

Kapitel 12

Chronische Strahlencystitis

Prävalenz/Inzidenz

Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der chronischen Strahlencystitis in Deutschland?

Die Inzidenz der Erkrankungen, bei denen ggf. eine Bestrahlung des kleinen

Beckens erfolgt, wird für die weiße Bevölkerung der USA zwischen 1990 und 1995 wie folgt angegeben (Wingo):

Tabelle 1: Inzidenz von Malignomen des kleinen Beckens, nach Wingo.

Prostatakarzinom	153,5 Erkrankungen pro 100.000
Kolon / Rektum Karzinom	45,4 Erkrankungen pro 100.000
Korpus uteri Karzinom	22,7 Erkrankungen pro 100.000
Harnblasenkarzinom	18,3 Erkrankungen pro 100.000
Cervix uteri Karzinom	7,5 Erkrankungen pro 100.000

Eine kurative Radiatio erfolgt üblicherweise bei der Behandlung der gynäkologischen Tumoren. Bei der Behandlung des Rektum-Karzinoms ist etwa in der Hälfte der Fälle mit einer nachfolgenden Radiatio zu rechnen. Patienten mit einem Prostata- oder Harnblasenkarzinom werden nur selten der kurativen Radiatio

zugeführt. Eine symptomatische Bestrahlung kommt in der Regel bei Knochenmetastasen im Bereich des kleinen Beckens zur Anwendung.

Zusammenfassend läßt sich die Inzidenz von Bestrahlungen des kleinen Beckens mit etwa 1% beziffern, wobei es sich in

Chronische Strahlencystitis

etwa der Hälfte der Fälle um eine kurative Radiatio handelt.

Nach Bestrahlung des Beckens treten bei 5,7 bis 11,5 % der Patienten Blasenkomplikationen auf (Fair, Parsons, Shiels).

Auf Grund eigener urologischer Erfahrungen dürfte nur eine Minderzahl von ca. 5% dieser Patienten resistent gegenüber moderaten konservativen Therapien sein.

Diagnostik, Spontanverlauf und Behandlungsziele

Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die chronische Strahlencystitis eindeutig festgelegt und abgegrenzt?

Durch Cystoskopie und histologische Untersuchung einer Probeexzision läßt sich die Diagnose einer chronischen Strahlencystitis eindeutig stellen.

Cystoskopisch bestehen bei chronischer Strahlencystitis umschriebene Bereiche atrophischer blasser Mukosa mit zentralen Teleangiektasien, scharf begrenzte blutende Ulzera oder Blasenwandnekrosen mit Fistelbildung. Mukosagefäße weisen büschelartige oder gewundene Formen auf. Bullöse Ödeme können über Monate und Jahre bestehen. In kontrahierten Blasen fällt häufig eine Mukosaatrophie auf (Peusch-Dreyer).

Die histologischen Veränderungen bei chronischer Strahlencystitis sind charakterisiert durch eine langsam fortschreitende Verschlechterung der Kapillararchitektur infolge Endarteriitis obliterans mit Vermehrung und Verdichtung des subepithelialen Bindegewebes. Die Lamina propria zeigt eine wechselnd ausgeprägte chronische Entzündung mit Ödem und die teleangiektatischen verletzlichen Gefäße können bluten. Die Ischämie bedingt mit zeitlicher Verzögerung atrophische Geschwüre, Fissuren oder Fisteln, und ein Mukosauntergang kann noch Jahre nach der Bestrahlung auftreten (Dean, Weiss).

Tabelle 1: Cystoskopisches und histologisches Bild der chronischen Strahlencystitis:

Cystoskopie	Histologie
Atrophische blasse Mukosa Zentrale Teleangiektasien Blasenwandnekrosen Inkrustationen Konkrementbildung	Verschlechterung der Kapillararchitektur Endarteriitis obliterans Verdichtung des subepithelialen Bindegewebes Lamina propria mit chronischer Entzündung Fortschreitende Fibrose mit Gigantzellen

Wie ist der Spontanverlauf bei einer chronischen Strahlencystitis?

Modifiziert durch physikalische und biologische Faktoren führt die Radiatio zu strukturellen und funktionellen Ge-

websveränderungen, insbesondere an der Mikrovaskulatur. Der Gefäßschaden ist charakterisiert durch degenerative Veränderungen, die zu Endarteriitis und arteriolokapillärer Fibrose führen. Zusätzlich finden sich thrombotische Gefäßverschlüsse. Fortschreitende Verödung des Gefäßsystems in nahezu linearer Funktion führt irreversibel zu Hypoperfusion und Gewebshypoxie. Es resultiert eine allmähliche Gewebsinvolution mit Hypoplasie, Atrophie und Ersatzfibrose, die zur Entwicklung eines "hypovaskulär – hypozellulär – hypoxischen" Gewebes (sog. "3H-Gewebe") führt (Marx).

Dieses strahlengeschädigte Gewebe hat eine geringere Regenerationsfähigkeit und kann nicht spontan revaskularisieren. Im Laufe der Zeit tritt eine Resistenzminderung für komplizierende Noxen wie Infektion oder Trauma ein. Die progressive Ischämie kann durch arteriosklerotische und diabetische Veränderungen verstärkt werden und führt zur Nekrose im Versorgungsgebiet der betroffenen Gefäße. In der späten klinischen Periode nach Radiatio sind carcinomatöse Entartungen möglich.

Die Blasenkomplikationen während der subakuten, chronischen und späten klinischen Periode nach Radiatio sind Folge der Strahlenfibrose.

Die *chronische Strahlencystitis* kann Monate bis Jahre nach der Strahlentherapie als hämorrhagische Cystitis plötzlich mit schmerzlosen, protrahiert lebensbedrohlichen Makrohämaturien in Erscheinung treten. Rezidivhäufigkeit und Schweregrad dieser Komplikation sind nicht korreliert mit dem Schweregrad der akuten Strahlensymptomatik oder der

Strahlendosis. Cystitische Symptome sind Zeichen einer Sekundärinfektion.

Als Blasenkontraktur mit schleichendem Beginn und progressivem Verlauf betrifft die chronische Strahlencystitis häufig Patienten mit Begleitinfektionen, nach Radionekrose eines extensiv intramural oder perivesikal sich entwickelnden Carcinoms oder nach kombinierter chirurgisch-radiologischer Behandlung. Die Symptome Pollakisurie, Nykturie und Harnträufeln sind üblicher Weise nicht mit Hämaturie assoziiert.

Strahlenbedingte Ureterstrikturen sind gewöhnlich 4 - 6 cm prävesikal lokalisiert und nur selten Folge einer intramuralen Narbenbildung. Einseitige Einflusstauung, insbesondere im intramuralen Bereich, ist häufig Hinweis auf eine Tumorpersistenz (Noordzij, Seppelt).

Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der chronischen Strahlencystitis?

Bei der hämorrhagischen Strahlencystitis steht die symptomatische Hämostase und das Vermeiden von Komplikationen wie Entzündungen oder Fistelbildungen im Vordergrund. Durch Auswahl der richtigen Therapie und Beachtung der spezifischen Nebenwirkungen muß das Entstehen einer Schrumpfbhase vermieden werden.

Bei Entwicklung einer Schrumpfbhase mit diurner und nokturner Pollakisurie sowie Drang- und Streßinkontinenz ist therapeutisch die Normalisierung des Miktionsverhaltens und damit eine Aufhebung der sozialen Isolierung anzustreben. Eine drohende Cystektomie mit Urindeviation oder Blasenersatzplastik muß unbedingt verhindert werden.

Mit welcher Diagnostik werden die therapeutischen Ergebnisse gemessen?

Für die Therapiekontrolle bei chronischer hämorrhagischer Strahlencystitis stehen klinische Verlaufsbeobachtungen (Makrohämaturie, Blutbild) und cystoskopische Untersuchungen zur Verfügung. Bei der Behandlung der chronischen Strahlencystitis mit Inkontinenzsymptomatik sollten vom Patienten Miktionstagebücher mit Aufzeichnung von Miktionshäufigkeit, Miktionsvolumina, Harndrang und ungewolltem Urinabgang geführt werden. Zusätzlich stehen Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität

zur Verfügung. Durch urodynamische Untersuchungen lassen sich die Befundänderungen objektivieren.

Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?

Durch Laborparameter, Fotodokumentationen, Miktionsprotokolle und urodynamische Untersuchungen lassen sich Therapieerfolge exakt bestimmen. Die Einschätzung der Lebensqualität stützt sich auf subjektive Beurteilungen, welche naturgemäß von vielen Begleitumständen abhängig sind.

Behandlungsmethoden, Notwendigkeit der HBO und erreichbare Ziele

Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise) in welchem Stadium der chronischen Strahlencystitis mit der HBO zu erreichen?

Die Pathodynamik der Strahlencystitis kann mit konventionellen Therapiemaßnahmen weder beseitigt noch verlangsamt werden. Komplikationen, wie Blutungen, Fistelbildungen und Entzündungen, sind in Ermangelung eines kausalen Therapieansatzes nur unbefriedigend zu beherrschen.

Für die Heilung läßt sich folgerichtig die Forderung nach Beseitigung der Gewebshypoxie ableiten. Wie experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen bestätigen, schafft die Beseitigung der Gewebshypoxie die Voraussetzungen für eine Neovaskularisation (Venu). Durch HBO bei 2,4 bar werden die Sauerstoffwerte des bestrahlten Gewebes um das 7- bis 10-fache angehoben. Wesentlicher noch als die für die Reaktivie-

rung der Zellfunktionen verantwortlichen absoluten Werte über 30-40 mm/Hg ist der damit verbundene steilere Sauerstoffgradient als treibende Kraft normaler Wundheilung (Knighton). Die intermittierende Hypoxie und Hyperoxie unter Therapiebedingungen fördert Fibroblastenproliferation und Kollagenproduktion als Voraussetzung für die Angiogeneese (Pomeroy).

Nach 20tägigen HBO-Anwendungen über 90 Minuten bei 2,4 bar ist der bei normobarer Luftatmung gemessene Sauerstoffpartialdruck im Zentrum des strahlengeschädigten Gewebes von 20-30% auf 80-85% des unbestrahlten Gewebes angehoben. Er ist damit indirekter Hinweis auf die 8- bis 9-fach verbesserte Kapillardichte, zumal er sich bei Kontrollen nach bis zu 4 Jahren in unveränderter Höhe nachweisen und durch wei-

tere HBO-Behandlungen nicht steigern läßt (Marx).

Die HBO ist damit in der Lage, den dynamischen Krankheitsprozeß der Strahlencystitis in der subakuten, chronischen und späten klinischen Periode nach Radiatio anzuhalten und teilweise umzukehren.

Welche Methoden stehen zur Behandlung der chronischen Strahlencystitis grundsätzlich zur Verfügung?

Die übliche konservative Therapie zur Behandlung der chronischen hämorrhagischen Strahlencystitis sieht unterschiedliche Maßnahmen vor.

Mit oraler Gabe von Na-Pentosanpolysulfat soll die Urothelschutzschicht aus Glucosaminoglycanen nach 4 bis 7 Wochen wieder herzustellen sein (Parsons).

Die transurethrale Koagulation versagt bei diffusen Blutungen, verursacht zusätzliche Noxen und vermag Rezidive nicht zu verhindern (Noordzij).

Zur symptomatischen Hämostase der hämorrhagischen Cystitis stellten daher Roth und Rathert einen Stufenplan vor, der neben allgemeinen Maßnahmen, wie forcierte Diurese, externe Spülung und komplette Koagelevakuation, auf Stufe 1 die orale oder parenterale Gabe von Tranexamsäure, die Instillation von Tranexamsäure, die Blasenspülung mit 1%iger Silbernitratlösung, die Instillation von Alaunlösung und die Eisspülung vorsieht.

Auf Stufe 2 sind als Maßnahmen die Phenolinstillation, die Formalininstillation und die hydrostatische Ballondilatation aufgeführt.

Stufe 3 beinhaltet aggressive Therapien wie die selektive Gefäßembolisation, offene Gefäßligaturen und die supravescikale Harnableitung und Cystektomie.

Diese Therapieabstufung bei persistierender Makrohämaturie orientiert sich an der Patientenbelastung und Komplikationsträchtigkeit.

Tabelle 2: Symptomat. Therapie der hämorrhagischen Strahlencystitis (n. Roth & Rathert)

Allgemeine Maßnahmen		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Forcierte Diurese 2. Externe Spülung 3. Komplette Koagelevakuation 		
Symptomatische Maßnahmen		
Stufe I:	Stufe II:	Stufe III:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tranexamsäure oral/parenteral 2. Tranexamsäure Instillation 3. 1%ige Silbernitratspülung 4. Alauninstillation 5. Eisspülung 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Phenolinstillation 2. Formalininstillation 3. Hydrostatische Ballondilatation 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Selektive Gefäßembolisation 2. Offene Gefäßligaturen 3. Supravescikale Harnableitung 4. Cystektomie

Chronische Strahlencystitis

Ist angesichts der Behandlungsalternativen die HBO erforderlich, wenn ja warum?

Die intravesikalen Instillationstherapien sind teilweise aufwendig und mit schweren Komplikationen belastet.

- Bei Phenolinstillation wurde tierexperimentell gezeigt, daß es zu einer Zerstörung des Urothels, nicht jedoch der tieferen Muskelschicht kommt. Hypothetisch soll es nachfolgend zu einer geringeren Inzidenz von Fibrosen und kontrakten Blasen im Vergleich zu Formalin kommen (Susan). Erfahrungen an größeren Kollektiven fehlen jedoch.
- Vor Anwendung von Formalin sind ein vesikoureteraler Reflux oder eine Paravasation auszuschließen. Die Applikation hat in Allgemein- oder Regionalanästhesie zu erfolgen. Harnleiterfibrosen und ein Nierenversagen durch eine akute tubuläre Nekrose wurden beschrieben (Fair).
- Die Dauerspülung mit 1%igem Aluminium – Ammonium - Sulfat führte in zwei Fällen zu Ileusbildungen (Kennedy, Tschuschke). Neben seltenen lokalallergischen Reaktionen gegen Aluminiumsalze wurde in einem Fall über eine Enzephalo-

pathie als Folge einer Resorption berichtet (Wechsel).

- Die hydrostatische Tamponade durch eine intravesikale Ballondilatation kann heutzutage wegen Perforationsgefahr und Ausbildung einer Schrumpfbilase nicht mehr empfohlen werden (DeVries).
- Ultima ratio der chirurgischen Therapie ist die Ligatur beziehungsweise Embolisation der Arteriae iliacae internae, oder die supravesikale Harnableitung und Cystektomie, welche bei die meist morbidsten Patienten mit einem nicht zu vernachlässigenden Mortalitätsrisiko belastet ist.

Alle aufgeführten therapeutischen Verfahren wurden bislang nicht durch kontrollierte klinische Studien überprüft (DeVries). Sie lassen einen kausalen Therapieansatz vermissen. Dieser wird nur durch die HBO verwirklicht (Nakada). Wie experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen bestätigen, schafft die durch die HBO mögliche Beseitigung der Gewebshypoxie die Voraussetzungen für eine Neovaskularisation und somit für eine dauerhafte und positive Beeinflussung des dynamischen Krankheitsprozesses (Velu).

Spezifische Wirkmechanismen der HBO

Experimentelle Studien zum Nachweis der Wirksamkeit

Die zunächst im kiefer- und gesichtschirurgischen Bereich gesammelten positiven Erfahrungen mit der HBO zur Be-

handlung von Strahlenspätchäden konnten auf urologischem Gebiet erstmals 1985 von Weiss und Neville bestätigt werden. Drei Patientinnen mit therapieresistenter hämorrhagischer Strahlencystitis wurden mit einer Serie von 60

HBO-Behandlungen bei 2 bar über zwei Stunden behandelt und konnten dauerhaft geheilt werden. Mit cystoskopischen Aufnahmen wurde die eindrucksvolle Verbesserung der pathologischen urothelialen Mikrovaskulatur dokumentiert.

Nachfolgende Untersuchungen über 8 bis 9 Jahre zeigten, daß die mit HBO erreichte Heilung dauerhaft war und die Patienten symptomfrei blieben. Seitdem wurden in der Literatur 137 Fälle publiziert, bei denen die HBO-Behandlung einer therapieresistenten Strahlencystitis in 60 - 90 % erfolgreich war (Akiyama, Bevers, Hart, Kindwall, Lee, Nakada, Norkool, Shoenrock, Velu). Beispielhaft für diese adjunktive Behandlungsmethode sind folgende Anwendungsbeobachtungen:

Schoenrock und Cianci beschrieben 1986 den spontanen Verschuß einer vesicocutanen Fistel bei gleichzeitiger Heilung der ursächlichen hämorrhagischen Cystitis durch 19 HBO-Behandlungen. Während der Verlaufskontrollen über 6 Jahre blieb die Patientin symptomfrei. Kindwall behandelte 1988 eine 67jährige Patientin mit strahleninduzierter Schrumpfblase und konnte ihre miktionsfreien Perioden durch 30 HBO-Behandlungen bei 240 kPa von 30 Minuten auf 4 Stunden dauerhaft verlängern.

Weiss und Neville stellten 1989 den Fall einer 35-jährigen Patientin mit Streß- und Urgeinkontinenz infolge Strahlenblase vor. Anticholinergika und Sympatomimetika besserten aber beseitigten nicht die Inkontinenz. Nach 60 HBO-Behandlungen bei 2 bar stellte sich bei unveränderter medikamentöser Therapie eine komplette Harnkontinenz ein. Bei der Nachuntersuchung nach 16 Monaten

war die Patientin unverändert kontinent, obgleich cystoskopischer Befund und Blasenkapazität sich nur wenig geändert hatten.

Ebenso beispielhaft ist in gleicher Publikation der Fall eines 67jährigen Urologen, der nach kontrasexueller und Strahlentherapie eines fortgeschrittenen Prostatacarzinoms eine Strahlenenteritis entwickelte und deshalb mit HBO behandelt wurde. 7 Jahre später offenbarte sich eine Strahlencystitis mit akuter, massiver Makrohämaturie. Erneut wurden 60 hyperbarmedizinische Behandlungen durchgeführt. Nach der 17. Behandlung sistierte die Blutung und trat auch während des 6monatigen Follow up trotz uneingeschränkter sportlicher Aktivität nicht wieder auf.

Rijkmans und Bakker stellten 1989 erstmals eine Gruppe von 10 Patienten mit therapieresistenter hämorrhagischer Strahlencystitis vor, welche mit HBO bei 300 kPa behandelt wurden. Bei 5 Patienten sistierte die Hämaturie nach durchschnittlich 12 Behandlungen. Die übrigen 5 Patienten zeigten bei cystoskopischer Kontrolluntersuchung ein Blasen-tumorrezidiv, welches erst durch die erfolgreiche Strahlencystitisbehandlung demaskiert wurde.

Norkool und Mitarbeiter teilten 1993 nach Behandlung von 14 Patienten mit hämorrhagischer Strahlencystitis die Erfahrung mit, daß erforderliche Elektrokoagulationen nach HBO erfolgreicher durchzuführen seien.

Auf der ersten europäischen Konsensuskonferenz über Hyperbarmedizin am 19. - 21. September 1994 in Lille, Frankreich, faßte Bouachour die bisherigen Behandlungserfahrungen wie folgt zu-

sammen: "HBO scheint eine effektive und ökonomische Methode der Strahlencystitisbehandlung zu sein. Sie ist die einzige Therapie, die kausale Heilung verspricht und sollte vor chemischer Instillations- oder chirurgischer Behandlung in Betracht gezogen werden". Die Jury der ersten europäischen Konsensuskonferenz folgte dieser Einschätzung, indem sie für Weichteilradionekrosen die Typ I Empfehlung aussprach: "HBO ist nachdrücklich empfohlen bei der Weichteilradionekrose. Ausgenommen sind die radionekrotischen Läsionen des Intesti-

nums, wo die HBO nur als optional zu betrachten ist (Typ III Empfehlung)" (Perret).

Der Committee Report der UHMS von 1996 listet die Strahlencystitis unter den erprobten und anerkannten Indikationen auf. Als Therapieschema sind tägliche HBO-Behandlungen bei 200 bis 240 kPa über 90 bis 120 Minuten anzuwenden. Nach 60 HBO-Behandlungen wird wie bei allen Strahlenschäden eine Therapiekontrolle für notwendig gehalten (Camporesi).

Klinische Studien

Unseres Erachtens sind die folgenden Studien in Evidenzklasse IIc (zeitlicher oder räumliche Vergleiche mit bzw. ohne die zu untersuchende Intervention) einzuordnen:

Bevers, R.F.M., Bakker, D.J., Kurth, K.H.: Hyperbaric oxygen treatment for hemorrhagic radiation cystitis. Lancet 346 (1995), 803-305

Die Arbeitsgruppe um Bevers fassen in ihrer Arbeit zusammen, daß die hämorrhagische Strahlencystitis nur schwer zu behandeln ist. Konventionelle Therapien können zwar die Hämaturie mindern, greifen aber nicht in die Pathophysiologie der Strahlencystitis ein. Hingegen ist der Einsatz der HBO bei der Strahlencystitis in der Lage, sowohl die Hämaturie als auch die pathophysiologischen Veränderungen direkt zu beeinflussen. In ihrer Arbeit stellen sie die Ergebnisse einer prospektiven Studie dar, in der 40 Patienten mit einer biopisch gesicherten Strahlencystitis und Hämaturie über 90 Minuten bei 3 bar

während 20 Behandlungen mit 100%igem Sauerstoff therapiert wurden. Die Hämaturie sistierte vollständig oder erheblich bei 37 Patienten nach Beendigung der Therapie. Sie schließen mit der Aussage, daß HBO einen festen Platz in der Behandlung der Strahlencystitis verdient und nicht nur den schweren oder therapieresistenten Fällen vorbehalten werden sollte.

Hart, G.B., Strauss, M.B.: Die Hyperbare Sauerstofftherapie in der Versorgung von Bestrahlungsschäden. Reports des ersten Schweizer Symposium für Hyperbare Medizin, , Basel (Ch), 13.-14. Oktober 1986, p. 26

Die Autoren berichten über 15 Patienten, die wegen einer Bestrahlungscystitis mit hyperbarem Sauerstoff behandelt wurden. Symptomatisch waren eine erhöhte Miktionsfrequenz, Tenesmen und Hämaturie. Unter der Therapie mit HBO bei 200 kPa für 2 Stunden täglich über 28 Tage mit 2 mal wöchentlich erfolgreicher Instillation von DMSO konnten die

Symptome bei 11 Patienten erfolgreich behoben werden.

Lee, H.C., Liu, C.S., Chiao, C., Lin, S.N.: Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic radiation cystitis: A report of 40 cases. Proceedings of the International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine, 4. - 8. September 1996, Mailand, Italien, 85-87

Lee et al. berichten über insgesamt 40 Patienten, die aufgrund einer Strahlencystitis mit HBO behandelt wurden. Nur einer dieser Patienten sprach auf die Behandlung nicht an und mußte sich einer Harnableitung durch Ileum conduit unterziehen. Bei 33 Patienten (82,5%) trat eine vollständige und bei weiteren 3 Patienten (7,5%) eine erhebliche Besserung der Hämorrhagie ein.

3 Patienten (7,5%), bei denen keine Hämorrhagie bestand, zeigten unter der HBO eine erhebliche Verbesserung der cystitischen Beschwerden. Bei einem Patienten konnte ein Anstieg des maximalen und mittleren Flows und eine Verkürzung der Miktionszeit urodynamisch verifiziert werden. Bei den zwei weiteren Patienten reduzierte sich die Miktionsfrequenz. Zusammenfassend wird die HBO als wirksame und sichere Behandlung der hämorrhagischen Strahlencystitis angesehen.

Nakada, T., Yamaguchi, T., Sasagawa, I., Kubota, Y., Suzuki, H., Izumiya, K.: Successful hyperbaric oxygenation for radiation cystitis due to excessive irradiation of uterus cancer. Eur Urol (1992) 22, 294-297

Nakada et. al. berichten über 6 Frauen, die aufgrund einer Strahlencystitis nach vorangegangener Bestrahlung des Beckens wegen eines Uteruskarzinoms mit HBO behandelt wurden. Mit Ausnahme

von einer Patientin kam es bei allen Frauen zu einer Besserung der Beschwerden und des cystoskopischen Befundes. Nebenwirkungen traten nicht auf. Während des follow-up über 1 Jahr kam es in keinem Fall zur erneuten Strahlencystitis. Daraus folgern die Autoren, daß die Hyperbare Sauerstofftherapie einen positiven Effekt auf die Strahlencystitis ausübt und in der Behandlung der Strahlencystitis eingesetzt werden sollte.

Norkool D.M., Hampton N.B., Gibbons, R.P., Weisman R.M.: Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. J Urol 150 (1993), 332-334

Die Arbeitsgruppe um Norkool hat 14 Patienten mit einer cystoskopisch und bioptisch gesicherten hämorrhagischen Strahlencystitis, die therapieresistent auf alle anderen Behandlungsmethoden waren, keinen bakteriellen Infekt und keinen Rezidivtumor hatten, mit Hyperbarem Sauerstoff behandelt. Während des follow-up über 10 bis 42 Monate hatten 8 Patienten (57%) eine vollständige Remission und weitere 2 Patienten (14%) eine erhebliche Besserung der Symptomatik. Somit fand sich bei 10 Patienten (71%) ein positives Ergebnis der Hyperbaren Sauerstoffbehandlung. Von den 4 Patienten (29%) mit einem negativen Behandlungsergebnis konnte bei 3 Patienten nach der Therapie ein Rezidivtumor, der vor Behandlung cystoskopisch nicht nachweisbar war, diagnostiziert werden. Ein Patient mußte die Behandlung aufgrund einer Erkrankung abbrechen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß die Hyperbare Sauerstofftherapie bei einer Strahlencystitis eine effektive Behandlungsmethode auch nach Versagen der Initialtherapie darstellt.

Rijkmans B.G., Bakker, D.J., Dabhoiwala N.F., Kurth, K.H.: Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. Eur Urol (1989) 16, 354-356

Rijkmans et al. beschreiben in ihrer Arbeit die Ergebnisse der Hyperbaren Sauerstofftherapie bei 10 Patienten mit einer Strahlencystitis. Bei allen Patienten bestand eine für konventionelle Therapie resistente Makrohämaturie. Vorgegangen war die Radiation mit 60 Gy bei 8 Patienten wegen eines Blasenkarzinoms und bei 2 Patienten wegen eines Prostatakarzinoms. Die Hyperbare Sauerstofftherapie wurde über 20 Behandlungen mit 100%iger Sauerstoffgabe über 90 Minuten bei 300 kPa durchgeführt. Bei 6 Patienten sistierte die Makrohämaturie vollständig, bei den restlichen Patienten kam es zu einer erheblichen Besserung. Bei diesen 4 Patienten konnte nach der HBO ein Tumorrezidiv beziehungsweise eine Tumorpersistenz als Blutungsursache nachgewiesen werden.

Velu, S.S., Myers R.A.M.: Hyperbaric oxygen treatment for radiation induced hemorrhagic cystitis. Undersea Biomed Res (1992) 19, 85

Velu et al. berichten über 4 Patienten, die wegen einer Strahlencystitis mit persistierender Hämaturie mit HBO behandelt wurden. Das Behandlungsschema beinhaltete bei 200 kPa die Atmung von Sauerstoff über 90 Minuten, anfänglich zweimal täglich, später reduziert auf täglich einmalige Behandlung. Alle Patienten zeigten schon nach 10 Behandlungen eine erhebliche Besserung der Symptomatik. 2 Patienten erhielten 60 Anwendungen, ein Patient erhielt 35 Anwendungen und bei dem vierten Patienten mußte wegen einer Begleiterkrankung die Behandlung nach 28 Expositionen abgebrochen werden. Im follow-up

fand sich bei 3 der 4 Patienten cystoskopisch ein unauffälliger Befund. Zusammenfassend hält Velu die HBO für effektiver als andere Behandlungen bei der Strahlencystitis. Dies begründet er unter anderem damit, daß die Neovaskularisation den Hauptfaktor der Wundheilung darstellt, der zu einer Verminderung der Symptome der Strahlencystitis führt.

Weiss J.P., Neville E.C.: Treatment of radiation-induced cystitis with hyperbaric oxygen: J Urol (1985) 134, 352-354

&

Weiss J.P., Neville E.C.: Hyperbaric oxygen: primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis: J Urol (1989) 142, 43-45

&

Weiss, J.P., Mattei, D.M., Neville, E.C., Hanno, P.M.: Primary Treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-years experience, J Urol (1994) 151, 1514-1517

Weiss et al. berichten über ihre 10 Jahres Erfahrung mit 13 Patienten, die aufgrund einer therapieresistenten Strahlencystitis erfolgreich mit HBO - 2 Stunden 100% Sauerstoffatmung bei 200 kPa, 60 Behandlungen - behandelt wurden. In 12 von 13 Fällen trat eine vollständige Remission auf. In die Studie wurden nur dann Patienten aufgenommen, wenn die strahlenbedingte Hämaturie eine Klinikaufnahme mit (in den meisten Fällen) Transfusionsbehandlung und/oder Blaseninstillationen oder Koagulation erforderte.

Unseres Erachtens sind die folgenden Quellen in Evidenzklasse III (Meinung

anerkannter Autoritäten aufgrund von klinischer Erfahrung, Berichte von Expertenkomitees) einzuordnen:

Akiyama, A., Ohkubo, Y., Taskashima, R., Furugen, N., Tochimoto, M., Tsuchiya, A: Hyperbaric Oxygen Therapy in the successful treatment of two cases of radiation-induced hemorrhagic cystitis, Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi (1994) , 85, 1269 - 1272

Die Autoren betrachten die HBO als Erstbehandlung der strahlenbedingten hämorrhagischen Cystitis. Bei den zwei von ihnen therapierten Patienten, die eine Therapieresistenz auf die üblichen Behandlungsmethoden zeigten, kam es zur vollständigen Remission der Hämaturie.

Bouachour, G.: Pathophysiologic bases for the use of hyperbaric oxygen in soft tissue radionecrosis. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille (F), 19.-21.September 1994, 196-203

Bouachour faßt zusammen, daß HBO bei der Strahlencystitis eine effiziente und ökonomische Behandlungsform darstellt. HBO ist die einzige Therapie, welche die Heilung unterstützt und auch vor Instillationsbehandlung oder Operation angewandt werden sollte.

Camporesi, E. (Ed.): Hyperbaric Oxygen Therapy, A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Kensington, MD, USA, 1996, 42

Die Strahlencystitis wird im COMMITTEE REPORT unter Punkt 10 der anerkannten Indikationen aufgeführt. Eine Therapiekontrolle ist spätestens nach 60 Behandlungen indiziert. Die Behandlungen sollen täglich bei einem Druck zwischen 200 und 240 kPa über 90 bis 120

Minuten mit Hyperbarer Sauerstoffatmung erfolgen.

Kindwall, E.P.,MD: Hyperbaric oxygen treatment of radiation cystitis. Clin Plast Surg 3 (1993) 20: 589-592

Kindwall stellt zwei eigene erfolgreich behandelte Patienten vor und faßt in seiner Arbeit zusammen: HBO scheint die einzige Behandlungsform zu sein, welche die durch die Bestrahlung veränderte ursprüngliche Gefäßarchitektur wiederherstellen kann. In allen bisher veröffentlichten Berichten und in allen Fällen, die durch persönliche Mitteilung bekannt sind, ist es in keinem Fall zu einer Verschlechterung durch die HBO gekommen.

Perret, C. (Ed.): 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine- Recommendations of the jury, Lille (F), 19.-21.September 1994

Die Jury stellt fest, daß die HBO bei der Weichteilradionekrose "strongly recommended" (type 1 recommendation) ist, mit Ausnahme der Radionekrose des Intestinums, bei der die HBO aufgrund der noch unzureichenden Datendichte noch als "optional" (type 3 recommendation) eingestuft wird.

Shoenrock, G.J., Cianci P.: Treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. Urology 3 (1986) 27, 271-272

Schoenrock und Cianci stellten eine Patientin vor, die 11 Jahre nach externer Radiatio des Beckens mit 61,5 Gy wegen einer Strahlencystitis mit einer Blasen-tamponade zur Behandlung kam. Im weiteren Verlauf entwickelte sich nach operativer Behandlung einer Blasenruptur bei persistierender Blutung eine große vesicocutane Fistel. Wegen der Therapieresistenz gegenüber den konventionellen Behandlungsmethoden erhielt die

Patientin HBO bei 200 kPa über 105 Minuten in insgesamt 19 Behandlungen. Darunter heilte die Fistel und die Makrohämaturie sistierte. Während einer 18-monatigen Verlaufskontrolle blieb die Patientin symptomfrei. Die Autoren folgerten, daß die gleichen Gründe für den erfolgreichen HBO-Einsatz bei Weichteilstrahlennekrosen an Kopf, Hals, Bauch und Vulva auch für den

Verschluß der vesicocutanen Fistel verantwortlich seien.

Vasseur M. Indikationen zur Sauerstofftherapie unter hyperbaren Bedingungen (HBO). MDK Baden-Württemberg, Freiburg, Juli 1996

In dieser Empfehlung des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung wird als HBO-Indikation genannt: "Radio- nekrosen".

Praktischer Einsatz der HBO

Ist die HBO alternativ oder additiv anzuwenden?

Bei Blasenblutungen sollte die HBO additiv eingesetzt werden, wenn Maßnahmen der konventionellen Therapie- stufe 1 nach ROTH und RATHERT erfolglos sind (Roth). Sobald die Blutungen sistieren, stellt die Komplettierung des HBO-Protokolls die einzige therapeutische Maßnahme dar.

Auch bei therapieresistenten dysurischen Beschwerden kommt die HBO zunächst additiv zur medikamentösen Therapie zum Einsatz, bis diese in Abhängigkeit von der Besserung des Krankheitsbildes schrittweise reduziert oder beendet werden kann.

Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?

Bei der Behandlung der hämorrhagischen Strahlencystitis können Maßnahmen wie Phenolinstillation, Formalininstillation, hydrostatische Ballondilatation, selektive Gefäßembolisation, offene Gefäßligaturen, supravasikale Harnableitung und Cystektomie (DeVries, Fair,

Kennedy, Susan, Tschuschke) durch den frühzeitigen Einsatz der HBO verhindert werden.

Je nach Besserung des Beschwerdebildes lassen sich Dauermedikationen reduzieren oder absetzen.

Welches Therapieschema muß in welchem Stadium der chronischen Strahlencystitis eingehalten werden?

Die Behandlung erfolgt nach dem Therapieschema TS 240-90 (Problemwundenschema) mit täglicher 90-minütiger 100%iger Sauerstoffatmung bei 240 kPa (2,4 bar). Die Anzahl der erforderlichen Behandlungen mit hyperbarem Sauerstoff (HBO) ist abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf. HBO-Anwendungen werden über maximal 60 Tage durchgeführt (GTÜM, Parsons, VDD).

Ist die Behandlung der chronischen Strahlencystitis mittels HBO stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen?

Eine stationäre Behandlung ist lediglich bei massiver Hämaturie erforderlich. Bei

leichtgradiger Blutung wie auch bei schweren Miktionsbeschwerden mit hochgradiger Urge-Inkontinenz ist in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des

Patienten eine ambulante HBO mit begleitender ambulanter urologischer Betreuung problemlos möglich (Akiyama, Nakada).

Wirtschaftlichkeit

Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der HBO ggf. in Abhängigkeit von der Ausstattung und Auslastung der Druckkammer?

Die Kosten betragen bei sitzenden Patienten im Routinebetrieb pro Anwendung zur Zeit ca. DM 400,-. Somit würde ein Therapieprotokoll Kosten zwischen DM 8000,- (20 Behandlungen) und DM 24.000,- (60 Behandlungen) verursachen. Bei Notfallmedizinischen Kammerfahrten oder Einzel-Behandlungen liegender Patienten sind Kosten in Höhe von DM 1.500,- zu erwarten.

*Wie hoch sind die Kosten der HBO im Vergleich zu etablierten Methoden?
und*

Welche Kosten können durch den alternativen Einsatz der HBO vermieden werden?

Über die durchschnittlichen Kosten etablierter Methoden existieren keine Statistiken. Je nach Länge und Häufigkeit stationärer Behandlungen, Rehabilitationsmaßnahmen, Notwendigkeit kontinuierlicher ambulanter Betreuung, lebenslanger Medikamenteneinnahme oder Abhängigkeit von Hilfsmitteln, sowie Arbeitsunfähigkeit und Berentung sind die Kosten unterschiedlich hoch und nicht zu begrenzen.

Vordergründig verursacht die additive HBO zusätzliche Kosten. Im Unterschied

zu symptomatischen Maßnahmen werden diese jedoch für eine kurative Therapie ausgegeben. Damit besteht erstmals eine Möglichkeit, Folgekosten zu reduzieren und zu begrenzen.

Norkol und Mitarbeiter nehmen zu dieser Frage wie folgt Stellung: "Die durchschnittlichen Kosten pro Patient in unserer Studie von 10.000 bis 15.000 \$ U.S. schneiden günstig ab im Vergleich mit den Kosten multipler konservativer Behandlungen von Symptomen. Diese konservativen Behandlungen haben die Beherrschung der Blutung zum Ziel, doch oftmals resultieren Patienten mit Blasenkontraktur, imperativem Harnrang, Pollakisurie und Inkontinenz. Insgesamt scheint die HBO ein wirksames und wirtschaftliches Verfahren bei der Behandlung der strahleninduzierten Cystitis zu sein und sie ist die einzige Therapie, die nachgewiesenermaßen die Heilung dieses Zustandes fördert. Ein frühzeitiger Einsatz der HBO sollte erwogen werden vor wiederholten Instillationen von Chemikalien, die an der Blase Fibrose, Kontraktur und Funktionsstörungen bewirken."

Durch teilweise oder vollständige Verlegung der HBO in den außerstationären Bereich lassen sich die Behandlungskosten weiter senken (Lee).

Literatur

1. Akiyama, A., Ohkubo, Y., Taskashima, R., Furugen, N., Tochimoto, M., Tsuchiya, A.: Hyperbaric Oxygen Therapy in the successful treatment of two cases of radiation-induced hemorrhagic cystitis, *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* (1994), 85, 1269 - 1272
2. Bevers, R. F. M., Bakker, D. J., Kurth, K. H.: Hyperbaric oxygen treatment for hemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 346 (1995), 803-305
3. Bouachour, G.: Pathophysiologic bases for the use of hyperbaric oxygen in soft tissue radionecrosis. 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille (F), 19.-21. September 1994, 196-203
4. Camporesi, E. (Ed.): Hyperbaric Oxygen Therapy, A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Kensington, MD, USA, 1996, 42
5. Dean, R., Lytton B.: Urologic complications of pelvic irradiation, *J.Urology*, 1978, 119: 64-67
6. DeVries, C. R., Freiha, F. S.: Hemorrhagic Cystitis: A review, *J. Urol*, 1990, 143: 1
7. Fair, W. R.: Formalin in the treatment of massive bladder haemorrhage: techniques, results and complications. *Urology*, 1974, 3: 573
8. Hart, G. B., Strauss, M.B.: Die Hyperbare Sauerstofftherapie in der Versorgung von Bestrahlungsschäden. Reports des ersten Schweizer Symposium für Hyperbare Medizin, Basel (Ch), 13.-14. Oktober 1986, p. 26
9. Kennedy, C., Snell, M. E., Witherow, R. O.: Use of alum in control intractable vesical haemorrhage. *Brit. J. Urol.*, 1984, 56: 673
10. Kindwall, E. P.: Hyperbaric oxygen treatment of radiation cystitis. *Clin Plast Surg* 3 (1993) 20: 589-592
11. Knighton, D. R., Hunt, T. K., Shenestuhl, H. et al.: Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages, *Science* 1983, 221, 1283-1289
12. Knighton, D. R., Silver, I. A., Hunt, T. K.: Regulation of wound healing angiogenesis: effect of oxygen and inspired oxygen concentrations, *Surgery*, 1981, 90, 262-270
13. Lee, H. C., Liu, C. S., Chiao, C., Lin, S. N.: Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic radiation cystitis: A report of 40 cases. Proceedings of the International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine, 4. - 8. September 1996, Mailand, Italien, 85-87
14. Marx, R. E., Johnson, R. P.: Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987, 64: 379-390
15. Marx, R. E., Johnson, R. P.: Problem Wounds in oral and maxillofacial surgery: The role of hyperbaric oxygen. In Davis JC, Hunt TK (eds): Problem wounds, The role of oxygen. New York, Elsevier Science Publishing, 1988: pp 65-123
16. Nakada, T., Yamaguchi, T., Sasagawa, I., Kubota, Y., Suzuki, H., Izumiya, K.: Successful hyperbaric oxygenation for radiation cystitis due to excessive irradiation of uterus cancer. *Eur Urol* (1992) 22, 294-297
17. Nakada, T.: Hyperbaric oxygenation for experimental bladder tumor: I.: Tissue oxygen tension of the rabbit bladder during hyperbaric oxygenation., *Eur Urol*, 1988, 14: 145-149
18. Noordzij, J. W., Dabhoiwala, N. F.: Hemorrhagic Radiation Cystitis, *Int. Urogynecol* 3 (1994), 4, 160 - 167

19. Norkool, D. M., Hampton, N. B., Gibbons, R. P., Weisman, R. M.: Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 150 (1993), 332-334
20. Parsons, C. L.: Successful management of radiation cystitis with sodium pentosanpolysulfate, *J Urol* (1986) 136, 813 – 814
21. Parsons, J. T., Million, R. R.: Bladder, In: Principles and practice of radiation oncology. C. A. Perez and L. W. Brady (Eds.), Philadelphia: J. B. Lippincott Co., 1992, chapt. 49, 1052
22. Perret, C. (Ed.): 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine- Recommendations of the jury, Lille (F), 19.-21.September 1994
23. Peusch-Dreyer, D., Dreyer, K. H.: HBO-Therapie bei Strahlencystitis. In: Handbuch für Tauch- und Hyperbarmedizin. Hrsg: M. Almeling, F. Böhm, W. Welslau, Ecomed (1998): IV –3.5.2, 1-12
24. Pomeroy, B. D., Keim, L. W., Taylor, R. J.: Preoperative Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation induced Injuries. *J Urol* (1998) 159, 1630-1632
25. Rijkmans, B. G., Bakker, D. J., Dabhoiwala, N. F., Kurth, K. H.: Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Eur Urol* (1989) 16, 354-356
26. Roth, S., Rathert, P.: Symptomatische Hämostase der hämorrhagischen Zystitis. In: Therapie urologischer Erkrankungen, R. Hautmann, (Ed.), F. Enke Verlag Stuttgart, 1992, 4 98-101
27. Seppelt, U., Buhl K.: Radiogene Zystitis, *Fortschritte der Medizin* 3 (1978), 136-138
28. Shiels, R. A., Nissenbaum, M. M., Mark, S. R., Browde, S.: Late radiation cystitis after treatment for carcinoma of the bladder. *S. Afr. Med. J.* , 1986, 70: 727
29. Shoerock, G. J., Cianci P.: Treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Urology* 3 (1986) 27, 271-272
30. Susan, L. P., Marsh, R. J.: Phenolization of bladder in treatment of massive intractable hematuria. *Urology*, 1975, 5 : 119
31. Tschuschke, C.: Radiogene Zystitis. In: "Urologische Therapie". Hrsg.: Hertle & Pohl, Urban & Schwarzenberg (1993): 230 – 231
32. Vasseur M.: Indikationen zur Sauerstofftherapie unter hyperbaren Bedingungen (HBO). MDK Baden-Württemberg, Freiburg, Juli 1996
33. Velu, S. S., Myers, R. A. M.: Hyperbaric oxygen treatment for radiation induced hemorrhagic cystitis. *Undersea Biomed Res* (1992) 199, 85
34. Wechsel, H. W., Kollwitz, A. A.: Die intravesikale Alauninstillation zur symptomatischen Therapie der Hämaturie. *Urologe B*, 1989, 29: 156
35. Weiss, J. P., Neville, E. C.: Hyperbaric oxygen: primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis: *J Urol* (1989) 142, 43-45
36. Weiss, J. P., Neville, E. C.: Treatment of radiation-induced cystitis with hyperbaric oxygen: *J Urol* (1985) 134, 352-354
37. Weiss, J. P., Mattei, D. M., Neville, E. C., Hanno, P. M.: Primary Treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-years experience, *J Urol* (1994) 151, 1514-1517
38. Weiss, M. A., Mills S. E.: Atlas of genitourinary tract disorders. Gower Medical, Publishing, 1989, 10.15-10.20

39. Wingo, P. A., Ries, L. A. G., Rosenberg, K. M., Miller, D. S., Edwards, B. K.: Cancer incidence and mortality 1973-1995. A report card for the U.S. Cancer, Volume 82, Number 6, 1998, 1197-1207