: 27 % (gesamt) TVP: 30 % (gesamt)
Naspro et al. [15]	2006	HoLEP vs. TVP	HoLEP (n = 41) TVP (n = 39)	HoLEP: $66,3 \pm 6$ TVP: $67,3 \pm 7$	HoLEP: 113 ± 35 TVP: 124 ± 39	HoLEP: 72 ± 21 TVP: 58 ± 12	HoLEP: 4 % TVP: 13 %	HoLEP: $2,7 \pm 1$ TVP: $5,4 \pm 1$	HoLEP: 35 % (früh) TVP: 35 % (früh) HoLEP: 5 % (spät) TVP: 5 % (spät)
Gratzke et al. [25]	2007	TVP	902 (Multi-center)	$71,3 \pm 6,8$	96 ± 37	$80,8 \pm 34,2$	7,5 %	$11,9 \pm 6,5$	17,3 % (gesamt)
Kuntz et al. [14]	2008	HoLEP vs. TVP	HoLEP (n = 60) TVP (n = 60)	HoLEP: $67,4 \pm 6$ TVP: $69,7 \pm 7,4$	HoLEP: 115 ± 21 TVP: 113 ± 719	HoLEP: 136 TVP: 91	HoLEP: 0 % TVP: 13,3 %	HoLEP: 2,9 TVP: 10,4	HoLEP: 15 % (früh) TVP: 26,7 % (früh) HoLEP: 5 % (spät) TVP: 6,7 % (spät)
Blankenhain (n.p.)	2013	TVP	80	$72,1 \pm 7,7$	113 ± 40	$59,8 \pm 23,8$	13,8 %	$7,7 \pm 2,6$	17,5 % (früh) 7,5 % (spät)

HoLEP: Holmium-Laser-Enukleation der Prostata; TVP: transvesikale Prostataadenomenukleation; Lap: laparoskopische Prostatektomie; n.p.: nicht publiziert; k.A.: keine Angabe.

Die durch Salonia et al. beschriebene Kosteneffizienz der HoLEP gegenüber der TVP lässt sich im DRG-System 2014 in Deutschland nicht nachweisen [19]. Das Fallrelativgewicht einer TVP ist aktuell mit 1,907 für die DRG M09A und einer unteren Grenzverweildauer von 3 Tagen deutlich höher angesetzt als das einer HoLEP mit 1,182 für die DRG M11Z und einer unteren Grenzverweildauer von einem Tag. Kalkuliert man den Basisfallwert mit ca. 3100 € für 2014, erlässt die operierende Klinik mit einer TVP ab dem 4. Tag ca. 5911,70 € gegenüber 3664,20 € für eine HoLEP ab dem 2. Tag. Die längere postoperative Verweildauer von ca. 5 Tagen wird dabei durch die kürzere, kostenintensive OP-Nutzungszeit und den Erlösunterschied mehr als ausgeglichen. Erst durch sehr hohe Patientenzahlen wird dieser Unterschied durch die frühere Wiederbelegung des Planbettes ausgeglichen.

Bezüglich der Frühkomplikationen zeigte sich in unserem Patientenkollektiv vor allem eine ausgeprägte Urgesymptomatik als Hauptproblem (17,5 % aller Patienten). Bei den Spätkomplikationen berichteten 6 der 80 Patienten (7,5 %) über eine erneute Verschlechterung der Miktionsymptomatik. Ursächlich hierfür waren bei 5 Patienten eine Blasenhalssklerose und bei einem Patienten ein Prostataadenomrezidiv. Alle konnten problemlos erneut therapiert werden. Auch wir konnten damit die ausgezeichneten Langzeitergebnisse der offenen OP-Methode bestätigen (Tab. 1).

Schlussfolgerung

In Anbetracht der längeren Lernkurve, der Gesamtkosten der HoLEP-Technologie und der sehr guten Langzeitergebnisse der offenen Adenomtherapie stellt diese für uns weiterhin eine wichtige Option in der Behandlung unserer Patienten dar.

Relevanz für die Praxis

- Die Datenlage zeigt, dass die offene Adomenukleation bei bestimmten Indikationen immer noch ihren Stellenwert hat.
- Aufgrund der im Vergleich zur transurethralen Resektion kürzeren Operationsdauer, der kurzen Lernkurve und der guten Langzeitergebnisse stellt sie auch weiterhin eine Therapieoption bei großen Prostataadenomen dar, vor allem für Kliniken, die einen nur limitierten Zugang zu kostenintensiven alternativen Verfahren haben.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Freyer PJ. One thousand cases of total enucleation of the prostate for radical cure of enlargement of that organ. Br Med J 1912; 2: 868.

2. Millin T. Retropubic Urinary Surgery. E & S Livingstone, Edinburgh, 1947.

3. Oelke M, Bachmann A, Descasez A, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of

non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 2013; 64: 118–40.

4. Elzayat EA, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): the endourologic alternative to open prostatectomy. Eur Urol 2006; 49: 87–91.

5. Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, et al.; Members of the Sicilian-Calabrian Society of Urology. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. Urology 2002; 60: 623–7.

6. Bruskewitz R. Management of symptomatic BPH in the US: who is treated and how? Eur Urol 1999; 36 (Suppl 3): 7–13.

7. Lukacs B. Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? Eur Urol 1999; 36 (Suppl 3): 14–20.

8. Ahlstrand C, Carlsson P, Jönsson B. An estimate of the life-time cost of surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia in Sweden. Scand J Urol Nephrol 1996; 30: 37–43.

9. Mozes B, Cohen YC, Olmer L, et al. Factors affecting change in quality of life after prostatectomy for benign prostatic hypertrophy: the impact of surgical techniques. J Urol 1996; 155: 191–6.

10. Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, et al. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). J Urol 2003; 170: 1270–4.

11. Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, et al. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. J Urol 2004; 172: 1012–6.

12. Montorsi F, Naspro R, Saloni A, et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a two-centre prospective randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004; 172: 1926–9.

13. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. J Urol 2002; 168: 1465–9.

14. Kuntz RM. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for

prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. Eur Urol 2008; 53: 160–6.

15. Naspro R, Suardi N, Salonia A, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. Eur Urol 2006; 50: 563–8.

16. Seki N, Mochida O, Kinukawa N, et al. Holmium laser enucleation for prostatic adenoma: analysis of learning curve over the course of 70 consecutive cases. J Urol 2003; 170: 1847–50.

17. El-Hakim A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate can be taught: the first learning experience. BJU Int 2002; 90: 863–9.

18. Fraundorfer MR, Gilling PJ, Kennett KM, et al. Holmium laser resection of the prostate is more cost effective than transurethral resection of the prostate: Results of a randomized prospective study. Urology 2001; 57: 454–8.

19. Salonia A, Suardi N, Naspro R, et al. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. Urology 2006; 68: 302–6.

20. Servadio C. Is open prostatectomy really obsolete? Urology 1992; 40: 419–21.

21. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, et al. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. Urology 2004; 64: 306–10.

22. Adam C, Hofstetter A, Deubner J, et al. Retropubic transvesical prostatectomy for significant prostatic enlargement must remain a standard part of urology training. Scand J Urol Nephrol 2004; 38: 472–6.

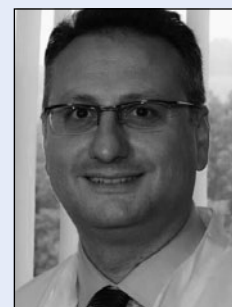
23. Tubaro A, Carter S, Hind A, et al. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2001; 166: 172–6.

24. Baumert H, Ballaro A, Dugardin F, et al. Laparoscopic versus open simple prostatectomy: a comparative study. J Urol 2006; 175: 1691–4.

25. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. J Urol 2007; 177: 1419–22.

Georgi Atanassov

Geboren 1969 in Varna, Bulgarien. Studium der Humanmedizin in Varna und an der Humboldt-Universität in Berlin. Facharzt für Urologie seit 2007. Seit 2005 ärztliche Tätigkeit in der HELIOS Klinik in Blankenhain, Thüringen. Aufnahme der Funktion als Oberarzt 2007.





**ES WIRD ZEIT, AN ETWAS
ANDERES ZU DENKEN.**

**Der erste zugelassene
 β_3 -Adrenozeptor Agonist
für die Behandlung der
überaktiven Blase¹**



Astellas Pharma AG
Grindelstrasse 6
8304 Wallisellen
www.astellas.ch

 **Betmiga**TM
mirabegron

Gekürzte Fachinformation von BetmigaTM

Z: Retardtablette zu 25 bzw. 50 mg Mirabegron. **I:** Symptomatische Behandlung der hyperaktiven Blase (OAB) mit den Symptomen erhöhte Miktionsfrequenz, imperativer Harndrang und/oder der Dranginkontinenz. **D/A:** Erwachsene 1 x 25 mg/Tag mit oder ohne Nahrung. Eintritt der Wirksamkeit im Allgemeinen innerhalb von 8 Wochen. Dosierung kann auf 1 x 50 mg/Tag erhöht werden. 1 x 25 mg/Tag nicht überschreiten bei schwerer Niereninsuffizienz oder mässiger Leberfunktionsstörung; Nicht empfohlen bei terminaler Niereninsuffizienz oder bei schwerer Leberinsuffizienz. Nicht bei Kindern, Jugendlichen, während der Schwangerschaft oder während der Stillzeit anwenden. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Kann zu Erhöhungen von Herzfrequenz und Blutdruck führen. Bei vorbestehender Hypertonie Blutdruckkontrollen zu Beginn und danach regelmässig. Mit Vorsicht anzuwenden bei bestehendem Risiko einer QT-

Verlängerung sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit signifikanter Metabolisierung durch CYP2D6 (Bsp. trizyklische Anti-depressiva). **IA:** Mirabegron ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6 und ein schwacher Inhibitor von CYP3A und von P-gp. Mit Vorsicht anzuwenden, wenn gemeinsam mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite verabreicht, welche in relevantem Masse durch CYP2D6 metabolisiert werden. In Kombination mit Digoxin (oder anderen sensitiven P-gp-Substraten), sollte initial die niedrigste Digoxin-Dosis verordnet werden. **UW:** Häufigste unerwünschte Wirkungen unter Behandlung mit 50 mg Betmiga waren Hypertonie (5.2%), Kopfschmerzen (3.1%), Harnwegsinfektionen (2.9%) und Tachykardie (1.2%). **P:** Packungen zu 10, 30 und 90 Retardtabletten zu 25 und 50 mg. Abgabekategorie: **B.** Kassenzulässig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation. Diese ist unter www.swissmedinfo.ch publiziert.

Referenz

1 Fachinformation BetmigaTM (Mirabegron) auf www.swissmedinfo.ch

© 2014 Astellas Pharma AG, Wallisellen, Schweiz; www.astellas.ch

Klinefelter-Syndrom und Krebs*

onkopedia leitlinien

<http://www.dgho-onkopedia.de#>

S. Kliesch¹, S. Heidemann², F. Schorpp³, B. Wörmann⁴

Kurzfassung:

– Männer mit Klinefelter-Syndrom haben kein erhöhtes Gesamtrisiko für Krebserkrankungen.
– Gehäuft treten jedoch das virile Mammakarzinom und extragonadale, meist im Mediastinum lokalisierte Keimzelltumoren auf. Mammakarzinome treten eher bei älteren Männern, Keimzelltumoren meistens vor dem 30. Lebensjahr auf.
– Die Daten zu erhöhter Inzidenz bzw. Mortalität bei hämatologischen Neoplasien und bei Bronchialkarzinom sind nicht eindeutig.
– Das Risiko für ein Prostatakarzinom ist erniedrigt.

Schlüsselwörter: Klinefelter-Syndrom, viriles Mammakarzinom, extragonadaler Keimzelltumor, Prostatakrebs

Résumé: Syndrome de Klinefelter et cancer.

– Le risque global de cancer n'est pas accru chez les hommes présentant un syndrome de Klinefelter.
– On constate cependant une incidence accrue pour le cancer du sein masculin et les tumeurs germinales de localisation extragonadique, généralement situées dans le médiastin. Les cancers

du sein sont observés surtout chez les hommes relativement âgés, les tumeurs germinales généralement avant la trentaine.

– Les données concernant une incidence ou mortalité accrue liée aux cancers hématologiques ou aux cancers bronchiques sont équivoques.

– Le risque de cancer prostatique est réduit.
J Urol Urogynäkol 2014 (CH); 16 (4): 12–5.

Mots clés: syndrome de Klinefelter, cancer du sein masculin, tumeur germinale extra-gonadique, cancer de la prostate

1. Einleitung

Das Klinefelter-Syndrom wurde erstmals 1942 beschrieben [1]. Es betrifft etwa 1/600 Männern und gehört damit zu den häufigen genetischen Syndromen. Ursache ist mindestens ein zusätzliches X-Chromosom [2, 3]. Übereinstimmendes klinisches Symptom ist das deutlich reduzierte Volumen der Hoden mit Azoospermie. Andere Symptome sind variabel ausgeprägt. Testosteron ist niedrig oder niedrig normal, die Gonadotropinspiegel (LH, FSH) sind erhöht.

In zahlreichen Publikationen wurde über eine Assoziation zwischen Klinefelter-Syndrom und malignen Erkrankungen berichtet. Dies führt zu Ängsten bei den Betroffenen. Dieser Artikel fasst die aktuellen Kenntnisse über Krebsrisiko, Symptomatik und Therapie maligner Erkrankungen beim Klinefelter-Syndrom zusammen.

2. Allgemeines Krebsrisiko

Es liegen viele Fallberichte, aber nur wenige epidemiologische Studien über das Krebsrisiko beim Klinefelter-Syndrom vor [4–8]. In keiner Studie fand sich ein erhöhtes Gesamtrisiko für Krebserkrankungen bei Männern mit Klinefelter-Syndrom. Zwei seltene Malignome treten allerdings gehäuft auf:

- Viriles Mammakarzinom
- Extragonadaler Keimzelltumor

Dazu kommen Berichte über Auffälligkeiten in Inzidenz und/oder Mortalität bei folgenden Entitäten:

- Lymphome und Leukämie
- Lungenkarzinom
- Prostatakarzinom

Zur Mortalität liegen aktuelle Auswertungen von Registerdaten aus Dänemark und Großbritannien vor. Die Gesamt mortalität von Männern mit Klinefelter-Syndrom ist signifikant erhöht (Hazard Ratio [HR] in Dänemark = 1,4; HR in Großbritannien = 1,5). Die krebsspezifische Mortalität war in Großbritannien leicht (HR 1,2), aber nicht statistisch signifikant erhöht [9].

3. Viriles Mammakarzinom

3.1. Häufigkeit

Das Mammakarzinom ist bei Männern eine seltene Erkrankung [10]. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf etwa 1 % aller Mammakarzinome geschätzt. Die altersstandardisierte Rate liegt bei 0,9/100.000 Einwohner. Das mittlere Erkrankungsalter für Männer liegt bei 65–70 Jahren.

Die Assoziation zwischen Klinefelter-Syndrom und dem virilen Mammakarzinom stützt sich zum einen auf zytogenetische Untersuchungen von an Brustkrebs erkrankten Männern [11], zum anderen auf epidemiologische Studien [12]. Darin wird für Männer mit Klinefelter-Syndrom ein 15–50-fach erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom berechnet [7, 12, 13].

3.2. Klinisches Bild

Alle folgenden Informationen beziehen sich auf die gesamte Gruppe von Männern mit Mammakarzinom. Eigenständige Untersuchungen zu Krankheitsverlauf, Diagnostik und Therapie bei Männern mit Klinefelter-Syndrom fehlen.

* Nachdruck aus: J Reprodukionsmed Endokrinol 2012; 9 (4): 262–5.

Onkopedia ist ein Kooperationsprojekt von DGH (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.), OeGH (Österreichische Gesellschaft) und SGH+SSH (Schweizerische Gesellschaft).

Aus der ¹Abteilung für Klinische Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster; dem ²Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; der ³Deutschen Klinefelter-Syndrom-Vereinigung e. V.; dem ⁴Ambulanten Gesundheitszentrum der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Sabine Kliesch, Abteilung für Klinische Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D11, D-48149 Münster, Domagkstraße 11; E-Mail: sabine.kliesch@ukmuenster.de

Dominierendes Symptom ist die schmerzlose, meist einseitige Knotenbildung in der Brust. Es besteht der durchaus kontroverse Eindruck, dass ein Mammakarzinom vermehrt bei bereits bestehender Gynäkomastie auftritt [14]. Prospektive Untersuchungen hierzu liegen nicht vor. Die Gynäkomastie gehört bei bis zu 40 % der Männer mit Klinefelter-Syndrom zum Krankheitsbild [15].

Weitere lokale Symptome sind Hautveränderungen über dem Tumor und Veränderungen der Mamille mit Einziehung, Ulzeration oder Sekretion. Allgemeinsymptome fehlen in frühen Erkrankungsstadien. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Gewichtsabnahme und Leistungsminderung kommen. Symptom aufgrund von Metastasen ist z. B. die Schwellung des Arms durch Lymphödem bei Lymphknotenmetastasen der Axilla [16].

3.3. Vorbeugung und Frühdiagnostik

Es gibt kein Brustkrebsfrüherkennungsprogramm für Männer. Eine persistierende Gynäkomastie bei Männern mit Klinefelter-Syndrom sollte Anlass für die systematische und regelmäßige Mituntersuchung der Brust zur frühzeitigen Erfassung eines Mammakarzinoms sein.

3.4. Diagnostik

Die Empfehlungen zur Diagnose und Therapie richten sich nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften [16–18]. Die meisten Konzepte zum Mammakarzinom wurden bei Frauen entwickelt. Unterschiede bei Männern betreffen die Diagnostik, die Radikalität der Operation und die endokrine Therapie [16].

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose. Standard der Diagnostik ist die Mammographie, gefolgt von einer gezielten Biopsie (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie), Sonographie beider Mammæ und der Axillæ sowie die beidseitige Magnetresonanztomographie.

3.5. Therapie

Für die Operation wird Männern durchgehend eine radikale chirurgische Entfernung des Tumors empfohlen und eine Analyse des Lymphknotenstatus nach der Sentinel-Node-Technik.

Die Indikationen zur adjuvanten Bestrahlung der Brustwand und der Lymphabflusswege werden analog den Kriterien beim Mammakarzinom der Frau bei Zustand nach Mastektomie gestellt. Auch die empfohlenen Dosierungen sind gleich.

90 % der virilen Mammakarzinome exprimieren Östrogenrezeptoren. Tamoxifen hat sich als endokrine Standardtherapie durchgesetzt, obwohl es keine prospektiv randomisierte Studie im Vergleich zu Placebo oder zu alternativen hormonablativen Strategien (Orchiektomie, LHRH-Analoga) gibt [16].

Die einzige prospektive Studie zur adjuvanten Chemotherapie wurde noch mit CMF durchgeführt und zeigte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80 %, signifikant besser als die historische Kontrolle [16]. In einer retrospektiven Analyse unter Verwendung von Anthrazyklinen lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei

86 %. Im Analogieschluss werden für die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie dieselben Kriterien wie beim Mammakarzinom der Frau angewandt.

3.6. Prognose

Die alters- und stadienadaptierte Prognose von Männern mit Brustkrebs entspricht etwa der Prognose betroffener Frauen [16]. Bei Bewertung der Gesamtüberlebensraten ist das durchschnittlich höhere Alter der Männer mit Mammakarzinom zu berücksichtigen.

■ 4. Extragenadaler Keimzelltumor

4.1. Häufigkeit

Keimzelltumoren gehören zu den eher seltenen Krebsarten. Jährlich erkranken in Deutschland 4000–4500 Patienten. Die Neuerkrankungsrate liegt bei 12/100.000 Männer [2]. Die große Mehrzahl der Keimzelltumoren entsteht im Hoden. Extragenadale Manifestationen machen nur etwa 2–5 % der männlichen Keimzelltumoren aus.

Keimzelltumoren treten bei Männern mit Klinefelter-Syndrom insgesamt nicht gehäuft auf. Gehäuft sind aber mediastinale Tumoren [8]. Weltweit wurden inzwischen > 80 Fallberichte von extragenadalen Keimzelltumoren bei Männern mit Klinefelter-Syndrom publiziert. Etwa 75 % sind im vorderen Mediastinum lokalisiert, sodass hier von einer seltenen, aber distinkten Entität auszugehen ist [19, 20]. Das Alter liegt zwischen 4 und 30 Jahren.

4.2. Klinisches Bild

Charakteristisch ist bei Jungen eine Pubertas praecox [19, 20]. Weitere Symptome sind durch die präferenzielle Lokalisation im vorderen Mediastinum bedingt: Husten, Luftnot und Thoraxschmerzen. Andere seltene extragenadale Manifestationen sind retroperitoneal und intrazerebral.

4.3. Diagnostik

Die Empfehlungen zur Diagnose und Therapie richten sich nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften [21, 22]. Die Diagnostik erfolgt bildgebend. Bei Verdacht auf einen extragenadalen Keimzelltumor muss ein primäres Hodenkarzinom ausgeschlossen werden. Bei den meisten Patienten sind α -Fetoprotein und/oder β -HCG erhöht. Bei negativen Tumormarkern ist eine Biopsie zur Sicherung der Diagnose erforderlich. Histologisch finden sich alle Subgruppen der Seminome und der nichtseminomatösen Keimzelltumoren (Chorionkarzinom, Dottersacktumor, embryonales Karzinom, reifes und unreifes Teratom).

4.4. Therapie

Die Therapie bei Keimzelltumoren erfolgt risikoadaptiert [21, 22]. Dabei werden extragenadale Keimzelltumoren primär als prognostisch ungünstig eingestuft. Basis der Behandlung ist die Polychemotherapie mit platinhaltigen Substanzen.

4.5. Prognose

Patienten mit extragenadalen Keimzelltumoren haben eine hohe Heilungschance durch die intensive, multimodale Therapie.

■ 5. Hämatologische Neoplasien

5.1. Leukämien

Es gibt zahlreiche Berichte über das Auftreten hämatologischer Neoplasien bei Männern mit Klinefelter-Syndrom. Dominierend bei den Fallberichten sind Leukämien [23]. In einer Übersicht von 2002 wurden 31 Fälle zusammengefasst [24]. Seitdem wurden weitere Berichte über Leukämiepatienten publiziert. Dabei finden sich alle Subtypen und alle Altersgruppen: Akute Myeloische Leukämie (AML) mit unterschiedlicher Morphologie und unterschiedlichen genetischen Aberrationen, Akute Lymphatische Leukämie (ALL) mit unterschiedlicher Morphologie und unterschiedlichen genetischen Aberrationen, Chronische Myeloische Leukämie (CML), Myelodysplastisches Syndrom (MDS) unterschiedlicher Risikogruppen, Myeloproliferatives Syndrom (MPN) und Chronische Lymphatische Leukämie.

In den epidemiologischen Studien wurde kein erhöhtes Leukämie-Risiko für Patienten mit Klinefelter-Syndrom berechnet [4–8]. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz liegt in der Besonderheit der modernen Leukämie-Diagnostik: Nur bei diesen malignen Erkrankungen gehört die zytogenetische Analyse zum Standard. Entsprechend hoch ist die Chance der nebenbefundlichen Diagnose eines Klinefelter-Syndroms.

5.2. Non-Hodgkin-Lymphome

Fallberichte über Non-Hodgkin-Lymphome liegen nur vereinzelt vor. Allerdings war in der größten epidemiologischen Studie zu Krebserkrankungen beim Klinefelter-Syndrom eine erhöhte Sterblichkeit an Non-Hodgkin-Lymphomen errechnet worden [7]. Das Erkrankungsrisiko war in dieser und in anderen Studien nicht erhöht.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Frage nach einer besonderen Risikokonstellation für Patienten mit Klinefelter-Syndrom und Non-Hodgkin-Lymphomen offen. Es wird dringend empfohlen, die Patienten im Rahmen der multizentrischen Studien zu behandeln. Die standardisierten Protokolle ermöglichen bei Patienten mit aggressiven Lymphomen hohe Heilungsraten und bei Patienten mit indolenten Lymphomen lange, progressionsfreie Überlebenszeiten.

■ 6. Bronchialkarzinom

6.1. Häufigkeit

In zwei epidemiologischen Studien zum Krebsrisiko bei Männern mit Klinefelter-Syndrom war das Risiko für Lungenkrebs um das 1,5–1,7-Fache erhöht [6, 7]. Vor allem war der Anteil von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom relativ hoch [7].

Die Ursache für das erhöhte Risiko ist nicht geklärt. Gerade beim Bronchialkarzinom haben externe Risikofaktoren eine hohe Bedeutung. Arbeiten zu einer Differenzierung zwischen exogenen Noxen und genetischer Belastung liegen bisher nicht vor.

6.2. Vorbeugung und Frühdiagnostik

Es gibt kein Früherkennungsprogramm für Lungenkrebs. Angesichts eines potenziell erhöhten Risikos bei Männern mit

Klinefelter-Syndrom sind die allgemeinen Richtlinien zur Prävention von Lungenkrebs besonders wichtig [25]:

- Nicht rauchen
- Vermeidung von Passivrauchen
- Vermeidung von beruflicher Exposition gegenüber Schadstoffen
- Vermeidung von Strahlenexposition
- Körperliche Aktivität
- Ernährung, die reich an Früchten und frischem Gemüse ist

Eine medikamentöse Primär- oder Sekundärprävention wird außerhalb von Studien nicht empfohlen.

6.3. Diagnostik und Therapie

Die Empfehlungen zur Diagnose und Therapie richten sich nach den Leitlinien der Fachgesellschaften [25].

■ 7. Prostatakarzinom

7.1. Häufigkeit

In der größten epidemiologischen Studie zum Krebsrisiko bei Männern mit Klinefelter-Syndrom waren das Erkrankungs- und das Mortalitätsrisiko für Prostatakarzinom signifikant geringer als in der Kontrollgruppe [7].

Ein Teil der Männer mit Klinefelter-Syndrom wird heute langfristig mit Testosteron-Ersatztherapie behandelt. Bisher durchgeführte klinische Studien zur Testosteron-Ersatztherapie bei Männern mit Hypogonadismus haben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für eine maligne Transformation von Prostatagewebe ergeben [26]. Beobachtungen zum Prostatakarzinom beim Klinefelter-Syndrom beschränken sich auf Fallberichte [27].

7.2. Vorbeugung und Frühdiagnostik

Die Empfehlungen zur Diagnose und Therapie richten sich nach den Leitlinien der Fachgesellschaft zum Vorgehen bei Männern mit Hypogonadismus [28]. Eigene Untersuchungen zu Männern mit Klinefelter-Syndrom liegen nicht vor.

Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden [29]. Vor der Testosteronsubstitution sollten eine digito-rektale Untersuchung, eine Bestimmung des PSA-Wertes und optional die transrektale Sonographie der Prostata durchgeführt werden.

Unter der Testosteronsubstitution sollten im ersten Jahr halbjährliche und anschließend jährliche Kontrollen erfolgen. Sie umfassen die digito-rektale Untersuchung, laborchemische Kontrollen von PSA, Testosteron und Blutbild [28, 30].

■ 8. Einfluss weiterer chromosomaler Aberrationen auf das Krebsrisiko

Der charakteristische Chromosomenbefund 47,XXY findet sich bei 80 % der Männer mit Klinefelter-Syndrom. Darüber hinaus wurden weitere Zahlabweichungen der Geschlechtschromosomen (z. B. 48,XXYY, 48,XXXY, 49,XXXXY), auch in Kombination mit strukturellen Veränderungen, beschrieben. Alle diese Karyotypkonstellationen können darüber hinaus auch in unterschiedlichen Mosaiken auftreten. Befunde

mit 4 oder 5 Geschlechtschromosomen treten überwiegend im Mosaik auf [30]. Mit der Zahl der X-Chromosomen nimmt die Schwere des Krankheitsbildes zu. Bei Männern mit einem zusätzlichen Isochromom X(q) weicht der Phänotyp z. T. deutlich vom klassischen Klinefelter-Syndrom ab [31]. In einzelnen Studien wurde eine Assoziation zwischen dem Mosaik 47,XXY/46,XY und dem virilen Mammakarzinom sowie zwischen dem Karyotyp 48,XXYY und Non-Hodgkin-Lymphomen [4] beobachtet. Unabhängige Bestätigungen hierzu stehen aus.

■ Relevanz für die Praxis

Das Klinefelter-Syndrom ist mit 1:600 Männern die häufigste numerische Chromosomenaberration. In zahlreichen Publikationen wurde die Assoziation zwischen dem Syndrom und Krebserkrankungen berichtet, was zu einer erheblichen Verunsicherung der Betroffenen führt. Für die optimale Beratung der Patienten ist das Wissen über den aktuellen Kenntnisstand hinsichtlich Krebsrisiko, Symptomatik und Therapie wichtig. Während für das seltene virile Mammakarzinom und den primär extragonadal manifestierten Keimzelltumor eine häufigere Diagnosestellung beim Patienten mit Klinefelter-Syndrom gegenüber der allgemeinen männlichen Bevölkerung zu konstatieren ist, ist das Risiko für das Prostatakarzinom eher reduziert. Die Daten über weitere Neoplasien sind nicht eindeutig.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur:

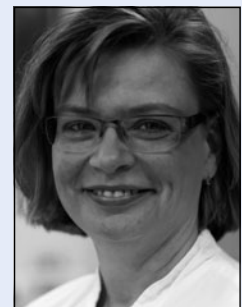
- Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2: 615–27.
- Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959; 183: 302–3.
- Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 386–95.
- Price WH, Clayton JF, Wilson J, et al. Causes of death in X chromatin positive men (Klinefelter's syndrome). *J Epidemiol Comm Health* 1985; 39: 330–6.
- Hasle H, Mellemegaard A, Nielsen J, et al. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995; 71: 416–20.
- Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs P, et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 177–88.
- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1204–10.
- Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, et al. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1254–60.
- Bojesen A, Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr* 2011; 100: 807–13.
- <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Help/Methoden%20GEKID%20Atlas.htm> [gesehen: 3.9.2012].
- Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, et al. Etiological factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 185–92.
- Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011; 100: 814–8.
- Gomez-Raposo C, Zambrana Tevar F, Sereño Moyano M, et al. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 451–7.
- Jacobeit JW, Kliesch S. Gynäkomastie: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2567–71.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–83.
- Mammakarzinom des Mannes. Empfehlungen DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010. <http://www.dgho.de/onkopedia/Mammakarzinom%20des%20Mannes> [gesehen: 3.9.2012].
- Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-045.pdf> [gesehen: 3.9.2012].
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–29.
- Völkl TMK, Langer T, Aigner T, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 471–81.
- Aguirre D, Nieto K, Lazos M, et al. Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. *Hum Pathol* 2006; 37: 477–80.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478–96.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.
- Horsman DE, Pantzar JT, Dill FJ, et al. Klinefelter's syndrome and acute leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 26: 375–6.
- Keung YK, Buss D, Chauvenet A, et al. Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome: a chance association? *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 129: 9–13.
- Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 2010. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf [gesehen: 3.9.2012].
- Bydder SA, Joseph DJ, Weinstein S, et al. Prostate cancer following testosterone replacement in Klinefelter syndrome. *ANZ J Surg* 2007; 77: 93–4.
- Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2009. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-01-S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf [gesehen: 3.9.2012].
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 507–14.
- Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 427–48.
- Frühmesser A, Kotzot D. Chromosomal variants in Klinefelter syndrome. *Sex Dev* 2011; 5: 109–23.
- Demirhan O, Pazarbasi A, Tanriverdi N, et al. The clinical effects of isochromosome Xq in Klinefelter syndrome: report of a case and review of the literature. *Genet Couns* 2009; 20: 235–42.

Link:

www.klinefelter.de [gesehen: 3.9.2012].

Univ.-Prof. Dr. med. Sabine Kliesch

Sabine Kliesch hat an der Universität Münster studiert und ihre Facharztausbildung absolviert. Sie ist seit 2006 Professorin für Urologie und Andrologie am Universitätsklinikum Münster und hat seit 2008 die Position als Chefärztin der Abteilung für Klinische Andrologie des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie (CeRA) inne. Sie fungiert als Direktorin des WHO-Kollaborationszentrums zur Erforschung der männlichen Fertilität und Ausbildungszentrums der European Academy of Andrology. Neben der wichtigen Funktion als Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie ist sie Mitglied und Sprecherin der German Testicular Cancer Study Group, Mitglied der European Germ Cell Cancer Collaborative Group, des Arbeitskreises Andrologie der Deutschen Urologen, Beirat der Zeitschrift „Der Urologe“ und die „Aktuelle Urologie“. Weitere wichtige Funktionen hat sie als Mitglied des Male Hypogonadism Panel der EAU und der ESHRE Task Force „Fertility Preservation in Severe Diseases – Subgroup Male Fertility Preservation“. Hinzugekommen sind die Ämter als Vorsitzende der Fachgruppe „Ejakulatuntersuchungen“ der Bundesärztekammer und als Mitglied des Beirats der Bundesärztekammer. Ihr wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt in der Fortpflanzungsforschung beim Mann, was sich u. a. in mehr als 119 Originalarbeiten und mehr als 160 Buchkapiteln und Reviews widerspiegelt.



Der Stellenwert der Chemotherapie für den Prostatakarzinom-Patienten – Paradigmenwechsel durch die CHAARTED-Ergebnisse?*

M. Remzi, C. Plank

■ Einleitung

In den vergangenen 4 Jahren sind 5 neue Substanzen für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) zugelassen worden: die beiden Taxane Docetaxel (Doce) und Cabazitaxel (Cabz), der Hemmer des Cytochroms P450 17A1 (CYP17A1), Abirateron + Prednisolon (AA) und das gegen den Androgenrezeptor gerichtete Enzalutamid (Enza).

Bei dieser Vielzahl an verfügbaren Substanzen wird die Erstellung eines Therapieplanes von Beginn an für den bestmöglichen Behandlungserfolg jedes einzelnen Patienten immer schwieriger. Der Stellenwert der Chemotherapie (Docetaxel-Cabazitaxel) als wichtiger Baustein ist weiterhin von außerordentlicher Wichtigkeit.

Neuere Daten belegen den dualen Wirkungsmechanismus der Taxane: einerseits Stabilisierung der Mikrotubuli, wodurch die Zellteilung unterbrochen wird, andererseits durch Verhinderung des Transports des AR in den Zellkern auch eine direkte Wirkung auf den Androgenrezeptor [1].

■ Docetaxel

Das Ergebnis der Zulassungsstudie (TAX 327) zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für Docetaxel bei symptomatischen mCRPC-Patienten mit Viszeralmetastasen. Docetaxel gilt bei dieser Patientengruppe seitdem als „standard of care“ für die Erstlinientherapie [2].

Die finnische Arbeitsgruppe unter Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen publizierte 2013 in *Lancet Oncology* eine modifizierte Applikationsform mittels 2-wöchentlicher Gabe mit 50 mg/m² Docetaxel verglichen mit der „klassi-

schen“ 2-wöchentlichen Gabe und berichtete eine bessere Verträglichkeit bei Verlängerung des „time to treatment failure“ (TTF; primärer Endpunkt) auf 5,6 Monate vs. 4,9 Monate. Hämatologische Nebenwirkungen wurden im 2-wöchentlichen Arm in geringerem Ausmaß berichtet (Neutropenie 53 % vs. 36 %), febrile Neutropenie 14 % vs. 4 % [3].

Seit der Publikation von Oudard et al. [4] gilt eine Docetaxel-Rechallenge nur für spezielle Patienten als sinnvoll. Diese Therapieform erhöht das Auftreten der Gd ≥ 3 sen. Neuropathie, Nagelveränderungen sowie Asthenie und Fatigue und verlängert das Gesamtüberleben nicht.

■ Cabazitaxel

Das neue semi-synthetische Taxan Cabazitaxel wurde mit der Intention entwickelt, über ein verbessertes Taxan zu verfügen. Das Molekül durchbricht die durch Docetaxel induzierte Resistenz und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Aufgrund der Resultate der TROPIC-Studie wurde Cabazitaxel + Prednisolon (P) als Zweitlinientherapie nach Docetaxelversagen zugelassen. Nebenwirkungen wie periphere Neuropathien und Alopezie treten sehr selten auf. Die GCS-F-Gabe wird bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte als Primärprophylaxe angeraten [5].

Ein rezent am ESMO 2014 in Madrid vorgestelltes Poster demonstrierte einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben für den Einsatz von Cabazitaxel + P unabhängig der Anzahl der ungünstigen prognostischen Faktoren im Vergleich zu Mitoxantron + P [6].

■ Sequenz

Um für den einzelnen Patienten den bestmöglichen Therapieerfolg zu generieren, stellt sich die Frage nach der optimalen Sequenz.

Anhaltspunkte mit geringer Evidenz, die für einen Beginn mit einer Docetaxeltherapie in der Erstlinie sprechen, sind kurzes Ansprechen auf primäre Androgenentzugstherapie (≤ 16 Monate), kurze PSA-Verdopplungszeit, das Vorliegen von Viszeralmetastasen sowie ein hoher Gleason-Score (> 7) [7–9].

In der TROPIC-Studie konnte für Patienten mit Progress auf oder unter Docetaxel mit Cabazitaxel ein Überlebensvorteil unabhängig von der Ansprechdauer einer vorhergehenden ADT bewiesen werden.

Oudard et al. zeigten, dass in einer retrospektiven Analyse von 275 Patienten mit mehreren Risikofaktoren die Sequenz Doce-Cabz gefolgt von AA/Enz der Abfolge Doce-Cabz alleine oder der Folge von Doce-AA/Enz-Cabz im Hinblick auf das Gesamtüberleben überlegen war. Auch hier waren ein kurzes Ansprechen auf die ADT (≤ 1 Jahr), das Vorhandensein von Viszeralmetastasen und die Gabe von lediglich 2 aktiven Substanzen mit einem schlechteren Überlebensergebnis assoziiert [10].

Zur Erklärung der Entstehung der Kastrationsresistenz existieren 2 führende Modelle: Adaption und Selektion (klonale Proliferation), wobei anzumerken ist, dass bei den meisten Patienten beide Theorien nebeneinander existieren: Das ADT-Ansprechen einiger Metastasen scheint mit dem radiologischen/klinischen Progress anderer Metastasen assoziiert zu sein [11].

■ Kreuzresistenz

Ergebnisse aus kleinen retrospektiven Studien [12–14] zeigten geringe Ansprechraten von Enza nach AA oder AA nach Enza. Dies waren Hinweise auf das Vorliegen von Kreuzresistenzen. Der Nachweis der AR-V7-Splice-Variante ist vergesellschaftet mit einer Resistenz sowohl für AA als auch Enz und führt zu geringeren Ansprechraten [14].

* Nach dem Vortrag der Autoren bei der Fortbildungstagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU), 7.–8. November 2014, Linz

In einem kanadischen Register wurden 115 Patienten mit der Therapieabfolge AA-Enz evaluiert. 47 Patienten waren Docetaxel-naiv. Ergebnis: PSA-Ansprechen (22 % vs. 26 %; $p = 0,8$), med. Zeit bis zur radiologischen/klinischen Progression (4,6 Monate vs. 6,6 Monate; $p = 0,6$) und med. Gesamtüberleben (10,6 Monate vs. 8,6 Monate; $p = 0,2$) zeigten keinerlei signifikanten Unterschied zwischen Docetaxel-vortherapierten und -naiven Patienten. Die Antitumor-Aktivität von Enz nach AA war mit der bei Docetaxel-vortherapierten und -naiven Patienten vergleichbar. Das legt die Vermutung nahe, dass Docetaxel keine Kreuzresistenz zu AA/Enz aufweist [16].

■ Neuer Therapiestandard bei Patienten mit metastasiertem hormonsensiblen Prostatakarzinom? – Ergebnisse der CHAARTED-Studie!

Die am diesjährigen ASCO vorgestellten Daten einer großangelegten Phase-III-Studie führen mit großer Wahrscheinlichkeit zu einem Paradigmenwechsel: Der frühe Einsatz von Docetaxel beim hormonsensiblen metastasierten Prostatakarzinom mit hoher Tumorlast führt zu einem deutlich verlängerten Überleben.

Prof. Christopher Sweeney, Boston, präsentierte die Resultate der CHAARTED-Studie in der Plenarsitzung des ASCO 2014 [17]. In dieser von der ECOG durchgeführten Phase-III-Studie wurden Patienten mit erstmalig aufgetretenem, metastasiertem Prostatakarzinom inkludiert. Die Behandlung bestand entweder in dem bisherigen Therapiestandard – der Androgenblockade – oder in der Androgenblockade + Chemotherapie mit Docetaxel (für die Dauer von 6 Therapiezyklen). Die Dosierung der Chemotherapie betrug 75 mg/m² alle 3 Wochen und wurde innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgenblockade eingeleitet.

Im Zeitraum von Juli 2006 bis November 2012 konnten 790 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Als primärer Studienendpunkt wurde das Gesamtüberleben definiert, die sekundären Endpunkte inkludierten die Zeit bis zur

Krankheitsprogression sowie die Zeit bis zum symptomatischen Progress.

Eindeutiges Studienergebnis hinsichtlich des Gesamtüberlebens

Das mediane Gesamtüberleben betrug im Behandlungsarm Androgenblockade + Docetaxel 57,6 Monate verglichen mit median 44,0 Monaten im Studienarm der alleinigen Androgenblockade (HR = 0,61 [0,47–0,80]; $p = 0,0003$).

In seinen Ausführungen weist Prof. Sweeney darauf hin, dass ein Überlebensvorteil insbesondere bei Patienten mit „High-volume“-Tumoren beobachtet wurde. Diese waren *per definitionem* durch das Vorhandensein von ≥ 4 ossären Läsionen, ossären Metastasen außerhalb des Achsenskeletts bzw. von viszerale Metastasen gekennzeichnet. Bei diesen Patienten betrug das mediane Überleben 49,2 Monate bei Behandlung mit Androgenblockade + Docetaxel gegenüber median 32,2 Monaten unter alleiniger Androgenblockade (HR 0,60 [0,45–0,81]; $p = 0,0006$).

Dieser Überlebensvorteil im Ausmaß von 17 Monaten bei Patienten mit hoher Tumorlast wurde auch in der an den Vortrag anschließenden Diskussion durch Prof. Morris vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York als signifikanter Fortschritt hervorgehoben. Die Ergebnisse für Patienten mit geringer Tumorlast waren nicht so eindrucksvoll, sodass hier der Effekt der frühen Docetaxel-Chemotherapie nicht so klar ist. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression war ebenfalls im Studienarm mit Chemotherapie signifikant verlängert (32,7 Monate vs. 19,8 Monate; $p < 0,0001$).

In Übereinstimmung mit früheren Studien war Docetaxel mit einer geringen Rate an schwerwiegenden Toxizitäten assoziiert: Eine febrile Neutropenie wurde bei 6 % der Patienten beobachtet, bei 2 % der Patienten wurde eine höhergradige Neuropathie dokumentiert.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der CHAARTED-Studie lassen den Schluss zu, dass die Gabe von Docetaxel in einem frühen Setting einen signifikanten Vorteil für Patienten mit hormonsensiblen metastasiertem

Prostatakarzinom und hoher Tumorlast einen Vorteil bringt.

Literatur:

1. van Soest RJ, van Royen ME, de Morrée ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3821–30.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
3. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al.; PROSTY study group. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 117–24.
4. Oudard S, Kramer G, Caffo O, et al. Docetaxel rechallenge in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2014 [Epub ahead of print].
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al.; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54.
6. Chi KN, de Bono JS, Bahl A, et al. Analysis of overall survival for patients with different prognostic risk factors treated with cabazitaxel and prednisone after docetaxel in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv255–iv279.
7. Loriot Y, Massard C, Albiges L, et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 5): Abstr. 213.
8. Azria D, Massard C, Tosi D, et al. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): Predictive parameters of response. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 5): Abstr. 149.
9. Hamberg P, Verhagen PC, de Wit R. When to start cytotoxic therapy in asymptomatic patients with hormone refractory prostate cancer? *Eur J Cancer* 2008; 44: 1193–7.
10. Oudard S, Angelergues A, Gonzalez Maeso I, et al. Prognostic factors for survival and sequencing of life-extending therapies in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) in post-docetaxel setting. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv255–iv279.
11. Tombal B. What is the pathophysiology of a hormone-resistant prostate tumour? *Eur J Cancer* 2011; 47 (Suppl 3): S179–S188.
12. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2014; 65: 30–6.
13. Noonan KL, North S, Bittling RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013; 24: 1802–7.
14. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013; 24: 1807–12.
15. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1028–38.
16. Azad AA, Eigl BJ, Murray N, et al. Efficacy of enzalutamide (enza) following abiraterone acetate (abi) in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts). *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 4): iv272–iv273.
17. Sweeney C, Chen Y-H, Anthony M, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (Suppl; abstr. LBA2).

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. Mesut Remzi

Abteilung für Urologie

LKH Korneuburg

A-2100 Korneuburg, Wiener Ring 3–5

E-Mail: mremzi@gmx.at

Voraussetzungen für eine „gute“ flexible Ureterorenoskopie und die Rolle der „Access Sheaths“*

V. Tauber

■ Zusammenfassung

Die flexible Ureterorenoskopie (fURS) ist ein unverzichtbarer Bestandteil einer modernen Steinbehandlung. Hohe Steinfreiheitsraten tragen dem Wunsch vieler Patienten nach einem raschen Therapieerfolg Rechnung, ohne dabei eine erhöhte Morbidität in Kauf nehmen zu müssen. Durch die anhaltende technische Entwicklung und die Festlegung einzelner Standards hat sich die fURS zu einer sicheren und effizienten Methode entwickelt.

■ Einleitung

Die Datenlage für die optimalen Voraussetzungen einer erfolgreichen fURS ist dürftig und viele Empfehlungen der Leitlinienkommission der EAU kommen lediglich durch einen Expertenbeschluss der Panel-Mitglieder zustande („Upgrading based on panel consensus“) [1].

Die folgenden Punkte sollen eine Zusammenstellung jener Aspekte sein, die an unserer Abteilung in der täglichen Routine als essenziell für eine „gute“ fURS angesehen werden und sich in den letzten Jahren bewährt haben.

■ Präoperative Maßnahmen

Zur Planung der Operationszeit sollte bereits zuvor das Ausmaß des Steinleidens bekannt sein. Es sollten zumindest konventionelle Röntgenaufnahmen oder eine Computertomographie der Nieren ohne Kontrastmittel vorliegen. Abflussbilder, die die Konfiguration des Nierenbeckens und des Harnleiters darstellen, können die Operationsplanung erleichtern.

Präoperativ wird standardmäßig eine Urinkultur angelegt und eine etwaige Infektion bereits im Vorfeld behandelt.

Bei unbehandelten Infekten sollte der Eingriff verschoben werden.

Gerinnungshemmende Medikamente stellen trotz leicht erhöhtem Blutungsrisiko prinzipiell keine Kontraindikation dar, sollten aber nach Möglichkeit abgesetzt werden. Ein Eingriff unter niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (100 mg) gilt hingegen als unproblematisch [1].

■ Sichtverhältnisse als entscheidender Faktor

Der entscheidende Faktor für die Effizienz der fURS ist eine kontinuierlich gute und klare Sicht. Hierbei sollte sich die Diskussion nicht nur auf die Optiken der Ureterorenoskopie beschränken (digitale Chip-Technik im Vergleich zu fiberoptischen Instrumenten), sondern es sind auch jene Schritte wichtig, die vor dem Erreichen des Nierenbeckens gesetzt werden: Während des Eingriffes muss darauf geachtet werden, keine Luft in das Hohlssystem einzubringen, um eine Sichtbehinderung durch Spiegelbildungen zu vermeiden.

Blutungen, die die Sicht einschränken, treten einerseits im Rahmen der Laserlithotripsie auf, andererseits können diese durch unvorsichtiges Einbringen eines Führungsdrahtes bereits zu Beginn der Operation provoziert werden. Im Idealfall wird der Draht knapp über dem pyeloureteralen Übergang platziert, ohne Perforationen in den einzelnen Kelchen zu verursachen. Auch beim Einbringen eines Zugangsschafes („ureteral access sheath“ [UAS]) sollte penibel darauf geachtet werden, dass der Führungsdraht durch die vorherrschende Traktion nicht in das Nierenparenchym geschoben wird.

■ Die Rolle der „Access Sheaths“ (UAS)

Der einfachste und schnellste Zugang ins Nierenbecken erfolgt über einen hydrophilen „Access Sheath“ (UAS). Zuvor sollte man sicher sein, dass der Harnleiter steinfrei ist – nötigenfalls

muss dies zuvor mittels starrer URS überprüft werden. Der UAS ermöglicht problemlos das mehrfache Eingehen in das Nierenbecken und erleichtert vor allem bei multiplen Fragmenten die Steinextraktion.

Auge et al. haben beschrieben, dass der intrapelvine Druck durch die Verwendung eines UAS mehr als halbiert werden kann (von 95 auf 41 mmHg) und dadurch ein gewisser Schutz vor venösem und lymphatischem Backflow erzielt wird. Dies ist insbesondere bei der Behandlung von Struvitsteinen sowie bei bestehenden Infektionen von Relevanz [2]. Es zeigte sich weiters, dass im Rahmen einer Laserlithotripsie Drücke von > 300 mmHg auftreten können, die das Limit des intrarenalen Backflows von 30–35 mmHg bei Weitem übersteigen [3]. Es empfiehlt sich daher, besonders bei großer Steinlast einen UAS zu verwenden, da die Quote der Steinfreiheit verbessert und die Operationszeit deutlich verkürzt werden kann [4].

Der Einsatz eines UAS ist allerdings auch mit gewissen Risiken behaftet. So beschrieben Traxer et al. eine Ureterverletzung nach UAS bei nahezu 50 % der Patienten, wovon 29 % (13 % der gesamten Patientenzahl) eine Beteiligung der glatten Muskulatur aufwiesen. Bemerkenswert war, dass eine zuvor durchgeführte Harnleiterschienung mit einem 7-fach geringeren Risiko einer schweren Ureterverletzung assoziiert war. Dies führte zur Empfehlung der Autoren, dass eine routinemäßige Double-J-Anlage vor UAS zwar nicht notwendig sei, diese aber durchgeführt werden sollte, sobald die UAS-Anlage ohne erhöhten Kraftaufwand nicht möglich ist [5].

■ Laserlithotripsie

Die Lithotripsie mittels Holmium:YAG-Laser hat sich bei der fURS als effizient herausgestellt. Beschrieben sind verschiedene Techniken („dancing“, „chipping“, „fragmenting“ und „popcorn“), die sich in der Art der Pulsap-

* Nach dem Vortrag des Autors bei der Fortbildungstagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU), 7.–8. November 2014, Linz

plikation sowie der Lasereinstellungen (Energie und Frequenz) unterscheiden. Die Effektivität der Methoden ist einerseits von der Härte der Steine, andererseits von deren Größe und Anzahl abhängig [6].

Literatur:

1. Türk C, Koll T, Petrik A, et al. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology, 2014.

2. Auge BK, Pietrow PK, Lallas CD, et al. Ureteral access sheath provides protection against elevated renal pressure during routine flexible ureteroscopic stone manipulation. *J Endourol* 2004; 18: 33–6.

3. Jung H, Osther PJS. How high is the intraluminal pelvic pressure during flexible ureterorenoscopy? *Eur Urol Suppl* 2011; 10: 475–500.

4. Stern JM, Yiee J, Park S. Safety and efficacy of ureteral access sheaths. *J Endourol* 2007; 21: 119–23.

5. Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol* 2013; 189: 580–4.

6. Hecht SL, Wolf JS Jr. Techniques for holmium laser lithotripsy of intrarenal calculi. *Urology* 2013; 81: 442–5.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Volkmart Tauber, FEBU

Abteilung für Urologie und Andrologie
AKH Linz

A-4020 Linz, Krankenhausstraße 9

E-Mail: volkmart.tauber@akh.linz.at

Buchbesprechung

■ Robotic Urology

H. John, P. Wiklund (Hrsg). Springer, 2013, 2. Auflage, 423 S., geb. ISBN 978-3-642-33215-9 (eBook), 978-3-642-33214-2 (Print), € [A] 153,94 (Print).

Das von Hubert John und Peter Wiklund herausgegebene Buch *Robotic Urology* ist 2013 im Springer-Verlag bereits in der 2. Auflage erschienen.

International anerkannte Autoren haben praktisch alle klinisch relevanten roboterassistierten laparoskopischen Operationen detailgenau beschrieben. Generell hervorzuheben sind die sehr gut beschrifteten, intraoperativen, farbigen Bilder, die auch oft noch mit erklärenden schematischen Abbildungen ergänzt werden.

Alle Artikel sind didaktisch unterteilt in prä-, intra- und postoperative Aspekte und reflektieren viele Einzelheiten. Stellvertretend sei der hervorragende Beitrag von Anika Winkel und Dirk Kusche über die robotische Nierenbeckenplastik mit

speziellen Tipps für die Portpositionen bei adipösen Patienten oder die operativen Unterschiede zwischen trans- und retroperitonealem Zugang genannt! Am Ende aller Beiträge findet sich eine gute Literaturübersicht. Sehr wertvoll sind meiner Meinung nach auch die Artikel am Beginn jedes nach den urologischen Organen gelisteten Abschnittes über die chirurgische Anatomie sowie der Beitrag über die robotischen Trainingsmöglichkeiten am Ende des Buches.

Zusammenfassend handelt es sich hier um eines der ganz wenigen rezenten robotischen Operationslehrbücher! Es stellt daher nicht nur ein „must“ für jeden jungen oder auch bereits in der robotischen Urochirurgie erfahrenen Kollegen dar, sondern sollte eine Selbstverständlichkeit für jede Bibliothek in urologischen Abteilungen sein, in denen die operative Zukunft bereits begonnen hat.

ao. Univ.-Prof. Dr. Paul Schramek
Vorstand der Abteilung für Urologie und Andrologie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

Hyperaktive Blase? Freudensprünge dank spasmex®!



NEU

Stark bei Harndrang und Dranginkontinenz^{1,2}

- wirksam ab dem 1. Behandlungstag¹
- sehr gute ZNS-Sicherheit^{3,4,5}
- keine CYP450 bedingten Interaktionen^{3,4,6}



Kassenzulässig

spasmex® 20 mg – Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 20 mg Trosipii chloridum. Dieses Präparat enthält zusätzlich Hilfsstoffe. **Indikation/Anwendungsmöglichkeiten:** Symptomatische Behandlung der Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und von vermehrtem Harndrang, wie sie bei Patienten mit überaktiver Blase vorkommen (idiopathische oder neurologische Detrusorüberaktivität). **Dosierung/Anwendung:** 2-mal täglich 1 Filmtablette. Die Filmtabletten werden unzerkaut vor einer Mahlzeit auf leeren Magen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min/1,73 m²) ist die empfohlene Dosis 1 Filmtablette täglich oder 1 Filmtablette jeden zweiten Tag. Die Notwendigkeit der Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen von 3 – 6 Monaten überprüft werden. Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen. **Kontraindikationen:** spasmex® 20 mg Filmtabletten sind kontraindiziert bei: Überempfindlichkeit gegenüber Trosipiumchlorid oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung; Patienten mit Harnverhaltung; schweren gastrointestinalen Dysfunktionen (inklusive toxischem Megakolon und schwerer Colitis ulcerosa); Myasthenia gravis; Engwinkelglaukom; Tachyarrhythmie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Trosipiumchlorid sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten: mit obstruktiven Zuständen des Gastrointestinaltraktes (z.B. Pylorusstenose); mit Behinderung des Harnabflusses mit dem Risiko der Restharnbildung; mit autonomer Neuropathie; mit einer Hiatushernie; mit Refluxösophagitis; sowie bei Patienten, bei denen eine schnelle Herzschlagfolge nicht erwünscht ist, z.B. jenen mit Hyperthyreose, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion; mit eingeschränkter Nierenfunktion (Trosipiumchlorid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion wurden beträchtliche Erhöhungen der Plasmaspiegel beobachtet). Da keine Daten aus klinischen Studien zur Verwendung von Trosipiumchlorid bei starker Einschränkung der Nierenfunktion vorhanden sind, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Vor Beginn einer Therapie sollten organische Ursachen für Pollakisurie und Drangsymptomatik, wie Herz- oder Nierenkrankheiten, Polydipsie sowie Infektionen und Tumoren der Harnorgane ausgeschlossen werden. spasmex® 20 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten spasmex® 20 mg Filmtabletten nicht einnehmen. **Interaktionen:** Pharmakodynamische Interaktionen: Mögliche Wechselwirkungen sind: Verstärkung der Wirkung von Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften (Amantadin, trizyklischen Antidepressiva, Chinidin, Antihistaminika und Disopyramid), Verstärkung der tachykarden Wirkung von Beta-Sympathomimetika, Abschwächung der Wirkung von Prokinetika (z.B. Metoclopramid, Cisaprid). Da Trosipiumchlorid die gastrointestinale Motilität und Sekretion beeinflussen kann, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption anderer, gleichzeitig eingenommener Arzneimittel verändert wird. Pharmakokinetische Interaktionen: Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die Stoffe wie Guar, Colestyramin und Colestipol enthalten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption von Trosipiumchlorid verringert wird. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die diese Stoffe enthalten, nicht empfohlen. Untersuchungen zu stoffwechselbedingten Wechselwirkungen mit Trosipiumchlorid wurden in vitro mit Cytochrom-P-450 Enzymen, die am Arzneimittelstoffwechsel beteiligt sind, durchgeführt (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Dabei wurde kein Einfluss von Trosipiumchlorid auf deren metabolische Aktivität festgestellt. Da Trosipiumchlorid nur zu einem geringen Teil verstoffwechselt wird und eine Esterhydrolyse den einzigen relevanten Stoffwechselweg darstellt, werden keine stoffwechselbedingten Wechselwirkungen erwartet. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Für Trosipiumchlorid liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien zur Auswirkung auf Schwangerschaft, Embryonalentwicklung, Entwicklung des Fötus und/oder die postnatale Entwicklung vor. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Es ist nicht bekannt, ob Trosipiumchlorid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Trosipiumchlorid in die Milch von Ratten ausgeschieden wird. **Unerwünschte Wirkungen:** Nervensystem: Sehr selten: Kopfschmerzen, Schwindel. Augen: Selten: Störung der Akkommodation (besonders bei Patienten, die hyperop und nicht ausreichend korrigiert sind). Herz: Selten: Tachykardie; Sehr selten: Tachyarrhythmie. **Atmungsorgane:** Selten: Dyspnoe. **Gastrointestinale Störungen:** Sehr häufig: Mundtrockenheit; Häufig: Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit; Gelegentlich: Diarrhoe, Flatulenz. **Leber und Galle:** Sehr selten: Milder bis mässiger Anstieg der Transaminasen. **Haut:** Selten: Ausschlag; Sehr selten: Angioödem. **Muskelskelettsystem:** Sehr selten: Myalgie, Arthralgie. **Nieren und ableitende Harnwege:** Selten: Störungen der Harnentleerung (z.B. Restharnbildung, Harnverhaltung). **Allgemeine Störungen:** Selten: Schwäche, Brustschmerzen; Sehr selten: Anaphylaxie. **Packungsgrößen:** 30 und 100 Filmtabletten. **Verkaufskategorie:** B, kassenzulässig. **Zulassungsinhaber:** Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn, Tel.: 071 466 05 00. **Herstellern:** Dr. R. Pfleger GmbH, D-96045 Bamberg. **Ausführliche Angaben** entnehmen Sie bitte www.swissmedinfo.ch (Stand der Information: Juli 2012).

¹ Rudy D et al. (2006) Time to onset of improvement in symptoms of overactive bladder using antimuscarinic treatment, 2006 BJU International, 97(3) 540-546. ² Zinner N (2004) et al. Trosipium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter Phase III trial. Journal of Urology; 171:2311-2315. ³ Chancellor M et al. (2012) Anticholinergics for Overactive Bladder Therapy: Central Nervous System Effects. CNS Neurosciences & Therapeutics 18(2):167-174. ⁴ Doroshenko O (2005) Clinical Pharmacokinetics of Trosipium Chloride. Clinical pharmacokinetics 44(7):701-720. ⁵ Lucas M G et al. (2013) European Association of Urology Guidelines on Urinary Incontinence, Update March 2013. ⁶ Dobrek L et al. (2011) Current Management and Future Perspectives of Overactive Bladder (OAB) Pharmacotherapy. Acta polonae pharmaceutica 68(6):807-821.