

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Marek Zygmunt)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Blasenfunktionsstörungen in der Gynäkologischen Onkologie

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2024

vorgelegt von:
Jenny Heike Lewerentz
geb. am: 26.02.1995
in: Frankfurt (Oder)

Dekan:

Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter/in:

Frau Prof. Dr. med. Dominique Könsgen-Mustea

2. Gutachter/in:

Herr Prof. Dr. med. Peter Oppelt

Ort, Raum:

Greifwald, Haus F, Raum N0.03

Tag der Disputation:

15.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsregister.....	8
1. Einleitung.....	10
1.1. Fragestellung der Arbeit.....	10
2. Grundlagen.....	12
2.1. Anatomie.....	12
2.1.1. Aufbau des unteren Harntraktes.....	12
2.1.2. Aufbau des Beckenbodens.....	13
2.2. Blasenfunktionsstörungen.....	15
2.2.1. Definition.....	15
2.2.2. Epidemiologie.....	15
2.2.3. Ätiologie und Risikofaktoren.....	16
2.2.4. Formen der Blasenfunktionsstörungen.....	16
2.2.4.1. Overactive Bladder Syndrom.....	16
2.2.4.2. Belastungsharninkontinenz.....	17
2.2.4.3. Mischharninkontinenz.....	17
2.2.4.4. Blasenentleerungsstörung.....	18
2.2.5. Therapie der Blasenfunktionsstörungen.....	18
2.2.5.1. Therapie der überaktiven Blase.....	18
2.2.5.2. Therapie bei Belastungsharninkontinenz.....	20
2.2.5.3. Therapie der Mischharninkontinenz.....	22
2.2.5.4. Therapie der Blasenentleerungsstörungen.....	23
2.3. Gynäkologische und senologische Onkologie.....	23
2.3.1. Mammakarzinom.....	24
2.3.2. Ovarialkarzinom.....	24
2.3.3. Endometriumkarzinom und Uterussarkome.....	25
2.3.4. Zervixkarzinom.....	26
2.3.5. Vulva- und Vaginakarzinom.....	26
2.4. Urogynäkologische Nebenwirkungen der Tumorthherapie.....	27
2.4.1. Urogynäkologische Nebenwirkungen der operativen Therapie.....	28
2.4.1.1. Hysterektomie.....	28

2.4.1.2. Pelvine Lymphonodektomie	29
2.4.1.3. Partielle Urethraektomie beim Vulvakarzinom	29
2.4.1.4. Pelvine Exenteration	29
2.4.2. Urogynäkologische Nebenwirkungen der Radiotherapie.....	29
2.4.3. Urogynäkologische Nebenwirkungen der Chemotherapie	30
2.4.4. Urogynäkologische Nebenwirkungen der Endokrinen und Antikörpertherapie.....	31
2.4.4.1. Nebenwirkungen der Endokrinen Therapie:.....	31
2.4.4.2. Nebenwirkungen der Therapie mit monoklonalen Antikörpern	31
3. Methodik und Arbeitsdesign	34
4. Ergebnisse	36
4.1. Gesamtheit der Patientinnen	36
4.1.1. Risikofaktoren.....	36
4.1.2. Anatomisches Korrelat	39
4.1.3. Blasenfunktionsstörungsformen	41
4.1.4. Verteilung der Malignomentitäten im Gesamtkollektiv	41
4.1.5. Zeitdifferenz der Entstehung der Blasenfunktionsstörung.....	42
4.1.6. Therapieoptionen.....	43
4.2. Vergleich der betrachteten Gruppen.....	45
4.2.1. Vergleich der allgemeinen Risikofaktoren	45
4.2.2. Vergleich der Blasenfunktionsstörungsformen.....	49
4.2.3. Vergleich der Malignomentitäten	49
4.2.4. Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen je nach Zeitintervall	50
4.2.5. Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen je nach Alter bei Diagnosestellung des Malignoms.....	50
4.3. Blasenfunktionsstörungsverteilung je nach Malignom	52
4.4. Verteilung der Blasenfunktionsstörungen entsprechend der onkologischen Therapie.....	55
4.4.1. Operative Therapie	55
4.4.2. Chemotherapie.....	59
4.4.2.1. Taxanhaltige Chemotherapie.....	61
4.4.2.2. Platinhaltige Chemotherapie	61
4.4.2.3. Anthrazyklinhaltige Chemotherapie	62
4.4.3. Radiatio.....	63
4.4.4. Endokrine Therapie	63
4.4.4.1. Adnexektomie	64
4.4.4.2. Medikamentöse antihormonelle Therapie	64

4.4.5. Antikörper-Therapie	68
4.4.5.1. Bevacizumab	68
4.4.5.2. Trastuzumab.....	68
4.5. Therapieoptionen der Blasenfunktionsstörung und deren Prognose	68
4.5.1. Prognose der beiden Gruppen	72
4.5.2. Prognose nach Hysterektomie	73
4.5.3. Prognose nach Chemotherapie.....	74
4.5.4. Prognose nach Strahlentherapie.....	74
4.5.5. Prognose nach antihormoneller Therapie	75
5. Diskussion.....	78
5.1. Methodendiskussion.....	78
5.2. Ergebnisdiskussion.....	79
5.2.1. Altersverteilung.....	80
5.2.2. Patientinnenmerkmale.....	80
5.2.3. Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen.....	81
5.2.4. Verteilung der Malignomentitäten	81
5.2.4.1. Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen beim Mammakarzinom	82
5.2.4.2. Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen beim Ovarialkarzinom	82
5.2.4.3 Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen beim Zervixkarzinom.....	83
5.2.4.4. Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen bei Uterusmalignomen	83
5.2.4.5. Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen beim Vulva- und Vaginakarzinom	84
5.2.5. Auswirkungen der onkologischen Therapie.....	84
5.2.5.1. Operative Therapie mittels Hysterektomie	84
5.2.5.2. Chemotherapie	86
5.2.5.3. Strahlentherapie	88
5.2.5.4. Antihormonelle Therapie	89
5.2.6. Therapieformen der Blasenfunktionsstörungen und deren Prognose.....	90
6. Zusammenfassung.....	94
7. Anhang.....	97
8. Referenzen	104
9. Eidesstaatliche Erklärung.....	112

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Innenstruktur und Wandaufbau von Harnblase und Harnröhre	16
Abbildung 2: Muskulatur des Beckenbodens nach Entfernung der Schließmuskeln.....	17
Abbildung 3: Alter zum Analysezeitpunkt des Gesamtkollektives	39
Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose der Blasenfunktionsstörung des Gesamtkollektivs	40
Abbildung 5: Alter bei Tumordiagnose des Gesamtkollektivs	40
Abbildung 6: BMI-Verteilung im Gesamtkollektiv.....	41
Abbildung 7: Grad des Deszensus uteri der 25 nicht hysterektomierten Frauen	42
Abbildung 8: Grad des Deszensus vaginae im Gesamtkollektiv von 43 Frauen.....	43
Abbildung 9: Beurteilung der Beckenbodenmuskulatur mittels modifizierter Oxford-Skala im Gesamtkollektiv von 43 Frauen.....	43
Abbildung 10: Verteilung der Blasenfunktionsstörungen im Gesamtkollektiv von 43 Frauen	44
Abbildung 11: Scatterplot in Bezug auf die Zeitdifferenz zur Entwicklung der Blasenfunktionsstörungsformen in Tagen entsprechend des Alters des Gesamtkollektivs	45
Abbildung 12: Vergleich des Alters zum Analysezeitpunkt	48
Abbildung 13: Vergleich des Alters bei Diagnosestellung der BFS.....	49
Abbildung 14: Vergleich des Alters bei Malignomdiagnose.....	50
Abbildung 15: Vergleich der Anzahl vaginaler Geburten	51
Abbildung 16: Vergleich des BMI	51
Abbildung 17: Verteilung Blasenfunktionsstörungsformen Gruppe 1.....	52
Abbildung 18: Verteilung Blasenfunktionsstörungsformen Gruppe 2.....	52
Abbildung 19: Verteilung der Malignomentitäten Gruppe 1.....	52
Abbildung 20: Verteilung der Malignomentitäten Gruppe 2.....	52
Abbildung 21: Pairplot der Zeitdifferenzen entsprechend des Alters bei Malignomdiagnose aller Patientinnen	54
Abbildung 22: Zeitliche Trends entsprechend der Blasenfunktionsstörungsformen des Gesamtkollektivs	55
Abbildung 23: Fallzahl der Hysterektomieformen der 21 gynäkologischen Malignompatientinnen ...	58
Abbildung 24: Beurteilung der Beckenbodenmuskulatur je nach Hysterektomieform mittels modifizierter Oxford-Skala der 21 gynäkologischen Malignompatientinnen	59
Abbildung 25: Verteilung der Blasenfunktionsstörungen nach einfacher Hysterektomie bei 11 Patientinnen	60
Abbildung 26: Verteilung der Blasenfunktionsstörungen nach radikaler Hysterektomie bei 7 Patientinnen	60
Abbildung 27: Zeitliche Entstehung einer Blasenfunktionsstörung je nach Hysterektomieform.....	61
Abbildung 28: Beurteilung der Beckenbodenmuskulatur in Bezug auf eine Chemotherapie	63
Abbildung 29: Blasenfunktionsstörungen der 6 urogenital bestrahlten Patientinnen	66
Abbildung 30: Altersverteilung und Zeitdifferenz bis zum Auftreten der BFS bei 15 Frauen mit medikamentöser endokriner Therapie	68
Abbildung 31: Grad des Deszensus uteri bei 14 Frauen mit antihormoneller Therapie und 8 Frauen ohne antihormonelle Therapie	69
Abbildung 32: Grad des Deszensus vaginae bei 14 Frauen mit antihormoneller Therapie und 8 Frauen ohne antihormonelle Therapie	70

Abbildung 33: Beurteilung der Beckenbodenfunktion nach Oxford bei 14 Frauen mit antihormoneller Therapie und 8 Frauen ohne antihormonelle Therapie.....	70
Abbildung 34: Prognose Gruppe 1	75
Abbildung 35: Prognose Gruppe 2	75
Abbildung 36: Vergleich der Prognose in Bezug auf eine Hysterektomie.....	76
Abbildung 37: Prognose nach radikaler Hysterektomie.....	77
Abbildung 38: Prognose nach einfacher Hysterektomie.....	77
Abbildung 39: Vergleich der Prognose in Bezug auf Chemotherapie	77
Abbildung 40: Vergleich der Prognose in Bezug auf antihormonelle Therapie	79
Abbildung 41: Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach Piver	100

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der medikamentösen Therapie der überaktiven Blase	19
Tabelle 2: Übersicht der konservativen Therapieoptionen bei Mischharninkontinenz.....	22
Tabelle 3: Anzahl der vaginalen Geburten des Gesamtkollektivs	38
Tabelle 4: Verteilung Malignomentitäten Gesamtkollektiv	42
Tabelle 5: Therapieoptionen der BFS im Gesamtkollektiv	43
Tabelle 6: Operationsverfahren im Gesamtkollektiv	44
Tabelle 7:Kreuztabelle Blasenfunktionsstörungsform entsprechend der Zeitintervalle	50
Tabelle 8: Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen entsprechend der Malignomentität	53
Tabelle 9: Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen entsprechend der Malignomentität der Gruppe 1.....	53
Tabelle 10: Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen entsprechen der Malignomentität der Gruppe 2.....	54
Tabelle 11: Blasenfunktionsstörungen nach Chemotherapie entsprechend der zeitlichen Intervalle.	59
Tabelle 12: Beurteilung der Beckenbodenmuskulatur nach Chemotherapie nach zeitlicher Eingruppierung	60
Tabelle 13: Taxanhaltige Chemotherapie Gruppe1	61
Tabelle 14: Taxanhaltige Chemotherapie Gruppe 2.....	61
Tabelle 15: Platinhaltige Chemotherapie Gruppe 1.....	62
Tabelle 16: Platinhaltige Chemotherapie Gruppe 2.....	62
Tabelle 17: Anthrazyklinhaltige Chemotherapie Gruppe 1.....	62
Tabelle 18: Anthrazyklinhaltige Chemotherapie Gruppe 2.....	62
Tabelle 19: Kreuztabelle BFS unter medikamentöser endokriner Therapie	65
Tabelle 20: Prognose nach Therapieoptionen Gruppe 1	69
Tabelle 21: Prognose nach Therapieoptionen Gruppe 2	70
Tabelle 22: Prognose entsprechend des OP-Verfahrens Gruppe 1.....	71
Tabelle 23: Prognose nach radikaler Hysterektomie	74
Tabelle 24: Prognose nach einfacher Hysterektomie	74
Tabelle 25: Prognose nach genitaler Radiatio.....	75
Tabelle 26: Einteilung der Beckenbodenmuskulatur an Hand der modifizierten Oxford-Skala	97
Tabelle 27: T-Test für unabhängige Stichprobe in Bezug auf Alter bei Diagnosestellung der BFS	98
Tabelle 28: T-Test für unabhängige Stichproben in Bezug auf die Anzahl vaginaler Geburten.....	98
Tabelle 29: T-Test für unabhängige Stichproben in Bezug auf die Prognose nach antihormoneller Therapie.....	98
Tabelle 30: T-Test für unabhängige Stichproben in Bezug auf die Prognose nach antihormoneller Therapie aller nicht hysterektomierten Patientinnen.....	98

Abkürzungsregister

AI	Aromataseinhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BES	Blasenentleerungsstörung
BFS	Blasenfunktionsstörungen
BMI	Body-Mass-Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EMDA	Electromotive Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HI	Harninkontinenz
HE	Hysterektomie
ICS	Internationale Kontinenzgesellschaft
IUGA	Internationale Urogynäkologische Assoziation
LUTD	Lower urinary tract dysfunction
LUTS	Lower urinary tract symptoms
MHI	Mischharninkontinenz
OAB	Overactive Bladder Syndrom
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
RH	Radikale Hysterektomie
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
SERM	Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren
SHI	Stressharninkontinenz/Belastungsharninkontinenz
SNM	Sakraler Neuromodulator
SSNRI	selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
UHI	Urge-/ bzw. Drangharninkontinenz
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Laut dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland vom Robert-Koch-Institut lag die Inzidenz aller an einem senologischen und gynäkologischen Malignom erkrankten Frauen in Deutschland im Jahr 2013 bei 98.810 [1]. Dank der Forschung der letzten Jahre konnte für diese Frauen eine deutliche Verbesserung der Überlebenschancen und des progressionsfreien Überlebens erlangt werden. Auf Grundlage dieser guten Nachrichten für Malignompatientinnen, stellt sich nun für viele Betroffene die Frage, ob diese gewonnene Lebenszeit auch adäquat und bei Wohlbefinden genutzt werden kann. Unter anderem stellt auch die Blasenfunktion einen wichtigen Einflussfaktor auf die Lebensqualität dar. So lag laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes im Jahre 2007 der Anteil an Frauen im Alter von 70 Jahren, die eine sie belastende Harninkontinenz erleiden bei 15-20%. Eine Harninkontinenz betrifft 25-67% aller Frauen [2, 3, 3–5] und ihre Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an [6]. Die Blasenfunktion kann durch bindegewebliche, neuronale, inflammatorische, endokrine, obstruktive, degenerative und traumatische Schäden beeinflusst werden. Onkologisch arbeitende Gynäkologinnen und Gynäkologen können in diesen Bereichen Schäden setzen und Störungen des Beckenbodens von Malignompatientinnen verursachen [7, 8], beispielsweise im Rahmen einer Hysterektomie. In Deutschland werden jährlich 362,9 Hysterektomien pro 100.000 Einwohnerinnen durchgeführt, von welchen 12,1 % auf Grund maligner gynäkologischer Tumorerkrankungen notwendig sind. Laut einer Studie von Villena-Heinsen et al. aus dem Jahr 1997 beklagen 47 % aller Frauen nach radikaler Hysterektomie 4 Jahre postoperativ Harninkontinenzprobleme [9].

1.1. Fragestellung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, welchen Einfluss die Therapie einer gynäkologischen oder senologischen Malignomerkrankung auf die Blasenfunktion hat und inwiefern die urogynäkologische Therapie angepasst werden muss. Zu diesem Zweck wurden die klinischen Verläufe von 43 Patientinnen aus der Urogynäkologischen Sprechstunde der Universitätsmedizin Greifswald retrospektiv betrachtet. Jede Patientin dieser Kohorte war im Vorfeld wegen eines gynäkologischen oder senologischen Malignoms therapiert worden und hatte im weiteren Verlauf eine Blasenfunktionsstörung entwickelt. Es erfolgte eine

Betrachtung der verschiedenen Malignome, deren Therapieformen, sowie die Prävalenzen der verschiedenen Blasenfunktionsstörungen mit der individuellen Behandlung.

1. Gibt es bestimmte Therapieformen im Rahmen der gynäkologischen Onkologie, die besondere Risikofaktoren für die Entstehung einer Blasenfunktionsstörung darstellen und in welchem Maße beeinflussen sie diese?
2. In welchem zeitlichen Zusammenhang stehen diese Therapieformen zur Entwicklungen einer Blasenfunktionsstörung?
3. Ist es notwendig die Therapie der Blasenfunktionsstörung malignomspezifisch anzupassen, um eine bessere Prognose der Blasenfunktion und damit eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen?

Diese Arbeit soll Aufschluss darüber geben wie Risiken für die Entstehung einer Blasenfunktionsstörung verringert werden und Ansätze für eine rechtzeitige und suffiziente Therapie der Blasenfunktionsstörung gefunden werden. Patientinnen sollen damit gut über ihre eigenen Risiken und Optionen informiert sein, um eine adäquate Lebensqualität besitzen zu können. Des Weiteren soll dies Ärztinnen und Ärzten einen Ansatz zur Sensibilisierung für dieses Thema geben.

2. Grundlagen

2.1. Anatomie

2.1.1. Aufbau des unteren Harntraktes

Die Harnblase (Vesica urinaria) ist ein Hohlorgan und setzt sich mikroskopisch aus drei Schichten zusammen. Die innere Auskleidung der Harnblase erfolgt durch die Tunica mucosa. Diese besteht aus Urothel und lockerem Bindegewebe, welches jedoch nicht im Bereich des Trigonum vesicae vorliegt. Im ungedehnten Zustand der Harnblase liegt die Tunica mucosa in Falten. Mit zunehmender Füllung verstreichen diese Falten. Die Tunica muscularis folgt als nächste Schicht. Sie wird von drei Strängen glatter Muskulatur gebildet, die in ihrer Gesamtheit als Musculus detrusor vesicae bezeichnet werden [10]. Die innere und äußere Schicht sind längs und entgegengesetzt, zur mittleren zirkulären Schicht, angeordnet. Als äußerste Schicht schließt sich die Tela subserosa an. Sie dient der bindegewebigen Verankerung und Abgrenzung zum Peritoneum [11]. Die Innervation der Harnblase erfolgt durch den Plexus vesicalis, der von parasymphatischen Fasern der Nn. splanchnici pelvici und sympathischen Fasern der Nn. splanchnici lumbales et sacrales gebildet wird [11].

Makroskopisch lässt sich die Harnblase wie in Abbildung 1 dargestellt in Apex, Corpus und Fundus unterteilen. Das Corpus vesicae ist der größte Teil des Hohlorgans. Nach kranioventral geht das Corpus in den Apex über. Dem Apex schließt sich der obliterierte Urachus an, welcher im Ligamentum umbilicale medianum zum Nabel zieht. Der Fundus vesicae befindet sich kaudal und dorsal. Hier geht der Musculus detrusor vesicae in das Trigonum vesicae über. Das Trigonum vesicae wird durch die von kranio-lateral mündenden Ureteren und dem kaudal gelegenen Beginn der Urethra gebildet. Im Bereich des Trigonum vesicae sind, durch das Fehlen der Lamina propria, Urothel und Muskulatur fest miteinander verwachsen. Dem Fundus schließt sich der Blasen Hals an [12]. Der Blasen Hals spielt eine wichtige Rolle bei Miktion und Kontinenz, da sich in diesem Bereich der proximale Teil der Urethra befindet. Die dreischichtige longitudinal und zirkulär angeordnete Muskulatur der Harnblase geht in eine zweischichtige Muskelschicht der Urethra über und bildet im Bereich des Blasen Halses den Musculus sphinkter urethrae internus.

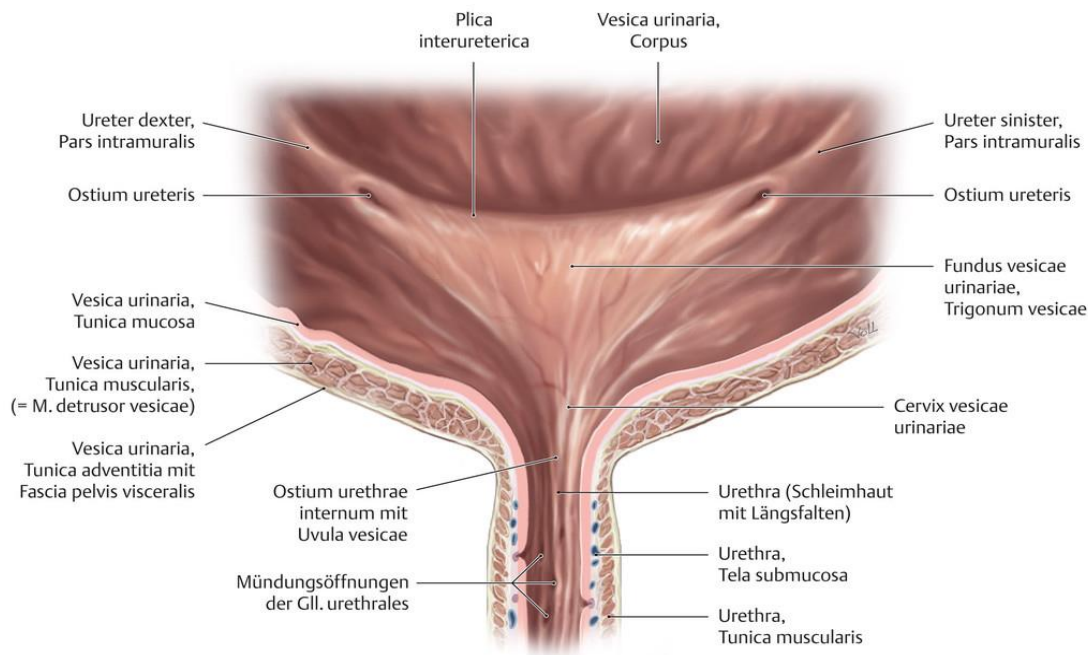


Abbildung 1: Innenstruktur und Wandaufbau von Harnblase und Harnröhre aus Prometheus LernAtlas, 2nd Ed 2009 [13]

Die Urethra der Frau ist ca. 4 cm lang. Sie verläuft leicht gebogen hinter der Symphyse und liegt der vorderen vaginalen Wand an. Die glatten Muskelfasern der Urethra stellen sich als longitudinal angeordnete innere und zirkulär darauf folgende Muskelschicht dar [14]. Es schließt sich eine zweite Muskelschicht aus quergestreiften Muskelfasern an. Die Urethra wird von Fasern quergestreifter Muskulatur der Musculi sphincter urethrae, compressor urethrae und sphincter urethrovaginalis umgeben. Sie bilden gemeinsam den Sphinkter urethrae externus. Die Innervation erfolgt durch motorische Äste des Nervus pudendus [15]. Das Zusammenspiel aus glatten und quergestreiften Muskelfasern, bindegewebigen Strukturen, Mucosa und Submucosa ergibt einen funktionellen Sphinkter und erhält so die Kontinenz [16].

2.1.2. Aufbau des Beckenbodens

Der Beckenboden bildet den kaudalen Abschluss des Beckens und sichert die anatomische Lage der abdominellen und pelvinen Organe. Des Weiteren dient er zum Verschluss von Urethra, Vagina und Anus. Treten Funktionseinschränkungen auf, so kann dies eine wesentliche Ursache für die Entstehung einer Harn- oder Stuhlinkontinenz sein. Der Beckenboden setzt sich aus 3 Teilen zusammen. Von kranial nach kaudal sind dies, das Diaphragma pelvis, das Diaphragma urogenitale sowie der Schließmuskel und die Schwellkörpermuskulatur. Das Diaphragma pelvis besteht aus dem Musculus levator ani und

dem Musculus coccygeus. Der anatomische Verlauf der Muskulatur des Diaphragma pelvis ist zur besseren Visualisierung in Abbildung 2 dargestellt.

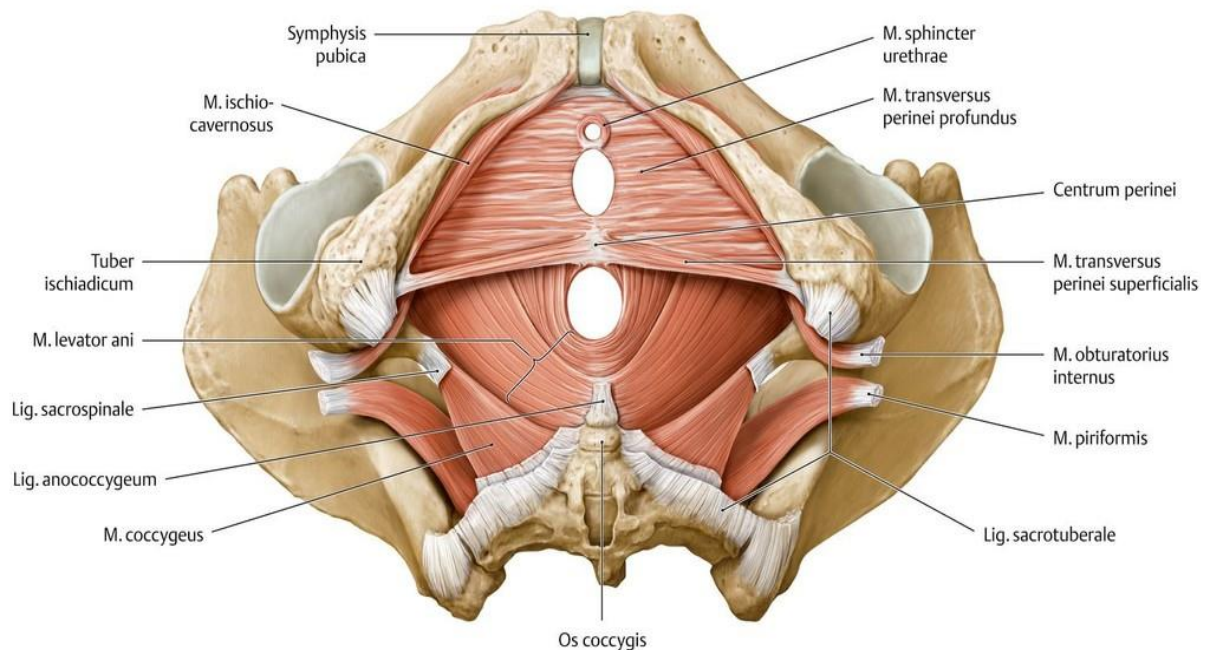


Abbildung 2: Muskulatur des Beckenbodens nach Entfernung der Schließmuskeln aus Prometheus LernAtlas, Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem 2018 [17]

Der Musculus levator ani kann in drei Untereinheiten unterteilt werden. Musculus puborectalis, Musculus pubococcygeus und Musculus iliococcygeus bewirken gemeinsam ein Heben und Schließen des Anus. Die nervale Versorgung erfolgt durch direkte motorische Äste des Plexus sacralis der Segmente S3/4 und den Nervus pudendus. Die beiden Anteile des M. puborectalis bilden eine schlingenförmige Aussparung. Durch diesen sogenannten Hiatus levatorius ziehen, bei der Frau von ventral nach dorsal verlaufend, die Urethra, die Vagina und das Rektum [18]. Dem Diaphragma pelvis liegt im ventralen Bereich kaudal das Diaphragma urogenitale auf. Diese bindegewebige und von Muskulatur durchzogene Platte wird aus Fascia diaphragmatis urogenitalis superior, Musculus transversus perinei profundus, Musculus transversus perinei superficialis und Fascia diaphragmatica urogenitalis inferior gebildet. Das Diaphragma pelvis als auch das Diaphragma urogenitale sind mit ihren Fasern am Centrum tendineum perinei verflochten [19].

2.2. Blasenfunktionsstörungen

2.2.1. Definition

In einem gemeinsamen Bericht der Internationalen Urogynäkologischen Assoziation (IUGA) und der Internationalen Kontinenzgesellschaft (ICS) wird die Terminologie der Dysfunktion des weiblichen Beckenbodens definiert. Eine Dysfunktion des weiblichen Beckenbodens kann sich als Harninkontinenz, Harnspeicherproblem der Blase, sensorisches Problem, Miktions- und Postmiktionsproblem, Prolaps pelviner Organe, sexuelle Dysfunktion, anorektale Inkontinenz, Schmerzen des unteren Harntraktes oder anderer pelvine Schmerzen und Infektionen des unteren Harntraktes äußern [20]. Diese Einteilung ist recht weit gefasst und wird von Klinik und Forschung oft verschieden ausgelegt. Bei der Größe dieser Problematik ist es schwierig auf alle Formen der Dysfunktion des Beckenbodens einzugehen. Aus diesem Grund erfolgt hier der Fokus auf die Blasenfunktionsstörungen. Diese werden als Lower urinary tract dysfunction (LUTD) entsprechend der ICS in Speicherprobleme, Entleerungsprobleme und Postmiktionsprobleme unterteilt [21]. Die weitere Unterteilung der Blasenfunktionsstörungen (BFS) erfolgt in dieser Arbeit in die Belastungs- und Mischharninkontinenz, die überaktive Blase und die Blasenentleerungsstörung und deren detaillierte Betrachtung.

2.2.2. Epidemiologie

Blasenfunktionsstörungen sind ein großes Krankheitsfeld in der Bevölkerung, jedoch variieren die Angaben zur Prävalenz stark, was auf eine sehr unterschiedliche Definition der Symptomatik zurückzuführen ist. So reichen die Prävalenzen verschiedener Studien mit 8.000 bis ca. 28.000 befragten Frauen aus Deutschland, Dänemark, Norwegen, Schweden, Großbritannien, Italien und den USA von 25 % bis zu 66,6 % [2, 3, 22]. Die Prävalenz der Harninkontinenz steigt mit dem Alter. Frauen im Alter von 20-24 Jahren gaben im Rahmen der norwegischen EPICONT-Studie mit insgesamt circa 28.000 Befragten zu 10,4 % an, an einer Harninkontinenz zu leiden. Die Prävalenz steigt stetig bis zu einem Alter von 50-54 Jahren an (30,2 %) und nimmt danach wieder leicht ab. Im Alter von 65-69 Jahren beginnt die Prävalenz wieder zu steigen und erreicht bei den über 85-jährigen einen zweiten Häufigkeitsgipfel (35,8 %) [22].

2.2.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Blasenfunktionsstörungen können durch bindegewebliche, neuronale, inflammatorische, endokrine, obstruktive, degenerative und traumatische Schäden verursacht werden. Der am meisten beeinflussende Risikofaktor ist das Alter. Übergewicht, vaginale Entbindung, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Diabetes mellitus folgen der Reihenfolge entsprechend als mögliche Ursachen [2]. Ein weiterer Risikofaktor sind Medikamente. Beispielsweise können α -Rezeptor-Blocker über die Hemmung der innervierenden sympathischen Fasern zu einer Verstärkung einer Belastungsharninkontinenz führen. Im Falle der überaktiven Blase können auch radiogene Läsionen, Teildenervierungen der Harnblase bei radikalen Tumoroperationen oder andere neurologische Erkrankungen auf Ebene des zentralen Nervensystems (ZNS) ursächlich sein [23, 24].

2.2.4. Formen der Blasenfunktionsstörungen

2.2.4.1. Overactive Bladder Syndrom

Als Overactive Bladder Syndrom (OAB) oder auch überaktive Blase genannt, wird laut der IUGA und ICS ein: "Harndrang, meist kombiniert mit Pollakisurie und Nykturie, mit oder ohne Drangharninkontinenz, in Abwesenheit einer Harnwegsinfektion oder anderen offensichtlichen Pathologien [20]" definiert. Ursächlich für die Entstehung einer OAB können Veränderungen des Urothels, der glatten Muskulatur der Blase und Sphinkteren, als auch neurologische Veränderungen sein. Neurologische Dysfunktionen sind auf eine Schädigung der Nervenfasern zurückzuführen. Diese kann auf peripherer Ebene, als Denervierung im Bereich der Blasenwand oder zentraler Ebene, wie beispielsweise beim Apoplex oder einer Rückenmarksverletzung, vorliegen. Auf peripherer Ebene liegen durch die Denervierung zumeist ein erhöhter Vernetzungsgrad der Nervenfasern sowie eine gesteigerte Erregbarkeit vor. Ursächlich für diese Veränderungen machen William et al. Neurotransmitter, Prostaglandine und Wachstumsfaktoren. Durch diese werden Nervenzellen zum Wachstum sowie zur Veränderung der neuronalen Plastizität angeregt [25]. Bei Schäden im Bereich des ZNS kommt es zu einer verminderten Inhibition des Miktionsreflexes [24]. Das Urothel besitzt die Möglichkeit verschiedene Botenstoffe freizusetzen. Je nach Dehnungszustand des Urothels werden vermehrt Neurotransmitter, wie beispielsweise Acetylcholin freigesetzt. Dies führt zu einer gesteigerten Erregbarkeit der blasenversorgenden Afferenzen, wodurch im ZNS die Symptomatik des OAB ausgelöst wird [26]. Die Prävalenz des OAB lag bei den befragten Frauen der EPIC-Studie bei 11,8%. In dieser

populationsbasierten Umfrage wurden 19.165 Teilnehmer aus Kanada, Deutschland, Schweden, Großbritannien und Italien im Jahre 2005 zu ihrer Blasenfunktion mit Hilfe der Definition der Blasenfunktionsstörungen der International Continence Society (ICS) von 2002 befragt [3].

2.2.4.2. Belastungsharninkontinenz

In einem gemeinsamen Bericht der International Urogynecological Association (IUGA) und International Continence Society (ICS) wird Belastungsharninkontinenz oder auch Stressharninkontinenz (SHI) als „Complaint of involuntary loss of urine on effort or physical exertion (e.g., sporting activities), or on sneezing or coughing [20].“ definiert. Somit gilt jeder unfreiwillige Harnverlust während einer körperlichen Aktivität bzw. beim Husten und Niesen, als Belastungsharninkontinenz. Der Harnverlust kommt daher zustande, dass der intraabdominelle Druck den der Urethra übersteigt. Faktoren, die den Urethradruck beeinflussen sind: die Position des Blasenhalses, der Tonus des Musculus sphinkter urethrae internus, die nervale Versorgung und das Zusammenspiel aus glatter Muskulatur, Mucosa und dem Gefäßplexus der Urethra sowie des umgebenden Bindegewebes [27]. Angaben zur Prävalenz der Belastungsharninkontinenz variieren stark und hängen in den meisten Fällen von der Definition der Belastungsharninkontinenz ab [27]. Die Prävalenz betrug unter den befragten Frauen der oben erwähnten EPIC-Studie 6,4 % [3]. In der EPINCONT-Studie gaben Frauen ca. doppelt so häufig eine Belastungsharninkontinenz an (12,3 %) [22]. Die Schwere einer Belastungsharninkontinenz kann nach Stamey in drei Grade eingeteilt werden. Das Kriterium für das Vorliegen eines Grades eins ist ein Harnverlust beim Husten und Niesen. Bei einer zweitgradigen Belastungsharninkontinenz, tritt ein Harnverlust beim Gehen und Aufstehen auf. Der dritte Grad wird erreicht, wenn ein Harnverlust bereits ohne körperliche Belastung, wie zum Beispiel im Liegen auftritt [28].

2.2.4.3. Mischharninkontinenz

Mischharninkontinenz (MHI) wird als „Complaint of involuntary loss of urine associated with urgency and also with effort or physical exertion or on sneezing or coughing.“ [20] bezeichnet. Es liegt also eine Drang- als auch eine Belastungsharninkontinenzsymptomatik vor. Die Prävalenz für eine Mischharninkontinenz lag bei den oben erwähnten Studien bei 2,4 % und 9% [3, 22]. Bei der MHI können die Drang- und Belastungsharninkontinenz unabhängig voneinander kombiniert sein oder sich gegenseitig bedingen [29]. Eine Theorie ist, dass durch die Dysfunktion der bindegewebigen periurethralen Strukturen es unter

Belastung zu einer Aktivierung, der am Blasenboden befindlichen, Dehnungsrezeptoren komme. Diese sind für die Auslösung des Miktionsreflexes zuständig und bedingen so eine Drangharninkontinenz [30]. Meist steht entweder die Belastungsharninkontinenz oder die Drangsymptomatik im Vordergrund der Beschwerden.

2.2.4.4. Blasenentleerungsstörung

Die IUGA definiert Blasenentleerungsstörungen als Symptomkomplex bestehend aus Startschwierigkeiten bei der Miktion, einem verlangsamten Urinfluss, eines Intermittierens der Miktion, einer erschwerten Miktion, einer Urinstrahlaufspaltung, des Gefühls der unvollständigen Blasenentleerung, als auch des Gefühl des erneuten Harndrangs kurz nach der Miktion, Nachtröpfeln des Urins, eine bestimmte Position einnehmen zu müssen, um Urinieren zu können, Dysurie und Urinretention [20]. In der EPIC-Studie gaben 7,7 % der teilnehmenden Frauen Blasenentleerungsprobleme an [3].

2.2.5. Therapie der Blasenfunktionsstörungen

Die Therapiewege sind vom Leidensdruck der Patientin, der Blasenfunktionsstörungsform, den anatomischen Voraussetzungen und auch der Compliance der Patientin abhängig. Grundsätzlich lässt sich jedoch sagen, dass mit konservativen und dem am wenigsten invasivsten Verfahren begonnen werden soll. Im Folgenden werden die Therapieschritte in Abhängigkeit von der Blasenfunktionsstörung erläutert, wobei die Therapiekonzepte in konservative und operative Verfahren unterteilt wurden.

2.2.5.1. Therapie der überaktiven Blase

Zuerst sollte den betroffenen Patientinnen eine Verhaltenstherapie angeboten werden. Hierbei erlernen die Patientinnen durch gezieltes Miktions- und Toilettentraining, das Miktionsintervall zu verlängern und Restharmengen zu reduzieren. Außerdem sollten die Patientinnen ihre Trinkgewohnheiten anpassen, indem harntreibende Flüssigkeiten vermieden werden. Des Weiteren können physiotherapeutische Maßnahmen die Kontinenz und Lebensqualität steigern. Entspannungstechniken, Elektrostimulationen, als auch psychosomatische Techniken können dabei behilflich sein [31]. Führen die oben genannten Maßnahmen zu keiner Besserung, so kann mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden. In der folgenden Tabelle 1 sind die wesentlichen Wirkstoffgruppen, deren Wirkungsprinzip und wichtige Hinweise beschrieben.

Tabelle 1 Übersicht der medikamentösen Therapie der überaktiven Blase

Wirkstoffgruppe	Wirkprinzip	Bemerkung
Östrogene	Beseitigung eines vaginalen Östrogenmangels	Lokale Applikation in Form von Zäpfchen, Tabletten oder Salben
Antimuskarinika	Inhibierung der muskarinergen Rezeptoren des M. detrusor vesicae und der afferenten Fasern der Blasenwand	Mögliche limitierende Nebenwirkungen sind Glaukomanfälle, Akkomodationsprobleme, Obstipation, Müdigkeit, Trockenheit der Schleimhäute
β3-Adrenorezeptor-Agonisten	Hemmung des M. detrusor vesicae durch Agonismus an sympathischen efferenten Fasern	Zur Behandlung der überaktiven Blase und der Drangharninkontinenz geeignet

Den Patientinnen sollte eine lokale Östrogenisierung angeboten werden, welche eine verbesserte Durchblutung und einen Proliferationseffekt auf Vaginal- Urethral- und Blasenepithel bewirkt. Von einer systemischen Östrogentherapie ist abzuraten, da dies zu einer Verschlechterung der Symptome führen kann [32]. Durch den Einsatz von Antimuskarinergika werden Spontankontraktionen reduziert und das übermäßig gesteigerte Gefühl des Harndrangs bereits bei geringer Blasenfüllung vermindert. Bei unzureichendem Effekt können Dosissteigerung oder die Kombination verschiedener antimuskarinerger Substanzen erwogen werden [31]. β3-Adrenorezeptoren hemmen über sympathische Efferenzen den M. detrusor vesicae, wodurch es zu einem Erschlaffen des Detrusors kommt. Die Drangsymptomatik, UHI-Episoden, als auch die Miktionsfrequenz werden gemindert [33, 34].

Nach erfolgloser konservativer Therapie stehen weitere operative bzw. interventionelle Möglichkeiten zur Wahl. Beispielsweise kann eine intravesikale Applikation von Oxybutinin oder Trosipiumchlorid zur Unterdrückung der neurogenen Detrusorüberaktivität erfolgen [31]. Die intravesikale Applikation von Oxybutinin ist deutlich nebenwirkungsärmer, als die orale Verabreichung [35]. Des Weiteren können Vanilloidderivate wie Capsaicin und Resiniferatoxin lokal appliziert werden. Die Wirkung besteht in einem neurotoxischen Einfluss auf die afferenten C-Fasern des Detrusor vesicae. Dadurch werden Hyperkontraktilitäten gemindert und die Blasenkapazität gesteigert [31, 36]. Auch eine Electromotive Drug Administration (EMDA) kann als weitere Eskalationsstufen bei versagter konservativer Therapie der überaktiven Blase eingesetzt werden [37]. Als Wirkstoffe können

Lidocain, Dexamethason und Hyaluronsäure appliziert werden [31]. In einer Studie mit 84 Patienten, gaben 53,6 % der Patienten eine Heilung drei Monate nach der EMDA-Intervention an. Bei 28,6 % zeigte sich eine Besserung und lediglich 10,7 % klagten über eine Verschlechterung der Symptomatik [37]. Die Injektion von Onabotulinumtoxin A in den Detrusor vesicae stellt eine weitere minimalinvasive Therapiemöglichkeit dar. Dabei ist zu beachten, dass die Wirkung erst 4-10 Tage nach der Injektion eintritt und anfangs das Risiko für einen Harnverhalt oder eine Restharnbildung erhöht ist. Die Wirkung hält meist sechs bis neun Monate an [30]. Ein sakraler Neuromodulator (SNM) kann, nach erfolgreicher vorheriger perkutaner sakraler Neurostimulation implantiert werden. Im Bereich der afferenten Fasern der Sakralnerven S3 werden Elektroden implantiert und mit einem elektronischen Stimulator verbunden [38]. Mit Hilfe der SNM konnte eine Verbesserung der Drangsymptomatik, Verminderung der Miktionshäufigkeit und eine Steigerung des Miktionsvolumens gezeigt werden [39, 40].

2.2.5.2. Therapie bei Belastungsharninkontinenz

Zuerst sollten Allgemeinmaßnahmen, wie eine Gewichtsreduktion, durchgeführt werden. Übergewicht ist ein starker Risikofaktor für die Entstehung, als auch den Progress einer Belastungsharninkontinenz. Bei übergewichtigen Patientinnen sollte eine Gewichtsreduktion von mehr als 5 % angestrebt werden [41]. In der interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) wird empfohlen, ein mindestens dreimonatiges kombiniertes Blasen- und Beckenbodentraining durchzuführen. Eine extrakorporale Magnetfeldstimulation oder eine vaginale beziehungsweise sakrale elektrische Stimulation dienen ebenfalls der Kräftigung der Beckenbodenmuskulatur [30, 41]. Die Verhaltenstherapie mittels Trinkmengenregulation oder fester Miktions schemata können zur Verbesserung der Lebensqualität führen. Eine Pessar-Therapie stellt eine weitere konservative Therapieoption dar [41]. Sie erzielt bei gutem Sitzen des Pessars, eine sehr hohe Zufriedenheitsrate. Teilweise wird eine anatomische Korrektur der Urethra, als auch der Blase erlangt. Komplikationen durch schlecht sitzende Pessare sind vermehrtes Ausstoßen des Pessars, vermehrte Blutungen durch Erosionen des Vaginalepithels. Daher erfordert das Tragen eines Pessars eine hohe Compliance der Patientin mit regelmäßigem Wechsel des Pessars und ärztlichen Kontrollen des Vaginalepithels [42]. Auch im Falle der Belastungsharninkontinenz gibt es

medikamentöse Therapieansätze. Postmenopausalen Frauen mit einer Stressharninkontinenz sollten ebenfalls lokal angewendete Östrogene empfohlen werden. Des Weiteren können betroffenen Patientinnen Wirkstoffe der Gruppe der selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) angeboten werden. Durch den Einsatz von beispielsweise Duloxetin können Belastungs- als auch Drangharninkontinenzsymptome verbessert werden. Es können jedoch einige unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, wie beispielsweise Schwindel und Übelkeit. Teilweise überwiegen die Nebenwirkungen von Duloxetin dessen Benefit [43]. Duloxetin sollte daher Frauen angeboten werden, die eine vorübergehende Beschwerdebesserung anstreben oder einer operativen Therapie skeptisch gegenüber stehen [41].

In Bezug auf die operative Therapie der SHI sollte laut den Therapieempfehlungen der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) zuerst zwischen einer unkomplizierten und einer komplizierten Belastungsharninkontinenz unterschieden werden. Eine unkomplizierte Belastungsharninkontinenz liegt vor, wenn hauptsächlich SHI-Symptome vorliegen, keine großen pelvinen oder Harninkontinenz-therapierenden Operationen bereits durchgeführt wurden, wenn kein Prolaps des Uterus oder der Vagina vor das Hymenalniveau besteht, keine Harnwegsinfektion vorliegt, keine hypermobile Urethra und kein gesteigertes Restharnvolumen vorhanden sind [44]. Liegt eine unkomplizierte SHI vor, so können eine Kolposuspension nach Burch, eine autologe Faszienschlinge oder eine Implantation eines spannungsfreien Bandes erwogen werden. Nach aktuellen Studien wird die Implantation eines spannungsfreien Bandes, auch tension free vaginal tape (TVT) genannt, im mittleren Bereich der Urethra präferiert [45]. Die Kolposuspension nach Burch hat ähnliche Erfolgsraten wie die spannungsfreien Bänder. Ein weiteres minimalinvasives Verfahren ist die Minischlinge. Hierbei wird durch eine einzelne Inzision ein makroporöses Band eingeführt und seitlich in den Faszien des M. obturatorius internus oder der Transobturatoriummembran verankert. Die FIGO empfiehlt das Implantieren eines TVT, einer Minischlinge vorzuziehen, solange noch keine ausreichenden Studienergebnisse zum Langzeit-Outcome der Minischlinge vorliegen [44]. Bulking-Agent-Injektion in die Submukosa der proximalen Harnröhre oder einer intraurethralen Injektion oder die Implantation eines artifiziellen Sphinkters sollten als Reservetherapiestrategien angewendet werden [44]. Im Falle einer komplizierten Belastungsharninkontinenz müssen Risiken und Nutzen individuell abgewogen werden. So besteht bei voroperierten Patientinnen, bei geminderter

Erfolgswahrscheinlichkeit auch ein höheres Komplikationsrisiko. Im Falle einer Mischharninkontinenz kann sich die Situation nach der Operation verbessern, im schlimmsten Fall aber auch verschlechtern.

2.2.5.3. Therapie der Mischharninkontinenz

Für die Therapie der MHI fehlen noch immer evidenzbasierte Leitlinien. Es gibt keine Empfehlung, ob zuerst die UHI oder die SHI behandelt werden soll. Die meisten Kliniker entscheiden sich dafür, die Therapie mit dem zu beginnen, was die Patientin am meisten beeinträchtigt [46]. Die unten aufgeführte Tabelle bietet eine Übersicht über die möglichen Therapieoptionen.

Tabelle 2: Übersicht der konservativen Therapieoptionen bei Mischharninkontinenz

<i>Therapieoptionen bei dominierender UHI-Symptomatik</i>	<i>Therapieoptionen bei dominierender SHI-Symptomatik</i>	<i>Symptomatik-unabhängige Therapieoptionen</i>
β3-Adrenorezeptor-Agonisten	SSNRI	Gewichtsreduktion
Antimuskarinergika	Pessar	Beckenboden- und Blasentraining
		Lokale Östrogenisierung

Effektive Therapiemöglichkeiten sind Beckenboden- und Blasentraining, als auch eine Gewichtsreduktion [47]. In Bezug auf das Beckenbodentraining ist anzumerken, dass Patientinnen, bei denen die SHI im Vordergrund steht, ein besseres Outcome haben als Patientinnen mit vordergründlicher UHI. In Bezug auf die Nutzung eines Pessars, gelten dieselben Risiken und Vorteile, wie sie bereits bei der Therapie der SHI erläutert sind. Antimuskarinergika haben vermutlich auch auf eine MHI einen positiven Effekt. Sie werden hauptsächlich für die Therapie der überaktiven Blase verwendet, jedoch zeigte sich in mehreren randomisiert kontrollierten Studien, dass eine deutliche Symptombesserung bei Patientinnen mit MHI erzielt werden kann. SSNRI zeigen bei Patientinnen mit einer prädominanten SHI einen höheren Nutzen als solchen mit einer UHI [48]. Die Auswahl des operativen Vorgehens richtet sich nach der dominierenden Symptomatik. Es sollte dem operativen Vorgehen entsprochen werden, wie es bereits oben für die OAB und SHI beschrieben wurde. Es lässt sich jedoch anmerken, dass die Heilungsraten deutlich geringer sind als bei einer reinen OAB oder SHI. Im Falle einer MHI profitieren Frauen mit dominierender SHI-Symptomatik eher von einer Operation als solche mit dominierender

OAB-Symptomatik [48]. Patientinnen mit MHI sollte jedoch zuerst ein konservatives Vorgehen angeboten werden, bevor eine Operation erwogen wird. Eine Implantation eines TVT im mittleren Bereich der Urethra sollte nur dann erfolgen, wenn keine UHI-Symptomatik dominiert [44]. Zudem wird die MHI als eigenständiger Risikofaktor, für das Versagen eines operativen Vorgehens gesehen. Oft belastet die OAB-Symptomatik die Patientinnen mehr als die der SHI [48].

2.2.5.4. Therapie der Blasenentleerungsstörungen

Blasenentleerungsstörungen haben eine sehr variable Ätiologie und sind schwierig zu therapieren. Es bestehen die Möglichkeiten der transurethralen oder suprapubischen Dauerkatheterisierung sowie des intermittierenden Einmalkatheterisierens. Falls eine sterile und problemlose Selbstkatheterisierung von Seiten des Patienten durchgeführt werden kann, ist dies die Methode der Wahl. Im Falle eines spastischen Beckenbodens oder eines spastischen äußeren Sphinkter der Urethra, kann mit Hilfe des Biofeedbacks erlernt werden, die Muskulatur zur Miktions zu entspannen. Bethanechol ist ein für die Therapie der Blasenentleerungsstörung zugelassenes Parasympathikomimetikum, welches einen zügigen Wirkungseintritt zeigt [49]. Bei funktionellen Problemen der Blasenentleerung kann eine Injektion von Botulinumtoxin in den Sphinkter urethrae bei therapieresistenten Patienten mit einer Sphinkter-Detrusordyssynergie eingesetzt werden. Bei neurogener Ursache der Blasenentleerungsstörung kann eine sakrale Nervenstimulation in Erwägung gezogen werden [40]. Je nach Ausmaß einer vorliegenden mechanisch-obstruktiven Blasenentleerungsstörung, sollte diese operativ beseitigt werden, beispielsweise durch eine Meatotomie bei Meatusstenose [15].

2.3. Gynäkologische und senologische Onkologie

In dieser Arbeit soll der Schwerpunkt auf die Beeinflussung der Therapie der malignen Gynäkologischen Tumorerkrankungen auf Blasenfunktionsstörungen gelegt werden. Aufgrund ähnlicher Therapiekonzepte werden hier vier Gruppen innerhalb der malignen gynäkologischen Tumore gebildet. Zuerst soll auf das therapeutische Vorgehen beim Mammakarzinom, welches die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau ist [50] eingegangen werden. Anschließend werden die Therapie von Ovarial- und Tubenkarzinom, welche einem gleichen Therapiekonzept folgen, betrachtet. In der dritten Gruppe werden

das Endometriumkarzinom und die Uterussarkome zusammenfasst. In der letzten Gruppe wird die Therapie der Vulva- und Vaginalkarzinome erläutert.

2.3.1. Mammakarzinom

In Deutschland ist das Mammakarzinom laut Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten die häufigste Krebserkrankung bei Frauen [50]. Die verschiedenen Therapiesäulen bestehen aus einem operativen Vorgehen, einer Radiotherapie, einer Chemotherapie, einer Therapie mit Antikörpern und dem Einsatz einer antihormonellen Therapie. Beim operativen Vorgehen kann eine brusterhaltende Therapie oder eine Mastektomie durchgeführt werden. Je nach Befund wird die Operation auf eine Sentinellymphknoten-Exstirpation oder sogar eine Axilladissektion ausgeweitet [51]. Neben der operativen Therapie gewinnt die Chemotherapie immer mehr Einfluss. Unterschieden wird zwischen einer neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Chemotherapie. Aktuell werden für die neo- und adjuvante Chemotherapie zumeist eine Kombination eines Taxans und eines Anthrazyklins empfohlen [52]. Beim fernmetastasierten hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wird die Therapie mittels Cyclin-abhängige-Kinasen 4/6-Inhibitoren unter antihormoneller Therapie empfohlen. Beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom, soll eine endokrine Therapie erfolgen. Dies kann mit Hilfe des selektiven Östrogenrezeptormodulators Tamoxifen oder eines Aromataseinhibitors erfolgen. Bei prämenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko kann eine Suppression der Östrogenproduktion durch Ovariectomie oder simultane GnRH-Agonisten-Gabe erzielt werden. Liegt bei einer Patientin eine Her2-Rezeptor-Überexpressivität vor, so sollte eine spezifische Antikörpertherapie mit Trastuzumab ggf. in Kombination mit Pertuzumab erfolgen. Beide Substanzen sind monoklonale Antikörper [53]. In der letzten Zeit sind Antibody Drug Conjugates wie Trastuzumab-Emtansin und Trastuzumab-Deruxtecan in den Fokus der Her-2-gerichteten Therapie gerückt. Bei einer zusätzlichen Strahlentherapie erfolgt die Wahl der Bestrahlungsform, der Strahlendosis und des Bestrahlungsgebietes entsprechend des Befundes, des Lokalrezidivrisikos und der Gesamtsituation der Patientin [53].

2.3.2. Ovarialkarzinom

3,2 % aller malignen Tumorerkrankungen bei Frauen sind Ovarialkarzinome [54]. Ein Ovarialkarzinom wird bei etwa 75 % der betroffenen Frauen erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [55], was auf die oft fehlende Symptomatik in den Anfangsstadien zurück zu führen ist [54]. In der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der

deutschen Krebshilfe werden unter der Federführung der DGGG die folgende Therapiehinweise gegeben. Bei Diagnosestellung eines Ovarialkarzinoms sollte, im Falle eines frühen Stadiums, eine Stagingoperation durchgeführt werden. Dies geschieht mittels einer explorativen Längsschnittlaparotomie. Die gesamte Abdominalhöhle wird inspiziert, palpirt und Biopsien entnommen. Wesentliche Schritte sind, die beidseitige Adnexektomie und eine Hysterektomie. Des Weiteren sollten zumindest die infrakolischen Teile des Omentum majus sowie pelvine und paraaortale Lymphknoten entfernt werden und eine Peritonealzytologie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines muzinösen Ovarialkarzinoms oder bei unbekanntem Tumortyp soll ebenfalls eine Appendektomie erfolgen. Liegt ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom vor, so ist das Ziel der Operation, eine makroskopische Tumorfreiheit zu erlangen [55]. Im Anschluss an die Stagingoperation sollte eine platinhaltige Chemotherapie erwogen werden. Im Falle des Vorliegens eines Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium 1A und histologischer Graduierung 1, kann auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden. Zur Chemotherapieeskalation stehen weitere Substanzen wie Paclitaxel, Bevacizumab und PARP-Inhibitoren zur Verfügung [55].

2.3.3. Endometriumkarzinom und Uterussarkome

Korpus- und Endometriumkarzinome sind die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau. Da die meisten Tumore in einem frühen Stadium diagnostiziert werden, haben sie eine gute Prognose [56].

Leitliniengemäß gelten eine Hysterektomie und Adnexektomie als Standardtherapie beim frühen Endometrium- als auch beim Korpuskarzinom. In den frühen Stadien seines endometroiden Adenokarzinoms sollte ein laparoskopisches Vorgehen angestrebt werden. Liegt eine Infiltration der Parametrien vor, sollte eine radikale Hysterektomie durchgeführt werden. Eine Tumorreduktionsoperation kann mit Ziel einer makroskopischen Tumorfreiheit, im fortgeschrittenen Stadium des Endometriumkarzinoms als auch des Karzinosarkoms des Uterus erwogen werden. Suspekte Lymphknoten sollten entfernt und je nach Tumortyp und Stadium um eine systemische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie erweitert werden.

Abhängig des Risikos durch Tumorstadium und Tumorbiologie sollte eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt werden, welche bei entsprechender Indikation durch Immuncheckpointinhibitoren wie Pembrolizumab und Lenvatinib oder Dostarlimab

erweitert werden kann. Für das Karzinom des Uterus kann ab einem FIGO-Stadium I eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Als wirksamste Therapie gilt eine Ifosfomid-haltige Kombination. Eine adjuvante Radiotherapie wird beim Endometriumkarzinom erst im fortgeschrittenen Stadium oder in früheren Stadien bei simultanem Vorliegen weiterer Risikofaktoren empfohlen. Die Applikation der Bestrahlung ist als vaginale Brachytherapie, vaginaler Boost und/ oder perkutane Radiotherapie des Beckens indiziert. Beim Karzinom wird in den FIGO-Stadien I und II eine perkutane Bestrahlung empfohlen [57].

2.3.4. Zervixkarzinom

Laut Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten liegt die Erkrankungsrate bei 9,2/100.000 Einwohnerinnen pro Jahr. Während Frauen zwischen 35-60 Jahren häufiger an einem invasiven Zervixkarzinom erkranken, werden in situ Karzinome meist im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung, bei im Durchschnitt 20 Jahre jüngeren Frauen diagnostiziert [58]. Die Therapie des Zervixkarzinoms sollte sich an der FIGO-Einteilung [59] orientieren [60]. Entsprechend des Tumorstadiums und weiterer Risikofaktoren, reicht die Therapie von einer einfachen Konisation beim Carcinoma in situ, über eine radikale Hysterektomie bis zu einer kompletten pelvinen Exenteration. Die Ovarien sollten bei postmenopausalen Frauen entfernt werden. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien sollte in einer Staging-Operation eine diagnostische paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt werden. Den Ergebnissen entsprechend sollte eine Resektion der befallenen Gebiete vor einer anschließenden Radiochemotherapie durchgeführt werden. Im Falle einer Inoperabilität oder dem ausdrücklichen Wunsch der Patientin, kann eine primäre Radiochemotherapie mittels Cisplatin durchgeführt werden. Die Bestrahlung kann perkutan oder als Brachytherapie erfolgen. In einer palliativen Situation kann eine systemische medikamentöse Therapie erwogen werden [60].

2.3.5. Vulva- und Vaginakarzinom

Das Zentrum für Krebsregisterdaten gab für das Jahr 2014 die Inzidenz des Vulvakarzinoms von etwa 7,6 Frauen und für das Vaginakarzinom von etwa 1,1 Frauen pro 100.000 Einwohnerinnen pro Jahr an. Die 5-Jahresüberlebensquote des Vaginakarzinoms ist jedoch deutlich schlechter (68% vs. 43%) [61, 62]. Das Vorgehen beim Vulva- und Vaginakarzinom ist in vielen Aspekten ähnlich. Aus diesem Grund wird es in dieser Arbeit zu einer

Tumorgruppe zusammengefasst.

Beim Vulvakarzinom sollte die Erstlinientherapie immer ein operatives Vorgehen sein, welches sich nach dem Ausmaß der Erkrankung richtet. So reicht die Therapie von einer lokalen Resektion des Tumors, über eine radikale Vulvektomie mit inguinaler bzw. pelviner Lymphonodektomie bis zur Exenteration. Die radikale Vulvektomie beinhaltet eine Resektion der großen und kleinen Labien, der Klitoris und der hinteren Kommissur. Liegt ein Einbruch des Karzinoms in seine Nachbarorgane oder eine Fistelbildung vor, so sollte, bei Abwesenheit von Fernmetastasen eine primäre Exenteration veranlasst werden [63]. Eine Radiochemotherapie sollte in fortgeschrittenen Stadien verwendet werden, um die Funktionalität der Nachbarstrukturen erhalten zu können, den Operationsumfang zu verkleinern oder wenn Inoperabilität besteht. Als Substanzen zur simultanen Chemotherapie wird 5-FU in Kombination mit Cisplatin oder Mitomycin verwendet [63].

Die Therapieempfehlungen für das Vaginakarzinom beziehen sich zumeist auf übertragene Empfehlungen aus dem Wissen zum Zervix- und Vulvakarzinom, da es auf Grund der Seltenheit des Vaginakarzinoms nur wenige Studien zum therapeutischen Vorgehen gibt. Je nach Größe des Tumors variiert das Operationsausmaß von einer lokalen Resektion bis zur Kolpektomie mit zusätzlicher Hysterektomie. Bei Inoperabilität kann eine primäre Radiochemotherapie mittels Cisplatin, 5-Fluoruracil und Mitomycin erwogen werden. Ab einem Stadium FIGO II ist die Radiochemotherapie die Standardtherapie. Liegt eine wanddurchwachsende Tumordinfiltration in die Nachbarorgane vor, so kann fallbezogen, eine vordere oder hintere Exenteration erwogen werden. Die nahegelegenen Lymphabflussgebiete, sollten mittels eines diagnostischen operativen Vorgehens oder bei großen tumorbehafteten Lymphknoten eines Debulkings im Vorfeld einer Radiochemotherapie reseziert werden. Die Radiatio kann zur Dosisescalation im Tumorbett sowie Schonung des umgebenden gesunden Gewebes als Kombination von Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung erfolgen [64].

2.4. Urogynäkologische Nebenwirkungen der Tumortherapie

Im Folgenden werden die beiden bereits erläuterten Themenkomplexe zusammengeführt und der eigentliche Kern dieser Arbeit betrachtet. Das onkologische Outcome der verschiedenen Tumortherapien ist zumeist gut erforscht. Dies gilt jedoch nicht für den Einfluss der verschiedenen Therapiemodalitäten auf den Urogenitaltrakt, welcher oft

kontrovers diskutiert wird. So sollen in diesem Kapitel die urogynäkologischen Folgen ausgewählter potentiell einflussnehmender Therapieformen erläutert werden.

2.4.1. Urogynäkologische Nebenwirkungen der operativen Therapie

Im untersuchten Patientenkollektiv findet sich ein breites Spektrum an Operationsverfahren, welche jedoch nicht unbedingt einen Einfluss auf den Urogenitaltrakt haben. Beispielsweise ist ein Zusammenhang zwischen einer Mastektomie beim Mammakarzinom und der Entstehung einer Blasenfunktionsstörung sehr unwahrscheinlich. Aus diesem Grund soll an dieser Stelle nur auf die Beeinflussung urogynäkologischer Operationen eingegangen werden.

2.4.1.1. Hysterektomie

Eine Hysterektomie kann je nach Indikation als einfache Hysterektomie oder als radikale Hysterektomie durchgeführt werden. Dabei ist der bindegewebige und neuronale Schaden, welcher gesetzt wird unterschiedlich. Eine radikale Hysterektomie beinhaltet die Resektion des Corpus uteri, der Cervix uteri, einer oberen Scheidenmanschette, eines Teils der Parametrien und die zugehörigen Lymphknoten. Die Klassifikation erfolgt nach Piver (siehe Anhang A) [60]. Im Rahmen einer einfachen Hysterektomie bei maligner Indikation erfolgt lediglich die Resektion von Corpus uteri und Cervix uteri. Nach radikaler Hysterektomie kommt es gehäuft zu BFS wegen der Durchtrennung autonomer Nervenfasern der Blase, die besonders vom oberen Vaginaldrittel aufsteigend innervieren [65]. Bereits nach einfacher Hysterektomie bei benigner Indikation fand sich postoperativ deutlich häufiger eine SHI [66], wobei die vaginale Hysterektomie die Operationsmethode darstellte, welche dieses Risiko am stärksten erhöhte [67]. Die radikale Hysterektomie gilt als starker Risikofaktor, eine Blasenfunktionsstörungen zu erlangen [68, 69]. In einer anderen Studie waren nach radikaler Wertheim-Meigs-Okabayashi-Hysterektomie von den präoperativ kontinenten Frauen 20% nach 8 Monaten und 47% nach 4 Jahren inkontinent [9]. Die Beeinträchtigung der Blasenfunktion ist jedoch stark von der Form und dem Ausmaß der radikalen Hysterektomie abhängig [70]. So erlangen Frauen, denen eine nervenschonende radikale Hysterektomie zu Teil wurde, deutlich schneller postoperativ die Kontinenz wieder, als Frauen, die eine klassische radikale Hysterektomie erhalten und haben weniger Langzeitfolgen [71]. Als Langzeitfolgen, werden unter anderem das Gefühl einer unvollständigen Blasenentleerung, Stressharninkontinenz, Drangharninkontinenz, wiederkehrende Harnwegsinfektionen, gehäufte Miktionsfrequenz und Enuresis nocturnum beschrieben [70].

2.4.1.2. Pelvine Lymphonodektomie

Im Rahmen der operativen Therapie eines gynäkologischen Malignoms ist tumorstadienabhängig eine pelvine Lymphonodektomie notwendig. Trotz der Nähe der pelvinen Lymphknoten zum umliegenden Nervengeflecht konnte keine Assoziation zwischen einer pelvinen Lymphonodektomie und einer Blasenfunktionsstörung gefunden werden [72].

2.4.1.3. Partielle Urethraektomie beim Vulvakarzinom

Studien über die Beeinflussung der operativen Therapie des Vulvakarzinom auf die Blasenfunktion sind auf Grund der geringen Prävalenz nur im geringen Ausmaß und von schwankender Qualität vorhanden. So konnten Hampl et al. keine signifikanten urodynamischen Befunde nach partieller Urethraektomie zeigen, jedoch äußerten Patientinnen nach stattgehabter Urethraektomie, eine vermehrte Inkontinenzsymptomatik [73].

2.4.1.4. Pelvine Exenteration

Liegt ein Einwachsen des Malignoms in die Harnblase oder Rektum vor, so kann die Indikation zur pelvinen Exenteration gestellt werden. Dabei ist zwischen vorderer, hinterer und totaler Exenteration zu unterscheiden [74]. Besonders nach vorderer und totaler pelviner Exenteration besteht das Problem, einen geeigneten Weg, zur Harnableitung zu finden. Nach Entfernung der Harnblase und ggf. unter Mitnahme der Urethra kann entweder eine orthotope oder heterotope Harnableitung erfolgen. Dabei gibt es auch Kontinenz erhaltende Verfahren [75].

2.4.2. Urogynäkologische Nebenwirkungen der Radiotherapie

Eine Bestrahlung im Urogenitaltrakt beeinträchtigt auf Grund der ionisierenden Strahlung, die im Bestrahlungsfeld liegende Strukturen. So werden je nach Tumorlokalisierung Harnblase, Urethra, Darm oder die Vagina mit bestrahlt. Bei voroperierten Patientinnen finden sich außerdem veränderte anatomische Lagebeziehungen. Mit Hilfe der individuellen Bestrahlungsplanung wird versucht eine minimale Beeinträchtigung der Nachbarstrukturen zu erzielen. Es kann zwischen kurzfristigen und langfristigen Folgen der Bestrahlung, die bis zu 30 Jahre nach Bestrahlungsende auftreten können unterschieden werden [76]. Akut treten Dünndarm- und Blasenreizungen auf, die zu Durchfällen und einem gesteigerten Harndrang mit krampfartigen Schmerzen führen können. Spätfolgen treten oft erst Wochen

bis Jahre später auf. Zu diesen zählen unter anderem Stenosen und Fisteln der Vagina, sowie Schrumpfung der Harnblase [77].

So ist für Patientinnen nach Bestrahlung beim Zervixkarzinom ein erhöhtes Risiko für Drangharninkontinenz, Schwierigkeiten beim Entleeren der Blase und eine erhöhte Restharnmenge beschrieben [8]. Des Weiteren stellt eine adjuvante Bestrahlung im Urogenitaltrakt einen Risikofaktor für bleibende Blasenfunktionsstörungen dar [68]. Jedoch finden sich in der Literatur auch Meinungen, die von einer geringen bis keiner Beeinflussung der Strahlentherapie beim Zervixkarzinom auf urodynamische Parameter ausgehen [78]. Trotzdem ist der Zusammenhang der Entstehung einer hämorrhagischen Strahlenzystitis nach Radiatio nachgewiesen. Der Manifestationszeitpunkt kann jedoch stark von zwei Monaten bis zu 15 Jahren nach Abschluss der Radiotherapie variieren [79].

2.4.3. Urogynäkologische Nebenwirkungen der Chemotherapie

Im Rahmen einer (neo)-adjuvanten oder palliativen Chemotherapie treten verschiedenste Nebenwirkungen auf, die auch den Urogenitaltrakt betreffen. Unter anderem klagen Frauen über Nykturie, gehäuftes Wasserlassen, eine vermehrte Anfälligkeit für Zystitiden, vaginale Trockenheit, eine Prolapssymptomatik und gelegentlich auch eine Verschlechterung oder das Neuauftreten einer Harninkontinenz [80, 81]. Wobei sich eine primäre Verschlechterung der Beckenbodenfunktion durch eine Zytostatikatherapie zeigte. Im weiteren Verlauf konnte eine Verbesserung erlangt werden jedoch ohne den Ausgangswert vor Zytostatikatherapie wieder zu erreichen [81]. Für viele Frauen stellen den Urogenitaltrakt betreffende Nebenwirkungen keine Beeinträchtigung der Lebensqualität dar [80], da andere Nebenwirkungen wie Emesis, Fatigue und Alopecia im Vordergrund stehen. Laut einer Studie von Emadi et al. würden 20-25% der Patienten, die eine Hochdosischemotherapie mit Cyclophosphamid erhalten hatten, nach Wochen bis Monaten eine hämorrhagische Zystitis entwickeln [82]. Auch Ifosfamid ist urotoxisch. Zur Vermeidung der urotoxischen Wirkung der Oxazaphosphorine sollte 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium simultan verabreicht werden [83]. Für taxan- und platinhaltige Chemotherapieregime finden sich in der Literatur Hinweise auf die Entwicklung einer Polyneuropathie, die besonders im Rahmen des autonomen Nervensystems zu einer Beeinflussung der Blasenfunktion führen kann [84, 85]. In den Fachinformationen der European Medicines Agency (EMA) wurden für Topotecan, 5-FU, Mitomycin und Etoposid keine Nebenwirkungen auf den Urogenitaltrakt aufgeführt [86]. Für

Doxorubicin wurde im Produktbericht der EMA lediglich für die Therapieschemata beim Ovarialkarzinom von einer möglichen Dysurie berichtet. Alle anderen dort aufgeführten Nebenwirkungen bezogen sich nicht auf den Urogenitaltrakt [87].

2.4.4. Urogynäkologische Nebenwirkungen der Endokrinen und Antikörpertherapie

Um das Wachstum maligner Tumorzellen zu verringern bzw. zu verhindern, ist ein Ansatz, die Wirkung des Östrogens als Wachstumsreiz zu nehmen. Dies kann auf verschiedene Wege erlangt werden. Es können Aromataseinhibitoren verwendet werden, die die Bildung von Östrogen verhindern oder eine Ovariectomie durchgeführt werden. Des Weiteren werden selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) eingesetzt. Sie sind nicht-steroidale chemische Verbindungen, welche auf Grund ihrer Tertiärstruktur an Östrogen-Rezeptoren binden können. Sie haben abhängig vom betreffenden Gewebe, eine agonistische oder antagonistische Wirkung [88] und können so das Tumorwachstum hemmen. Auch monoklonale Antikörper können als zielgerichtete Therapie eingesetzt werden.

2.4.4.1. Nebenwirkungen der Endokrinen Therapie:

Der Einfluss eines Entzugs von Östrogen- und Progesteron durch Aromataseinhibitoren verursacht bei vielen Patientinnen eine vaginale Trockenheit und eine Dyspareunie [89–91]. Selektive Östrogen-Rezeptormodulatoren (SERM) haben unterschiedliche Auswirkungen auf den Urogenitaltrakt [92, 93]. So wurde für Lasofoxifene ein positiver Effekt auf vulväre- und vaginale Atrophie und Dyspareunie beschrieben, jedoch mit erhöhtem Thromboserisiko. Tamoxifen und Raloxifen haben keinen positiven Effekt auf den Urogenitaltrakt [92] und scheinen den Progress einer Prolapssymptomatik zu fördern [94]. In Hinblick auf eine Blasenfunktionsstörung konnten Baumgartner et al. als auch Landi et al. keinen Einfluss der endokrinen Therapie beim Mammakarzinom auf die Entstehung einer Harninkontinenz beobachten [90, 91].

2.4.4.2. Nebenwirkungen der Therapie mit monoklonalen Antikörpern

In der Therapie des Mammakarzinoms wird der monoklonale Antikörper Trastuzumab verwendet. Trastuzumab blockiert den HER2-Rezeptor. In der Fachinformation des monoklonalen Antikörpers Herceptin® (Roche) (Trastuzumab) findet sich lediglich ein gehäuftes Auftreten von Harnwegsinfekten, als potentielle urogenitale Nebenwirkung. Blasenfunktionsstörungen werden nicht beschrieben [95].

Ein weiterer Ansatzpunkt von monoklonalen Antikörpern ist die Hemmung von Wachstumsfaktoren. Tumorzellen produzieren Wachstumsfaktoren, welche unter anderem die Bildung von Blutgefäßen zur Versorgung des Tumors stimulieren, den sogenannte Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Bevacizumab ist ein solcher Antikörper und bindet an den VEGF. Dadurch wird das Wachstum der Tumorzellen gehemmt. Unter den Nebenwirkungen von Bevacizumab gab das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) keine Beeinflussung der Blasenfunktion an. Es wurde als urogenitale Nebenwirkung das gehäufte Vorkommen von intestinal-vaginalen Fisteln beschrieben. Alle Patientinnen, bei denen sich eine Fistel ausbildete, hatten ebenfalls eine Bestrahlung erhalten [96]. Im Rahmen neuer Therapiestandards rücken auch Immuncheckpointinhibitoren, sowie Antibody-Drug-Conjugates in den Vordergrund. Durch den Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren zeigen sich Autoimmunerkrankungen als potentielle Nebenwirkungen. Ein Einfluss auf die Blasenfunktion wird nicht beschrieben [97]. Zum Zeitpunkt der Malignomtherapie in der betrachteten Patientinnenkohorte wurden Immuncheckpoint-Inhibitoren und Antibody-Drug-Conjugates noch nicht verwendet und werden daher in dieser Arbeit nicht gesondert betrachtet.

3. Methodik und Arbeitsdesign

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Fälle von urogynäkologischen Patientinnen der Universitätsmedizin Greifswald betrachtet. Die Analyse umfasst Fälle im Zeitraum von Januar 2011 bis Januar 2020. Als Voraussetzung galt, dass sich die Patienten in diesem Zeitraum in der Betreuung der Urogynäkologischen Sprechstunde der Universitätsmedizin wegen einer Blasenfunktionsstörung befanden. Die Informationen zu den einzelnen Patientinnen wurden mit Hilfe der digitalisierten Aufzeichnungen aus der urogynäkologischen Ambulanz gesammelt. Dazu diente das digitale Krankenhausdatenverarbeitungssystem. Als Einschlussfaktoren galten, eine vorherige maligne gynäkologische Tumorerkrankung und die anschließende Entwicklung einer Blasenfunktionsstörung. Auf 43 Patientinnen trafen diese Einschlusskriterien zu. Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt. Die „Fallgruppe“ (Gruppe 1) bilden Frauen, welche binnen eines Jahres nach Therapieende eine Blasenfunktionsstörung entwickelt hatten. Die „Kontrollgruppe“ (Gruppe 2) beinhaltet Patientinnen welche erst frühestens 1 Jahr nach abgeschlossener operativer, Chemo- oder Strahlentherapie eine Blasenfunktionsstörung erlitten. Die zeitliche Unterscheidung der beiden Gruppen wurde auf ein Jahr nach abgeschlossener Therapie festgelegt, da in dieser Zeit direkte und kurzfristige Nebenwirkungen der entsprechenden Therapie anzunehmen sind. So ergeben sich für die Fallgruppe (Gruppe 1) 11 Frauen und für die Kontrollgruppe (Gruppe 2) 32 Frauen. Anschließend wurden die Fälle mit Hilfe verschiedener Parameter analysiert. Anhand der Vielzahl der Blasenfunktionsstörungen wurden diese zur Vereinfachung in vier Gruppen unterteilt - Stressharninkontinenz, Überaktive Blase, Mischharninkontinenz und Blasenentleerungsstörungen. Für jede Patientin wurden die Form der Blasenfunktionsstörung und der Manifestationszeitpunkt, sowie die Tumorentität und der Zeitpunkt der Erstdiagnose erfasst. Außerdem erfolgte die Betrachtung der Therapie der malignen Tumorerkrankung für jede Patientin. Dabei wurden die operative Schritte, die Durchführung einer Chemotherapie, die Applikation einer Bestrahlung sowie die medikamentöse Therapie mittels Antikörpern und endokrin wirksamen Präparaten dokumentiert und deren zeitlicher Bezug zur diagnostizierten Blasenfunktionsstörung analysiert. Zuletzt wurde auf die Behandlung der Blasenfunktionsstörung eingegangen. Bei der Behandlung der Blasenfunktionsstörung erfolgte die Betrachtung der Verfahren, welche verwendet wurden und welchen Erfolg diese hatten. Anschließend wurden die so

generierten Daten mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms PSPP Version 1.4.1 statistisch analysiert. Dabei wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten betrachtet und mittels Tabellen und Diagrammen in Bezug zu den einzelnen Merkmalen der Tumorthherapie und der Blasenfunktionsstörungsformen gesetzt, sowie deren zeitlichen Verlauf verglichen. Des Weiteren wurden verschiedene therapeutische Optionen und deren Outcome verglichen. Für das Erstellen der Streudiagramme und der Kreisdiagramme wurden in Python die Bibliotheken Matplotlib und Seaborn verwendet. Zur Überprüfung der Gleichheit der Varianzen beider Gruppen wurde der Levene-Test angewendet und im Anschluss zur Überprüfung der Nullhypothese ein T-Test bzw. Welch-Test durchgeführt. Für die Verteilung verschiedener Merkmale wurden Kreuztabellen erstellt und mittels Chi-Quadrat-Tests geprüft. Diese Betrachtung gerät jedoch bei sehr kleinen Häufigkeiten an ihre Grenzen, da hier die Prüfgröße nicht als Chi-Quadrat-verteilt betrachtet werden kann. Zu diesem Zweck werden die häufigeren Merkmale binär mittels Chi-Quadrat-Test betrachtet. Durch diese Überprüfungen des kleinen Stichprobenumfangs sind die im folgenden Ergebnisteil aufgeführten Tabellen und Grafik als allein deskriptiv zu betrachten.

In Bezug auf die prognostische Beurteilung wurde eine Likert-Skala angewendet. Dadurch können Schlüsse auf einen Trend und Mittelwerte gewonnen werden. Es ist jedoch anzumerken, dass die Beurteilung mit Hilfe der Likert-Skala in der Literatur kontrovers diskutiert wird, da die einzelnen ordinal verteilten Punkte der Likert-Skala nicht immer durch gleich große Intervalle zu unterscheiden sind [98]. Unter Beachtung dieses Kritikpunktes wird mittels Chi-Quadrat-Test und T-Test eine statistische Betrachtung erwogen.

Anhand der ausgewerteten Daten wurde ein Fragenkatalog erstellt, welcher als Ausblick im Anhang zu finden ist. Dieser soll in Zukunft helfen, die ersten Schlussfolgerungen zu spezifizieren und weitere Risikofaktoren aufzudecken, um die Betreuung und Therapie der onkologischen Patientinnen weiterhin zu verbessern.

4. Ergebnisse

4.1. Gesamtheit der Patientinnen

Im Folgenden wird das Patientinnenkollektiv beschrieben. Zuerst erfolgt eine Betrachtung des Gesamtkollektivs von 43 Frauen und anschließend die differenzierte Betrachtung der beiden Gruppen. Hier ist die Gruppe 1 als jenes Patientinnenkollektiv beschrieben, welches binnen eines Jahres nach Ende der Malignomtherapie eine Blasenfunktionsstörung entwickelt. In der Gruppe 2 sind die Frauen zusammengefasst, die erst nach Verstreichen von über einem Jahr nach Ende der adjuvanten Malignomtherapie eine Blasenfunktionsstörung präsentieren. Als Ende der adjuvanten Therapie wird der Abschluss einer Strahlen-, Antikörper- oder Chemotherapie betrachtet. Im Folgenden werden zunächst die allgemeinen Risikofaktoren für eine BFS, welche bereits im Grundlagenteil unter 2.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren beschrieben wurden betrachtet.

4.1.1. Risikofaktoren

Aus dem Grundlagenteil ergibt sich als erstes der Risikofaktor Alter. Das Gesamtkollektiv beinhaltet 43 Patientinnen, welche zum Analysezeitraum im Mittel 68,3 Jahre alt waren. Die Altersverteilung aller Patientinnen ist in der Abbildung 3 dargestellt. In den folgenden Histogrammen ist das Alter in Jahren je nach Untersuchungskategorie auf der X-Achse aufgetragen, auf der y-Achse finden sich die jeweiligen absoluten Häufigkeiten.

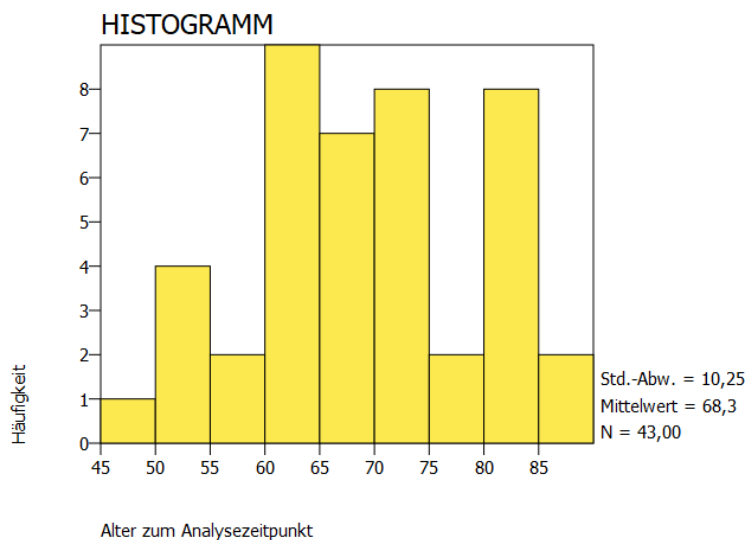


Abbildung 3: Alter zum Analysezeitpunkt des Gesamtkollektivs

Die Altersverteilung bei Erstdiagnose der Blasenfunktionsstörung liegt im Mittel bei 60,7 Jahren mit einem Minimum bei 31 Jahren und einem Maximum bei 81 Jahren. Wie in Abbildung 4 zu sehen, erkrankten die meisten Frauen in einem Alter zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr.

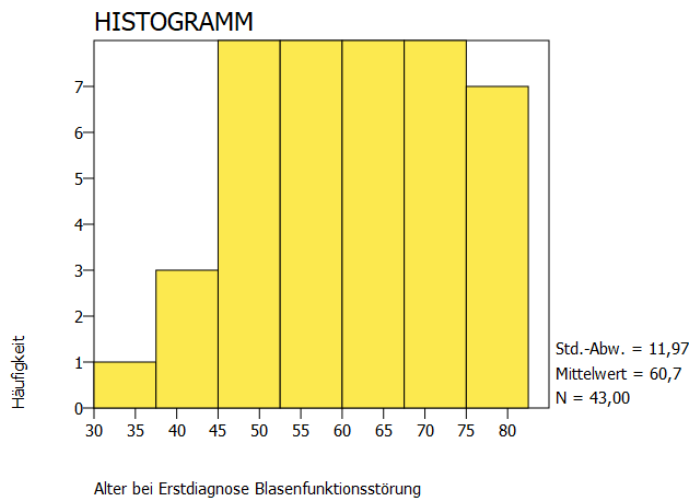


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose der Blasenfunktionsstörung des Gesamtkollektivs

Das Alter der Patientinnen des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der onkologischen Erkrankung beträgt durchschnittlich 54,6 Jahre mit einem Minimum bei 26 Jahren und einem Maximum bei 80 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 5 dargestellt.

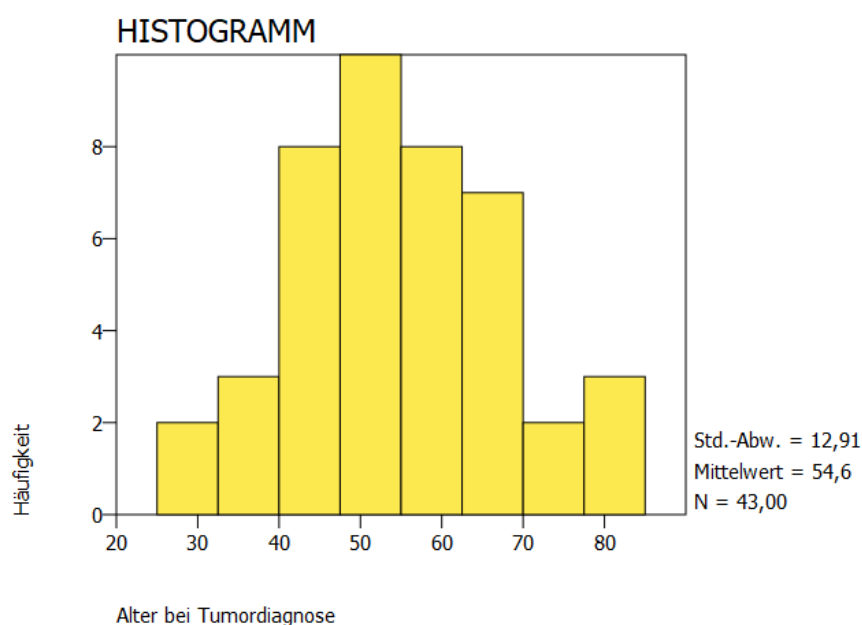


Abbildung 5: Alter bei Tumordiagnose des Gesamtkollektivs

Die Anzahl vaginaler Geburten liegt im Gesamtkollektiv bei 2,33. Die Anzahl variiert, wie der Tabelle 3 zu entnehmen ist zwischen einer Frau, die nie vaginal geboren hat und 3 Frauen, die 6 Kinder vaginal geboren haben. Keine Frau des Gesamtkollektivs ist eine Nullipara.

Tabelle 3: Anzahl der vaginalen Geburten des Gesamtkollektivs

	Anzahl vaginaler Geburten
Gültige	42
Fehlende Werte	1
Mittelwert	2,33
Standardabweichung	1,32
Minimum	0
Maximum	6

Der durchschnittliche BMI im Gesamtkollektiv beträgt 30 kg/m². Bei zwei Patientinnen liegen keine Angaben zum BMI vor. Das Minimum liegt bei 18 kg/m² und das Maximum bei 44 kg/m². Es zeigt sich eine große Standardabweichung von 5,98 kg/m², was dem Histogramm in Abbildung 6 zu entnehmen ist.

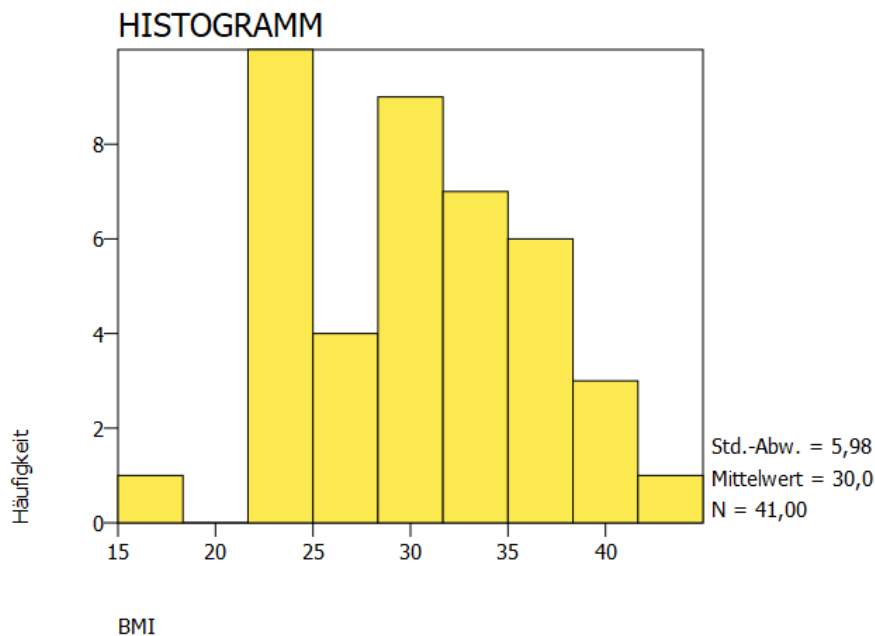


Abbildung 6: BMI-Verteilung im Gesamtkollektiv

In Zusammenfassung der o.g. Risikofaktoren ergibt sich in der Gesamtheit der Stichprobe ein gleiches Alter für die Blasenfunktionsstörungsmanifestation, wie in einer ähnlichen Studie mit insgesamt 8.000 deutschen und dänischen Frauen. Eine BFS ohne

Malignomvorgeschichte, beschrieben diese zumeist im Zeitraum vom 50.-59. Lebensjahr [2]. Der BMI ist deutlich höher als im bundesdeutschen Durchschnitt [99]. Die Anzahl der vaginalen Geburten liegt über der aktuellen Reproduktionsrate von 1,58 Kindern pro Frau [100]. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass ein Teil der eingeschlossenen Patientinnen bereits vor 1950 geboren wurden und beispielsweise im Jahre 1965 die Reproduktionsrate mit 2,51 Kindern pro Frau in Westdeutschland und 2,48 Kindern pro Frau in Ostdeutschland [101] noch deutlich höher war.

4.1.2. Anatomisches Korrelat

Im Rahmen der urogynäkologischen Sprechstunde erfolgte die Beurteilung des weiblichen Beckenbodens. Die Verteilung der erhobenen anatomischen Korrelate wurde primär mittels Kreuztabellen betrachtet und anschließend zur besseren Visualisierung in ein Kreisdiagramm überführt. In den folgenden Kreisdiagrammen sind die relativen Häufigkeiten der einzelnen Merkmale in Prozent angegeben und die absoluten Häufigkeiten in Klammern abzulesen. Im Gesamtkollektiv liegt bei sechs Patientinnen ein Descensus uteri vor. Hiervon weisen 50% ein Descensus uteri Grad 2 auf, wie in Abbildung 7 abzulesen ist. Es ist anzumerken, dass im Gesamtkollektiv 18 Patientinnen im Rahmen der Malignomtherapie hysterektomiert wurden und somit für die Beurteilung eines Descensus uteri entfallen, was die Gesamtzahl von 25 Frauen abbildet

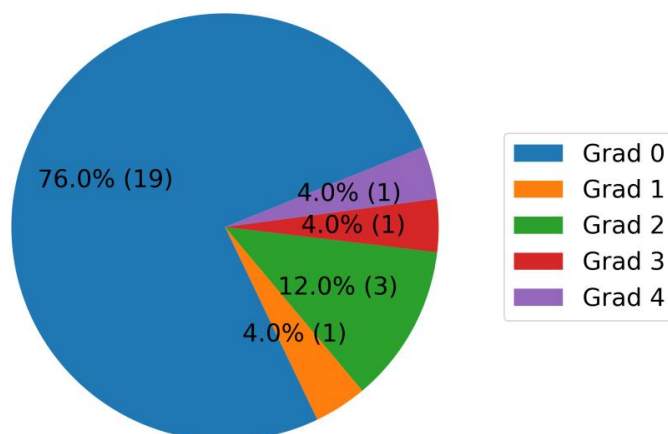


Abbildung 7: Grad des Descensus uteri der 25 nicht hysterektomierten Frauen

Ein Descensus vaginae liegt wie in Abbildung 8 dargestellt, im Vergleich zum Descensus uteri im Gesamtkollektiv häufiger vor, da dieser auch bei den hysterektomierten Frauen auftreten kann.

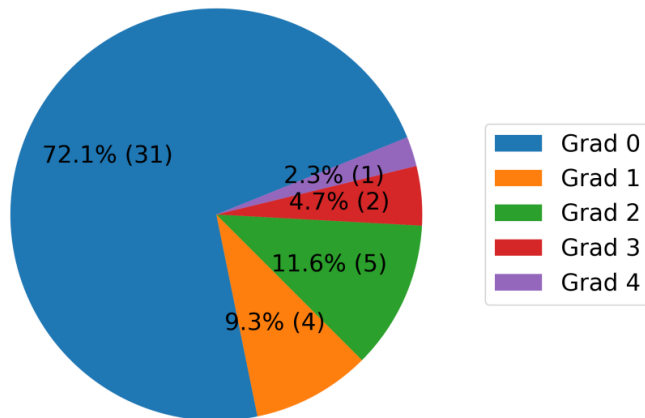


Abbildung 8: Grad des Deszensus vaginae im Gesamtkollektiv von 43 Frauen

Zur Beurteilung der Genese und Therapie einer Belastungsharninkontinenz ist die Beurteilung der Urethra hilfreich. Im Gesamtkollektiv liegt bei 17 Frauen ein Deszensus urethrae und bei nur einer Patientin eine hypomobile Urethra vor.

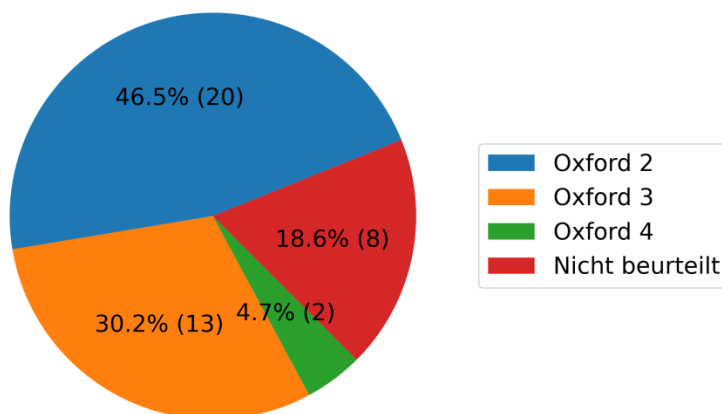


Abbildung 9: Beurteilung der Beckenbodenmuskulatur mittels modifizierter Oxford-Skala im Gesamtkollektiv von 43 Frauen

Mit Hilfe der modifizierten Oxfordskala von 0 (keine Kontraktion palpabel) bis 5 (starke Muskelkontraktion palpabel) wird die Funktionsfähigkeit der Beckenbodenmuskulatur beurteilt (siehe Anhang B). Da das Patientinnenkollektiv von unterschiedlichen Ärzten beurteilt wurde, liegen in 8 Fällen keine Angaben des Untersuchers zur Funktionsfähigkeit der Beckenbodenmuskulatur vor. In der Abbildung 9 ist die Beckenbodenfunktion für die

erfassten Fälle abgebildet. Eine Kontraktionsbeurteilung von Oxford 0 und 1 wird bei keiner Patientin beschrieben. Liegen die entsprechenden Merkmale bei keiner Patientin vor, so werden sie auch nicht in der Legende des Kreisdiagramms wiedergespiegelt. Bei 46,5% der Patientinnen zeigt sich mit einer Beurteilung von Oxford 2, also einer schwachen Muskelkontraktion eine deutliche Insuffizienz der Beckenbodenmuskulatur. Nur 2 Patientinnen zeigen eine gute Muskelkontraktion mit einer Beurteilung von Oxford 4.

4.1.3. Blasenfunktionsstörungen

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Entitäten der Blasenfunktionsstörungen wird in der folgenden Abbildung 10 dargestellt. Im Gesamtpatientinnenkollektiv klagen 8 Frauen über Symptome einer überaktiven Blase (18,6 %) und 14 über eine Belastungsharninkontinenz (32,6 %). In 17 Fällen besteht eine Mischharninkontinenz (39,5 %) und in 4 Fällen liegt eine Blasenentleerungsstörung (9,3 %) vor.

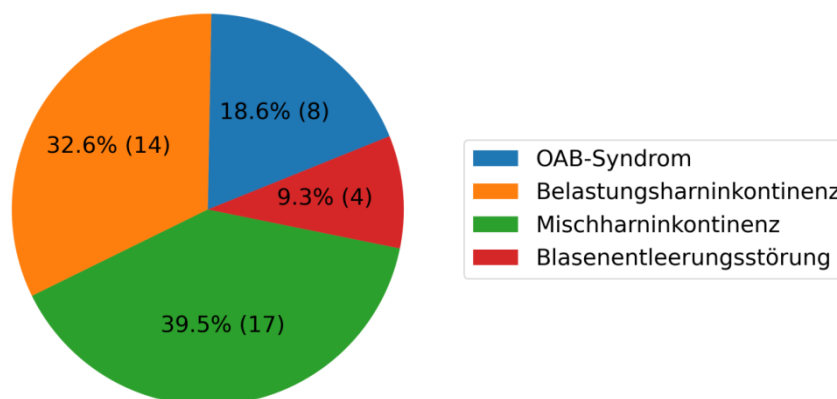


Abbildung 10: Verteilung der Blasenfunktionsstörungen im Gesamtkollektiv von 43 Frauen

4.1.4. Verteilung der Malignomentitäten im Gesamtkollektiv

Die Malignome sind auf Grund ihrer Therapie in fünf Gruppen unterteilt. Mamma- und Zervixkarzinom bilden jeweils eine einzelne Gruppe. Ovarial- und Tubenkarzinome werden auf Grund ihrer ähnlichen Pathogenese und Therapie zusammengefasst. Auf Grund der sehr kleinen Gruppe an plattenepithelialen Vulva- und Vaginakarzinomen werden auch diese zusammengefasst. Unter Uterusmalignome wurden maligne Tumore des Corpus uteri inklusive der Sarkome und Karzinome des Endometriums zusammengefasst. In Tabelle 4 ist die Verteilung dieser genannten Gruppen aufgeführt. Ovarial- und Tubenkarzinome liegen

bei fünf Patientinnen vor, maligne Uterustumore bestehen in sechs Fällen. Ein Zervixkarzinom liegt bei sieben Patientinnen vor, ein Vulva-/Vaginakarzinom wurde in nur drei Fällen und damit als seltenste Tumorentität diagnostiziert. Beim Mammakarzinom findet sich die größte Gruppe mit 22 der insgesamt 43 Patientinnen.

Tabelle 4: Verteilung Malignomentitäten Gesamtkollektiv

	Häufigkeit	Prozent
Ovarial-/Tubenkarzinom	5	11,63%
Maligne Uterustumore	6	13,95%
Zervixkarzinom	7	16,28%
Vagina-/Vulvakarzinom	3	6,98%
Mammakarzinom	22	51,16%
Gesamt	43	100,00

4.1.5. Zeitdifferenz der Entstehung der Blasenfunktionsstörung

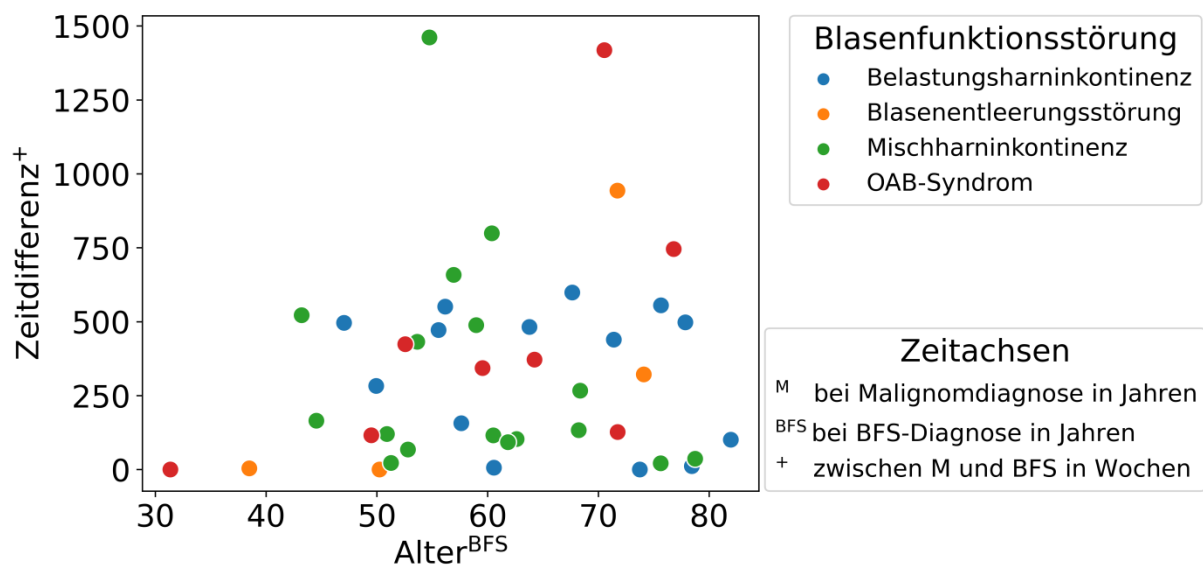


Abbildung 11: Scatterplot in Bezug auf die Zeitdifferenz zur Entwicklung der Blasenfunktionsstörungenformen in Tagen entsprechend des Alters des Gesamtkollektivs

Auf das Gesamtkollektiv betrachtet liegt die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Tumors und des Auftretens einer Blasenfunktionsstörung im Mittel bei 6,28 Jahren. Hierbei liegt das Minimum bei 0 Monaten und das Maximum bei 28 Jahren, mit einer großen Standardabweichung von 6,13 Jahren. Es zeigt sich eine sehr weite Streuung der Zeitdifferenzen. In Abbildung 11 ist die Zeitdifferenz in Wochen zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der onkologischen Tumorerkrankung und der Entstehung einer

Blasenfunktionsstörung auf der Y-Achse aufgetragen. Das Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Manifestation der Blasenfunktionsstörung (Alter^{BFS}) in Jahren ist auf der X-Achse abzulesen. Die Verteilung ist entsprechend den Blasenfunktionsstörungenformen farblich zuordenbar. In allen Altersgruppen finden sich geringe Zeitdifferenzen, entsprechend der Gruppe 1, die Patientinnen beinhaltet, welche postoperativ oder binnen eines Jahres nach abgeschlossener adjuvanter Therapie eine Blasenfunktionsstörung entwickeln. Für die Gruppe 2, in welcher die Patientinnen eine BFS erst nach über einem Jahr nach Therapieende entwickeln, zeigte sich eine Häufung im mittleren Altersbereich vom 45. bis 75. Lebensjahr.

4.1.6. Therapieoptionen

Des Weiteren werden die verschiedenen Optionen zur Therapie der BFS betrachtet. Dabei werden sowohl konservative, als auch operative Therapiestrategien in Hinblick auf ihre Prognose verglichen.

Tabelle 5: Therapieoptionen der BFS im Gesamtkollektiv

Therapieoption	Konstanz	Besserung	Heilung	Unbekannter Verlauf	Gesamt
Pessar	1	2	0	1	4
Östrogenisierung	2	1	0	3	6
Selbstkatheterisierung	2	0	0	1	3
Elektrostimulation	1	4	0	2	7
β-3-Adrenorezeptor-Agonist	0	1	0	0	1
Blasenschrittmacher	1	0	0	0	1
SSNRI	0	8	1	1	10
M-Acetylcholin-Rezeptorantagonist	1	10	1	0	12
Beckenbodentraining	11	8	0	0	19
Operation	1	1	12	0	14

In der Tabelle 5 sind die verschiedenen Therapieoptionen der BFS und deren Prognose abgebildet. Als Basismaßnahme zeigt das Beckenbodentraining bei elf Frauen nur eine Konstanz der BFS und in acht Fällen eine Besserung. Durch eine medikamentöse Therapie der SHI mittels SSNRI zeigt sich bei acht Frauen eine Besserung der BFS. Im Rahmen des OAB-Syndroms kann mittels eines M-Acetylcholin-Rezeptorantagonisten bei zehn Frauen eine Besserung erlangt werden. Bei je einer Frau ergibt sich eine Heilung der BFS durch eine medikamentöse Therapie. Zwölf von vierzehn operierten Frauen zeigen eine Heilung.

In der Tabelle 6, werden die verschiedenen OP-Formen, welche zum Therapieren der BFS im Gesamtkollektiv verwendet werden, abgebildet. Die Kolposuspension nach Burch, als auch die Vaginaefixation nach Amreich-Richter werden hier am häufigsten durchgeführt. Es zeigt sich bei allen mit diesen Operationsformen therapierten Frauen eine vollständige Genesung. Bei der TVT-Einlage beschreiben je ein Drittel der Frauen eine gleichbleibende Symptomatik, eine Besserung oder Rekonvaleszenz. Auch Mesh-Einlage und vordere Plastik mit vaginaler Hysterektomie zeigen eine postoperative Heilung.

Tabelle 6: Operationsverfahren im Gesamtkollektiv

OP-Verfahren	konstant	Besserung	Heilung	Gesamt
Vordere Vaginale Plastik mit vaginaler Hysterektomie	0	0	2 (14,3%)	2 (14,3%)
Mesh-Einlage	0	0	1(7,1%)	1 (7,1%)
Kolposuspension nach Burch	0	0	4 (28,6%)	4 (28,6%)
Vaginaefixation nach Amreich-Richter	0	0	4 (28,6%)	4 (28,6%)
TVT-Einlage	1 (7,1%)	1(7,1%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)
Gesamt	1 (7,1%)	1 (7,1%)	12 (85,7%)	14 (100%)

4.2. Vergleich der betrachteten Gruppen

Im Folgenden werden die beiden Gruppen entsprechend den oben für das Gesamtkollektiv bereits aufgeführten Risikofaktoren verglichen. Die Gruppe 1 wird als jenes Patientinnenkollektiv bezeichnet, welches direkt postoperativ bis ein Jahr nach Ende der adjuvanten Therapie eine BFS entwickelte. In der Gruppe 2 sind alle Patientinnen eingeschlossen, die nach Ablauf eines Jahres nach abgeschlossener adjuvanter Therapie eine BFS entwickelten.

4.2.1. Vergleich der allgemeinen Risikofaktoren

In den folgenden Boxplots werden die Verteilungen des Alters, des BMIs und der Anzahl vaginaler Geburten zwischen den beiden definierten Gruppen verglichen. Es sind der Median als dicke schwarze Linie und der Interquartilsabstand als gelber Kasten dargestellt, sowie Ausreißer und Extremwerte markiert die mehr als den Faktor 1,5 vom 1. bzw. 3. Quantil abweichen. In der Legende sind außerdem Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Die Betrachtung des Medians ist weniger anfällig für Extremwerte als das arithmetische Mittel.

Im Boxplot der Abbildung 12 ist die Altersverteilung in Jahren der beiden Gruppen dargestellt. Zum Analysezeitpunkt findet sich eine mittlere Altersdifferenz der beiden Gruppen von 1,9 Jahren (69,7 Jahre, Gruppe 1 vs. 67,8 Jahre, Gruppe 2), was sich mit den eingezeichneten ähnlichen Medianen beider Gruppen deckt. Dem Vergleich des Interquartilsabstandes beider Gruppen ist zu entnehmen, dass das Alter in der Gruppe 1 eine größere Streuung hat als in Gruppe 2. Im durchgeführten T-Test kann die Gleichheit der Mittelwerte jedoch mit einem p-Wert von 0,599 statistisch nicht bewiesen werden.

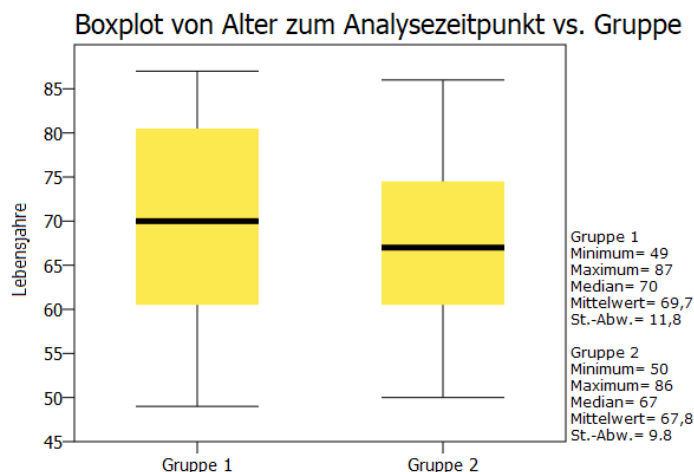


Abbildung 12: Vergleich des Alters zum Analysezeitpunkt

Der Vergleich der Altersverteilung beider Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der BFS ist dem Boxplot in Abbildung 13 zu entnehmen. Es zeigt sich ein Unterschied für das arithmetische Mittel des Manifestationsalter von 2,5 Jahren bei gleichem Median von 60 Jahren. So ist das mittlere Ersterkrankungsalter für eine BFS in der Gruppe 1 bei 58,9 Jahren und in der Gruppe 2 bei 61,4 Jahren. Des Weiteren beinhaltet die Gruppe 1 eine größere Spannweite mit einem Minimum bei 31 Jahren und das Maximum bei 78 Jahren, als die Gruppe 2. Im Levene-Test ist mit einem Signifikanzwert von 0,048 davon auszugehen, dass die Varianzen in den Gruppen nicht gleichverteilt sind. Somit erfolgt der Welch-Test unter Annahme der Nullhypothese, dass die Mittelwerte beider Gruppen gleich sind. Dies kann mit einem p-Wert von 0,47 jedoch nicht statistisch belegt werden. Die tabellarische Darstellung dieser Werte findet sich im Anhang B in Tabelle 29.

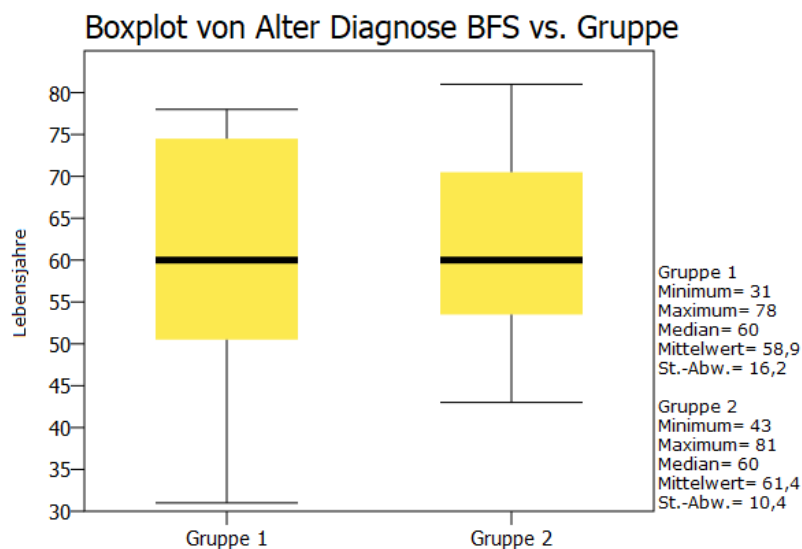


Abbildung 13: Vergleich des Alters bei Diagnosestellung der BFS

Vergleicht man nun die beiden Gruppen in Bezug auf das Alter bei Malignomdiagnose, so sind die Frauen der Gruppe 1 im Durchschnitt 3,9 Jahre später an einem gynäkologischen oder senologischen Malignom erkrankt als die Frauen der Gruppe 2, was die Abbildung 14 veranschaulicht. Im Boxplot ist der Unterschied des Medians auffällig. Für den zweiseitigen T-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,234, der bei Annahme einer Gleichverteilung der Varianzen keinen statistisch signifikanten Unterschied findet. Auch hier ist wieder auf die bedingte Aussagekräftigkeit hinzuweisen, da für die Gruppe 2 an Hand des Interquantilabstandes zum Median eine annähernde Gleichverteilung der Altersstruktur zu erkennen ist, während diese in der Gruppe 1 stark streut. Da die Patientinnen der Gruppe 1 binnen eines Jahres nach Ende der Malignomtherapie die Blasenfunktionsstörung

entwickeln, ergibt sich für das Alter bei Malignomdiagnose und dem Alter bei Blasenfunktionsstörungsdiagnose eine ähnliche Verteilung.

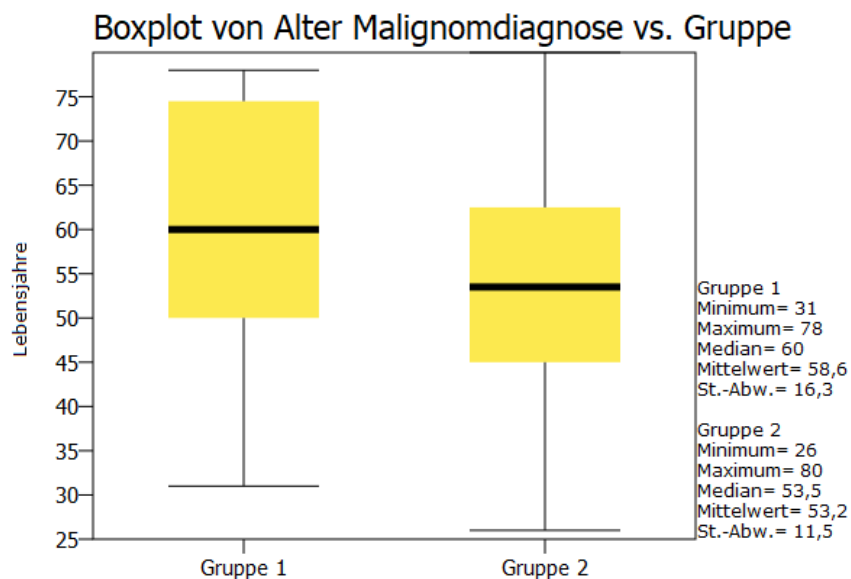


Abbildung 14: Vergleich des Alters bei Malignomdiagnose

Die mittlere Anzahl vaginaler Entbindungen ist in der Gruppe 1 mit 2,7 Geburten um 0,48 Geburten höher als in der Gruppe 2. Der Median liegt in beiden Gruppen wie im Boxplot der Abbildung 15 dargestellt bei zwei vaginalen Entbindungen. Es ist die Anzahl der vaginalen Entbindungen für beide Gruppen abgebildet. Da in der Gruppe 2 deutlich mehr Frauen betrachtet wurden, die zumeist zwei Kinder vaginal gebären, sind hier vermehrte Ausreißer und Extremwerte in Bezug auf den Interquartilsbereich zu erwarten. Mit einem Kreis ist hier ein Ausreißer und mit einem Stern ein Extremwert angegeben. Die angegebenen Zahlen beziehen sich auf die intern vergebenen Fallnummern. Die Anzahl der maximalen vaginalen Geburten ist mit sechs Entbindungen in beiden Gruppen gleich. Die Anzahl der Frauen, welche weniger als zwei Kinder spontan vaginal entbunden haben ist in der Gruppe 2 mit sieben Frauen größer. Nullipara gibt es im untersuchten Kollektiv nicht. Zwei Geburten erfolgten per Sectio caesarea. Mit einem wie im Anhang B in Tabelle 30 berechneten p-Wert von 0,32 kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Geburtenzahl in beiden Gruppen belegt werden.

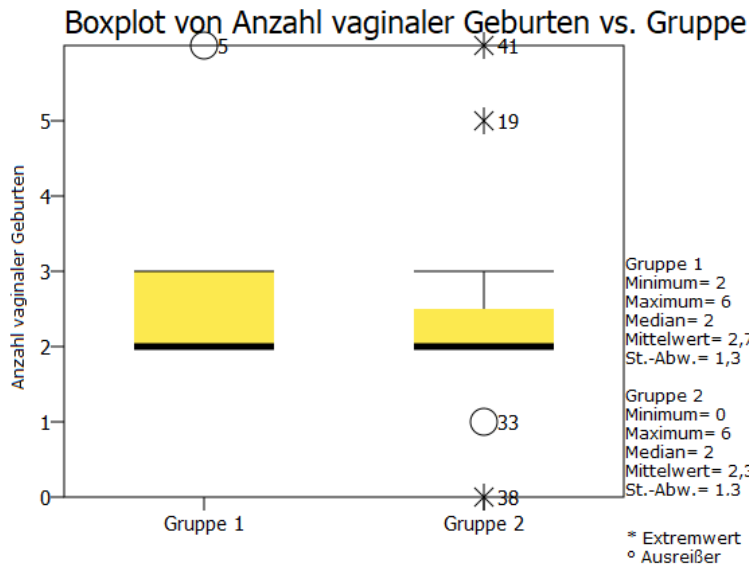


Abbildung 15: Vergleich der Anzahl vaginaler Geburten

Im folgenden Boxplot der Abbildung 16 ist der BMI in kg/m^2 auf der Ordinate aufgetragen. Es zeigt sich, dass beide Patientinnengruppen einen ähnlichen Mittelwert des BMI haben ($31 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs. $29,35 \text{ kg}/\text{m}^2$ und der Median für beide Gruppen ebenfalls gleich ist. Anhand des Interquantilabstandes und des unterschiedlichen Bezugs zum Median, kann auf die verschiedene Verteilung des BMIs in den Gruppen geschlossen werden. So streut dieser in der Gruppe 2 verstärkt. Das Minimum in dieser Gruppe ist mit $18 \text{ kg}/\text{m}^2$ und das Maximum mit $44 \text{ kg}/\text{m}^2$ angegeben. Anhand des durchgeführten Levene-Test ist jedoch von gleichen Varianzen der Gruppen auszugehen. Der T-Test zeigt sich für die Mittelwerte beider Gruppen mit einem p-Wert von 0,447 keinen statistisch signifikanten Unterschied.

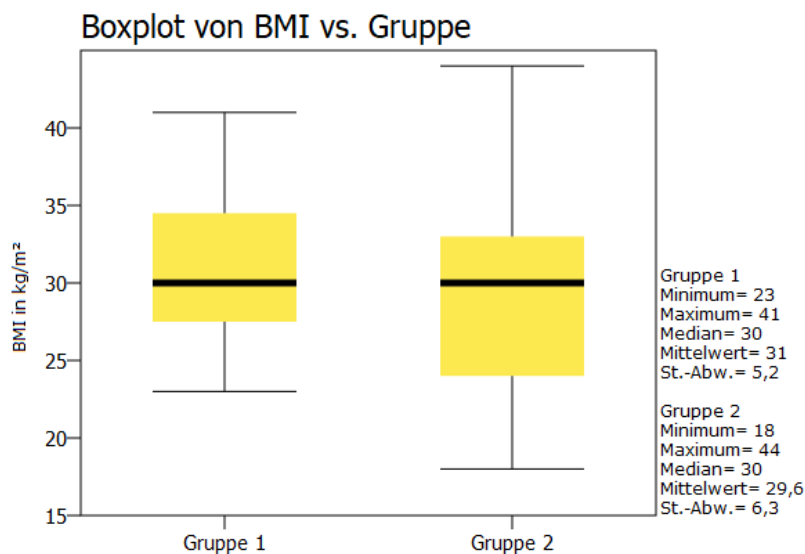


Abbildung 16: Vergleich des BMI

4.2.2. Vergleich der Blasenfunktionsstörungen

Die Häufigkeiten der BFS zwischen den beiden Gruppen werden in den Abbildung 17 und Abbildung 18 verglichen. In beiden Gruppen sind Belastungsharninkontinenz und Mischharninkontinenz die häufigsten Formen einer Blasenfunktionsstörung. Das OAB-Syndrom tritt in der Gruppe 1 mit 9,1% seltener auf als eine Blasenentleerungsstörung (18,2). In der Gruppe 2 zeigt sich dies entgegengesetzt (OAB 21,9% vs. BES 6,2%) .

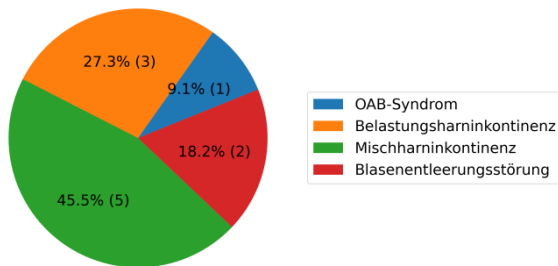


Abbildung 17: Verteilung Blasenfunktionsstörungen Gruppe 1

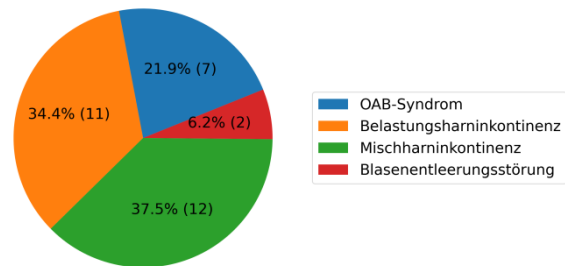


Abbildung 18: Verteilung Blasenfunktionsstörungen Gruppe 2

4.2.3. Vergleich der Malignomentitäten

In den folgenden Abbildung 19 und Abbildung 20 werden die Prävalenzen der Malignome verglichen. In beiden Gruppen stellen Mammakarzinome die häufigsten Tumorentitäten dar und liegen bei etwa der Hälfte der Patientinnen vor (45,5% Gruppe 1 und 53,1% Gruppe 2). Vagina- und Vulvakarzinome liegen in der Patientinnengruppe mit Auftreten der BFS binnen eines Jahres nicht vor und werden daher auch in der Legende der Abbildung 19 nicht aufgeführt. In der Gruppe 2 tritt diese Entität ebenfalls am seltensten mit nur 3 Patientinnen auf.

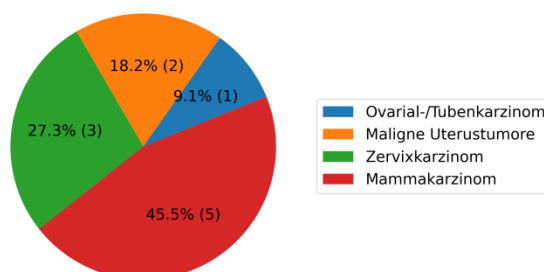


Abbildung 19: Verteilung der Malignomentitäten Gruppe 1

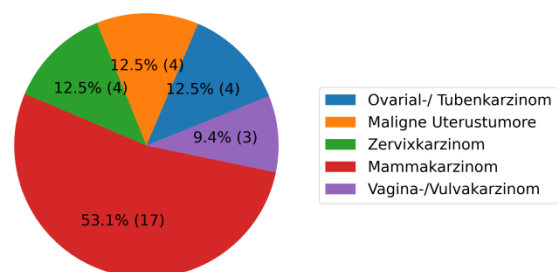


Abbildung 20: Verteilung der Malignomentitäten Gruppe 2

4.2.4. Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen je nach Zeitintervall

In der folgenden Tabelle 7 sind die absoluten und die prozentualen Häufigkeiten der Zeitintervalle bis zum Auftreten der BFS abgebildet. Hierbei ist die Gruppe 1 etwas detaillierter aufgeschlüsselt um postoperative BFS von BFS unter adjuvanter Therapie unterscheiden zu können. So finden sich bei fünf Patientinnen eine direkt postoperativ diagnostizierte BFS. Unter der adjuvanten Therapie als auch binnen eines Jahres nach Therapieende entwickelten je drei Patientinnen eine BFS. In der Gruppe 1 leidet der größte Anteil der Frauen an einer Mischharninkontinenz (45%), jedoch ist nie direkt postoperativ eine MHI diagnostiziert. Blasenentleerungsstörungen liegen in dieser Gruppe jedoch nur postoperativ vor. Auch OAB und SHI treten in dieser Gruppe vor abgeschlossener Therapie auf. In der Gruppe 2 sind MHI (27,9%) und SHI (25,6%) die vorherrschenden Entitäten der BFS. Eine OAB tritt seltener auf (16,3%) und eine BES liegt nur bei 2 Patientinnen (4,7%) vor.

Tabelle 7: Kreuztabelle Blasenfunktionsstörungsform entsprechend der Zeitintervalle

Blasenfunktionsstörungsform	direkt postoperativ	unter adjuvanter Therapie	binnen 1 Jahres nach Therapieende	nach über 1 Jahr nach Therapieende	Gesamt
OAB-Syndrom	1 (2,3%)	0	0	7 (16,3%)	8 (18,6%)
Belastungsharninkontinenz	2 (4,7%)	1 (2,3%)	0	11 (25,6%)	14 (32,6%)
Mischharninkontinenz	0	2 (4,7 %)	3 (7,0%)	12 (27,9%)	17 (39,5%)
Blasenentleerungsstörung	2 (4,7%)	0	0	2 (4,7%)	4 (9,3%)
Gesamt	5 (11,6 %)	3 (7,0%)	3 (7,0%)	32 (74,4%)	43(100%)

4.2.5. Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen je nach Alter bei Diagnosestellung des Malignoms

In der folgenden Abbildung 21 sind mehrere Scatterplots in Bezug auf das Alter bei Diagnose der BFS in Jahren ($\text{Alter}^{\text{BFS}}$), das Alter bei Malignomdiagnose in Jahren (Alter^{M}) sowie deren Zeitdifferenzen in Wochen ($\text{Zeitdifferenz}^{\text{+}}$) für alle Patientinnen in Relation gesetzt. Die unterschiedlichen BFS-Formen sind farblich gekennzeichnet. In der Diagonale sind die Dichteverteilungen der oben genannten Merkmale abgebildet. Die einzelnen Messpunkte werden mit einer Gaußkurve ersetzt. Die dargestellten Kurven entsprechen den Summen der Verteilung der Gaußfunktionen. Dieses Vorgehen hilft besonders bei kleiner Kohorte

zeitliche Ungenauigkeiten besser einzuordnen. Jede Patientin, die in die Urogynäkologische Sprechstunde kommt, gibt mit einer zeitlichen Unsicherheit den Beginn der Blasenfunktionsstörung an, aber auch die einzelnen Therapieoptionen beim Malignom sind anamnestisch nicht immer auf einen genauen Tag datierbar, daher ist die Annahme einer Gaußkurve plausibel.

In Bezug auf das Alter bei Diagnosestellung des Malignoms zeigt sich eine ähnliche Häufung aller BFS-Formen im Bereich des 50. Lebensjahres. In Bezug auf die BFS-Formen zeigt sich ein früherer Peak einer MHI im Vergleich zur SHI, was sich in der Normalbevölkerung entgegengesetzt präsentiert [5]. Die Mischharninkontinenz zeigt ein früher auftretendes Maximum in Bezug auf die Zeitdifferenz zwischen Malignomdiagnose und Blasenfunktionsstörung.

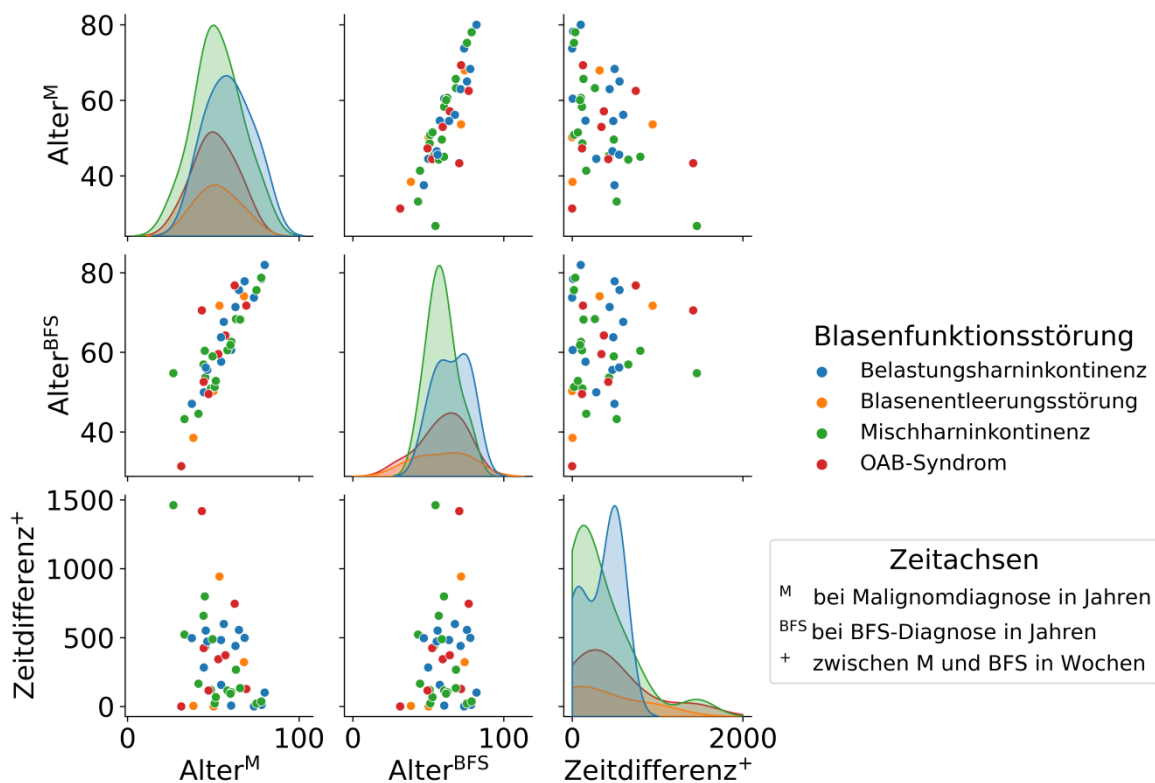


Abbildung 21: Pairplot der Zeitdifferenzen entsprechend des Alters bei Malignomdiagnose aller Patientinnen

In Abbildung 22 ist die Zeitdifferenz zwischen dem Alter bei Malignomdiagnosestellung (Alter^M) und dem Alter zur Entwicklung der BFS über das Alter bei Malignomdiagnose dargestellt. Für jede einzelne BFS wurde eine lineare Regression durchgeführt. Die Fehlerbalken der Regressionsgeraden sind ebenfalls farblich gekennzeichnet. Bei der Betrachtung von MHI und SHI der Stichprobengesamtheit zeigt sich mit zunehmendem Alter

bei Diagnosestellung des Malignoms, dass sich die Zeitdifferenz bis zur Entwicklung der BFS verkürzt. Beim OAB ist die Regressionsgerade konstant. Bei bestehender Datenlage und auf Grund der großen Streuung lässt dies jedoch keine Vorhersagen für einen individuellen Fall zu. Bei der Betrachtung der BES gehen nur 4 Patientinnen ein, weshalb auch hier die Regressionsgerade nicht bewertet werden kann.

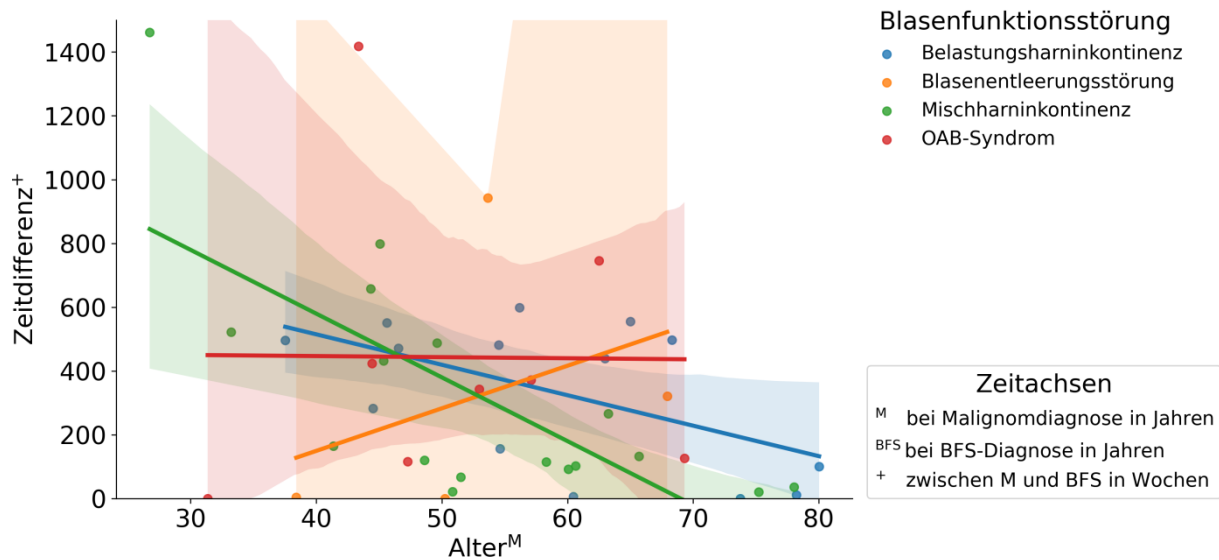


Abbildung 22: Zeitliche Trends entsprechend der Blasenfunktionsstörungsformen des Gesamtkollektivs

4.3. Blasenfunktionsstörungsverteilung je nach Malignom

In der unten aufgeführten Kreuztabelle (Tabelle 8) ist aufgezeigt, welche Blasenfunktionsstörungen nach welchen Tumorentitäten auftraten. Beim am häufigsten auftretenden Mammakarzinom ist die MHI die häufigste BFS. Blasenentleerungsstörungen finden sich bei allen anderen Tumorentitäten, nur nach dem Mammakarzinom nicht, was durch die Abwesenheit einer Operation des Genitals zu erklären wäre. Der Chi-Quadrat-Test kann auf Grund des kleinen Umfangs der Stichprobe nicht für alle Variablen durchgeführt werden. Daher wurden für die Malignome jeweils die häufigsten BFS-Formen mittels Chi-Quadrat-Test geprüft. Allein für das Mammakarzinom findet sich eine statistisch signifikante Häufung einer MHI mit einem p-Wert von 0,039. Das Vulva- und Vaginakarzinom wurde auf Grund der kleinen Fallzahl nicht in die Berechnung integriert. Für alle übrigen Malignomentitäten kann bei einem p-Wert von größer als 0,05 kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Tabelle 8: Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen entsprechend der Malignomentität mit p-Wert-Bestimmung mittels Chi-Quadrat-Test

	Ovarial-/ Tuberkarzinom	Uterus- malignom	Zervix- karzinom	Vagina-/ Vulvakarzinom	Mamma- karzinom	Gesamt
OAB-Syndrom	0 (0%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	5 (11,6%)	8 (18,6%)
Belastungs- harninkontinenz	1 (2,3%)	4 (9,3%) p= 0,055	3 (7,0%) p= 0,525	1 (2,3%)	5 (11,6%)	14 (32,6%)
Mischharn- inkontinenz	3 (7,0%) p= 0,319	0 (0%)	2 (4,7%)	0 (0%)	12 (27,9%) p= 0,039	17 (39,5%)
Blasent- leerungsstörung	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0 (0%)	4 (9,3%)
Gesamt	5 (11,6%)	6 (14,0%)	7 (16,3%)	3 (7,0%)	22 (51,2%)	43 (100%)

In der Tabelle 9 sind BFS-Formen entsprechend ihres Auftretens nach den jeweiligen Malignomen dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die MHI und die SHI dominieren. Alle MHI-Fälle treten bei Patientinnen nach Mammakarzinomerkrankung auf und sind auch die einzige BFS-Form binnen eines Jahres. Eine SHI zeigt sich nach Uterusmalignomen und Zervixkarzinomen. Zu einer BES kommt es nach Ovarial- und Zervixkarzinomoperation. Am seltensten tritt ein OAB-Syndrom auf und wurde nur nach einem Zervixkarzinom diagnostiziert. Die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test auf Abhängigkeit werden nur von den Mammakarzinompatientinn erfüllt. Es zeigt sich ein signifikanter p-Wert von 0,001, der eine Abhängigkeit nahelegt. Für das Uterusmalignom wurde bei einer Stichprobenzahl von 2 der Fisher-Exakt-Test angewendet, der mit einem Wert von 0,064 keine signifikante Abhängigkeit beweist.

Tabelle 9: Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen entsprechend der Malignomentität der Gruppe 1 mit p-Wert-Bestimmung mittels Fisher-Exakt-Test (*) und Chi-Quadrat-Test (°)

	Ovarial-/ Tuberkarzinom	Uterus- malignome	Zervix- karzinom	Mamma- karzinom	Gesamt
OAB-Syndrom	0	0	1	0	1
Belastungsharninkontinenz	0	2 (p= 0,06*)	1	0	3
Mischharninkontinenz	0	0	0	5 (p= 0,001°)	5
Blasentleerungsstörung	1	0	1	0	2
Gesamt	1	2	3	5	11

In der Gruppe 2 wird die Prävalenz der Blasenfunktionsstörungsformen wie in Tabelle 10 zu sehen ebenfalls durch eine MHI beim Mammakarzinom dominiert (22% aller Patientinnen

der Gruppe 2). Jedoch zeigen sich bezogen auf die Gruppe der Ovarial- und Tubenkarzinome ebenfalls gehäuft eine MHI. Eine SHI tritt als zweithäufigste Form auf, ist aber in allen Tumorentitäten zwischen 25% bis 50%, beruhend auf den geringen Fallzahlen, diagnostiziert worden. Ein OAB zeigte sich beim Mammakarzinom genauso häufig wie eine SHI. Das OAB tritt auch bei jeweils einer Patientin mit einem Uterusmalignom und Vagina- und Vulvakarzinom auf. Sowohl bei den Patientinnen, die eine BFS binnen eines Jahres entwickelten, als auch jenen, welche diese erst nach über 1 Jahr nach Therapieende entwickelten sind senologische und gynäkologische Malignome anteilig etwa gleichhäufig verteilt. Für die Abhängigkeit von Malignomentität und BFS-Form konnten entsprechend der Einschlusskriterien weder mit Hilfe des Chi-Quadrat- noch des Fisher-Exakt-Testes ein signifikanter p-Wert berechnet werden.

Tabelle 10: Verteilung der Blasenfunktionsstörungenformen entsprechen der Malignomentität der Gruppe 2 mit p-Wert-Bestimmung mittels Fisher-Exakt-Test

	Ovarial-/ Tubenkarzinom	Uterus- malignome	Zervix- karzinom	Vagina-/ Vulvakarzinom	Mamma- karzinom	Gesamt
OAB-Syndrom	0	1	0	1	5	7
Belastungs- harninkontinenz	1	2 p= 0,652	2 p= 0,652	1	5 p= 0,529	11
Mischharn- inkontinenz	3 p= 0,176	0	2 p= 0,66	0	7 p= 0,647	12
Blasenent- leerungsstörung	0	1	0	1	0	2
Gesamt	4	4	4	3	17	32

4.4. Verteilung der Blasenfunktionsstörungen entsprechend der onkologischen Therapie

4.4.1. Operative Therapie

Die operative Therapie, welche die Blasenfunktion und den Beckenboden am meisten beeinflusst ist die Hysterektomie. Wie der Abbildung 23 zu entnehmen ist, wurden 18 der 21 gynäkologischen Patientinnen hysterektomiert. Von diesen 18 Frauen ist bei elf Patientinnen eine einfache und bei sieben Patientinnen eine radikale Hysterektomie durchgeführt worden.

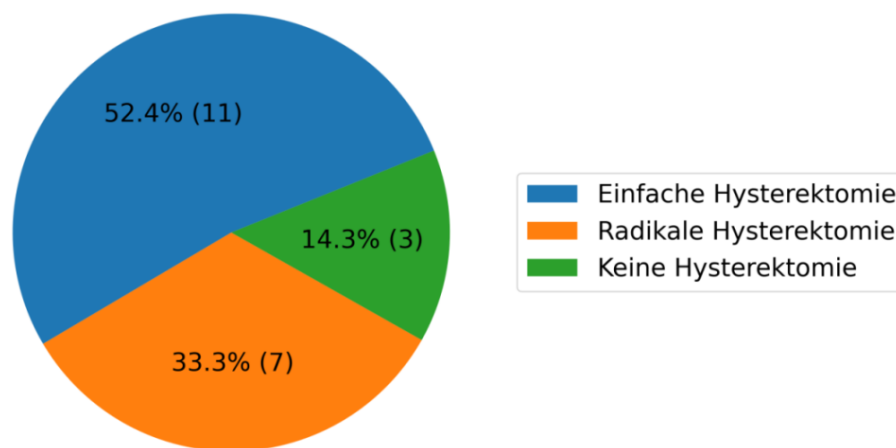


Abbildung 23: Fallzahl der Hysterektomieformen der 21 gynäkologischen Malignompatientinnen

Eine bindegeweblicher Schwäche im Sinne eines Descensus vaginae tritt sowohl nach einfacher als auch nach radikaler Hysterektomie nur selten auf. Nach einfacher Hysterektomie liegt in jeweils einem Fall eine Deszensus Grad 2 und ein Deszensus vaginae Grad 3 auf. Nach radikaler Hysterektomie liegt nur bei einer Patientin ein Deszensus vaginae ersten Grades vor. Die restlichen 15 Patientinnen hatten keinen Deszensus vaginae. Ein Deszensus urethrae trat nach einfacher Hysterektomie bei vier Patientinnen und damit prozentual häufiger als nach radikaler Hysterektomie, bei welcher dies nur bei zwei Patientinnen vorliegt. Eine hypomobile Urethra wurde jedoch nur bei einer Patientin nach radikaler Hysterektomie beschrieben. Zur Zystozelebildung kam es nach einfacher Hysterektomie ebenfalls mit 36% vs. 14% häufiger.

Zur Beurteilung der Beckenbodenfunktion wird die modifizierte Oxford-Skala verwendet. In Abbildung 24 wird die Beckenbodenfunktion der beiden Gruppen mittels eines Doppel-Donut-Diagramms verglichen. So stellt der äußere Kreis, wie der Beschriftung zu entnehmen ist die Patientinnen nach radikaler Hysterektomie dar und der innere Kreis die Patientinnen nach einfacher Hysterektomie. Die relativen Häufigkeiten der Oxford-Grade sind in Prozent angegeben und farblich dargestellt. Die absoluten Häufigkeiten sind in Klammern eingefügt. Es zeigt sich, dass Patientinnen nach einfacher Hysterektomie zum Untersuchungszeitpunkt eine schlechtere Beckenbodenfunktion als nach radikaler Hysterektomie haben. Bei drei Patientinnen ist untersucherbedingt die Beurteilung an Hand der Oxford-Skala nicht erfolgt. Sieben Patientinnen zeigen nach einfacher Hysterektomie eine schwache Muskelkontraktion und die damit einhergehende deutliche Insuffizienz der Beckenbodenmuskulatur. Nach radikaler Hysterektomie wird dies nur bei zwei Patientinnen diagnostiziert. Die weiteren drei beurteilten Patientinnen zeigen eine höhere Eingruppierung nach der modifizierten Oxford-Skala. Eine Kontraktionskraft von Oxford 0 liegt bei keiner Patientin vor und wird daher auch nicht in der Legende abgebildet. Die bessere Beckenbodenfunktion als auch die selteneren anatomischen Pathologien sind vermutlich mit dem durchschnittlich jüngeren Erkrankungsalter beim Zervixkarzinom als beim Ovarial-/Tuben- und Endometriumkarzinom zu vereinbaren [54, 56, 58].

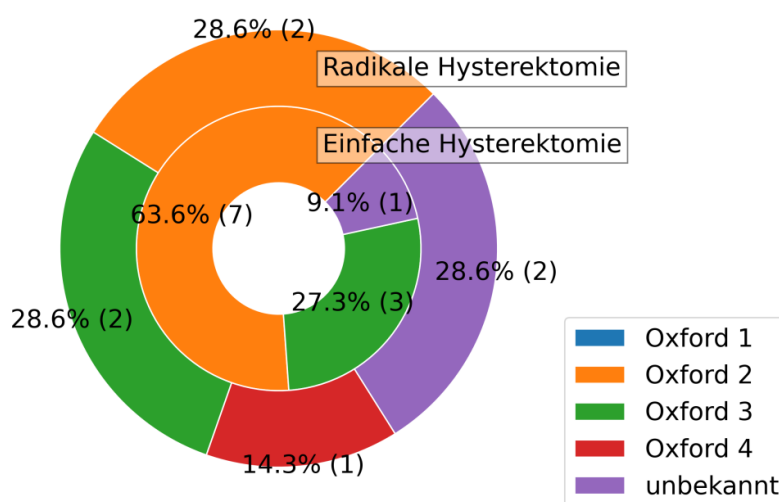


Abbildung 24: Beurteilung der Beckenbodenmuskulatur je nach Hysterektomieform mittels modifizierter Oxford-Skala der 21 gynäkologischen Malignompatientinnen

Abbildung 25 und Abbildung 26 zeigen die Verteilung der BFS unterschieden nach einfacher und radikaler Hysterektomie. Nach einfacher Hysterektomie entwickeln fünf Frauen eine SHI, eine Patientin eine OAB, drei Patientinnen eine MHI und zwei Patientinnen leiden an einer BES. Unter den Patientinnen nach radikaler Hysterektomie leiden drei Patientinnen unter SHI, jeweils eine unter OAB und BES und zwei Patientinnen unter einer MHI.

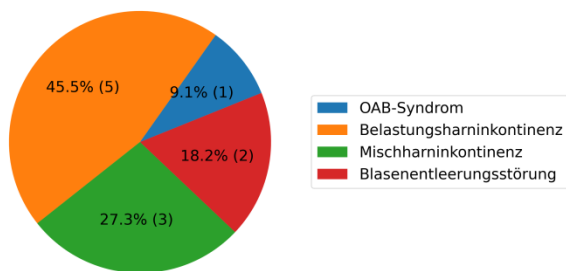


Abbildung 25: Verteilung der Blasenfunktionsstörungen nach einfacher Hysterektomie bei 11 Patientinnen

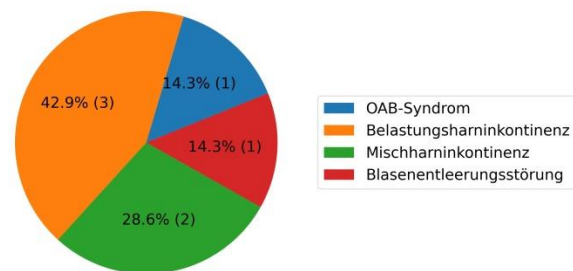


Abbildung 26: Verteilung der Blasenfunktionsstörungen nach radikaler Hysterektomie bei 7 Patientinnen

Die zeitliche Entstehung der BFS wird in Abbildung 27 an Hand der einfachen und radikalen Hysterektomie verglichen. Von den elf Patientinnen nach einfacher Hysterektomie entwickeln nur zwei Patientinnen (9,5%) eine BFS binnen des ersten Jahres nach Diagnosestellung des Malignoms, was in beiden Fällen direkt postoperativ vorliegt. Im Vergleich dazu entwickeln die Patientinnen nach radikaler Hysterektomie gehäuft binnen des ersten Jahres eine BFS. Von den sieben Patientinnen, die eine radikale Hysterektomie erhalten hatten entwickeln vier Patientinnen eine BFS im ersten postoperativen Jahr. Bei drei Patientinnen trat diese direkt postoperativ und bei einer unter der adjuvanten Therapie hervor. Dies ist auf die größere Verletzung von Nerven und umliegenden Strukturen bei der radikalen Hysterektomie zurückzuführen. Jedoch kann mit einem p-Wert von 0,101 im Chi-Quadrat-Test keine statistische signifikante Abhängigkeit bewiesen werden.

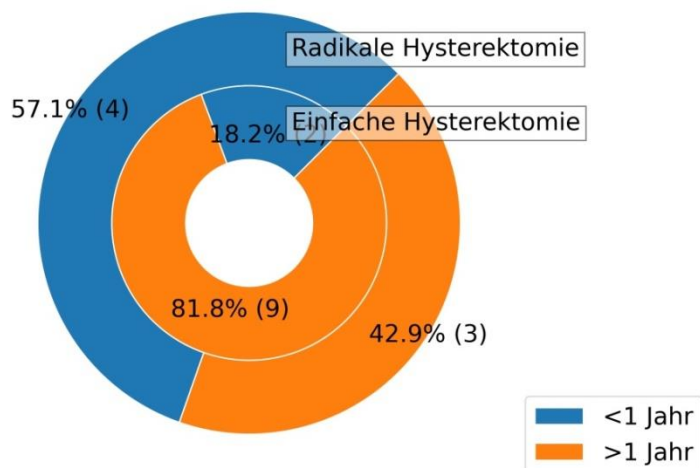


Abbildung 27: Zeitliche Entstehung einer Blasenfunktionsstörung je nach Hysterektomieform

Jüngere Frauen haben in diesem Kollektiv häufiger eine radikale Hysterektomie erhalten, als ältere Patientinnen, was mit dem epidemiologischen Auftreten eines Zervixkarzinoms in jüngeren Jahren vereinbar ist [58]. Die einfachen Hysterektomien haben einen Altersgipfel zwischen 50.-75. Lebensjahr. Was sich mit der Häufung von Endometrium- und Ovarialkarzinomen und deren vorrangiger Therapie im höheren Alter deckt [54, 56].

Eine Adnexektomie im Rahmen der onkologischen Operation hatten 14 Patientinnen erhalten. Einen anatomischen Einfluss auf den Beckenboden hat dieser Eingriff nicht, jedoch wirkt sich eine Verschlechterung der hormonellen Situation auf diesen aus. Ein Östrogen- und Gestagenmangel kann sowohl durch eine Adnexektomie, als auch eine antihormonelle Therapie verursacht werden, weshalb beides zusammengefasst im Kapitel 4.4.4. Endokrine Therapie betrachtet wird.

Eine Urethraektomie wurden bei den drei Patientinnen, die wegen eines Vulva- und Vaginakarzinoms auf Grund der geringen Tumordinfiltration und Größe im pT1-Stadium nicht durchgeführt. Die pelvine Lymphonodektomie wurde nicht betrachtet, da es keinen Hinweis auf einen Einfluss auf die Blasenfunktion gibt [72].

4.4.2. Chemotherapie

Tabelle 11 vergleicht die BFS-Formen entsprechend des zeitlichen Bezugs zur Chemotherapie, die 21 Patientinnen erhalten hatten. Binnen eines Jahres nach Therapieende präsentieren fünf Frauen eine BFS. Drei Frauen entwickeln eine MHI und jeweils eine Frau eine SHI bzw. BES. Die BES tritt bei dieser Patientin jedoch direkt postoperativ, also vor dem Start der Chemotherapie auf, weshalb sie im Folgenden für die Verteilung der Blasenfunktionsstörungen nach Zytostatikatherapie nicht betrachtet wird. In der Gruppe 2 erhielten 17 Frauen eine Zytostatikatherapie. Von diesen Frauen zeigt sich bei neun Patientinnen eine MHI und bei acht eine SHI. Jeweils fünf dieser Patientinnen haben eine zytostatische Therapie bei einem Mammakarzinom erhalten. Mittels Chi-Quadrat-Test wird sowohl für eine SHI mit einem p-Wert von 0,108, als auch für die MHI mit einem p-Wert von 0,055 keine statistisch signifikante Abhängigkeit bewiesen. In diesem Gesamtpatientinnenkollektiv können OAB und BES nicht in einen Zusammenhang mit einer BFS nach Chemotherapie gebracht werden.

Tabelle 11: Blasenfunktionsstörungen nach Chemotherapie entsprechend der zeitlichen Intervalle

	Belastungs- harninkontinenz	Mischharn- inkontinenz	Gesamt
unter adjuvanter Therapie	1	2	3
binnen 1 Jahres nach Therapieende	0	1	1
nach über 1 Jahr nach Therapieende	8 p-Wert= 0,108	9 p-Wert = 0,055	17
Gesamt	9	12	21

Im doppelten Donut-Diagramm von Abbildung 28 wird die Funktion der Beckenbodenmuskulatur bei Patientinnen nach erfolgter Chemotherapie und solchen ohne Chemotherapie verglichen. Die beiden Patientinnengruppen unterscheiden sich kaum. Die meisten Patientinnen weisen nur eine schwache Muskelkontraktion im Sinne einer Beurteilung von Oxford 2 auf. Die Oxford-Werte 0 und 1 wurden bei keiner Patientin vergeben und sind daher auch in der Legende, zur besseren Übersicht nicht dargestellt. Bei

acht Patientinnen ist untersucherbedingt die Beurteilung an Hand der Oxford-Skala nicht dokumentiert [Abbildung 28].

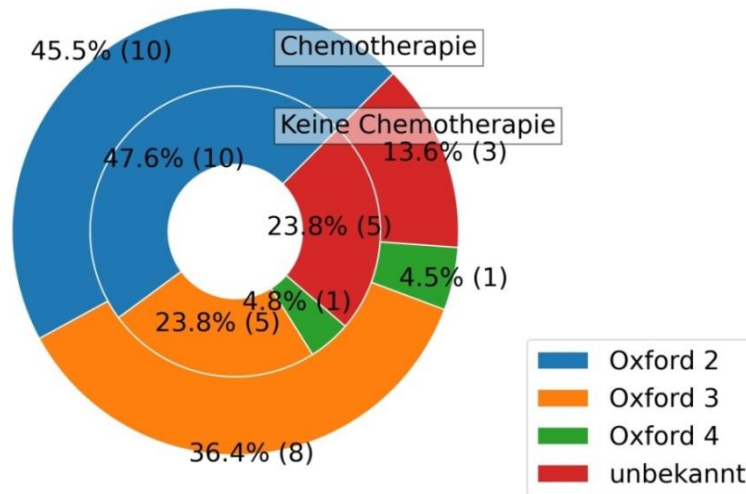


Abbildung 28: Beurteilung der Beckenbodenmuskulatur in Bezug auf eine Chemotherapie

In der folgenden Tabelle 12 ist die Beurteilung der Beckenbodenmuskulatur bei Patientinnen nach Chemotherapie entsprechend der vorbeschriebenen Intervalle dargestellt. Drei der vier Patientinnen die binnen eines Jahres nach Chemotherapie eine BFS entwickelten zeigten eine schwache Muskelkontraktion an Hand der Oxford-Skala von 2. Die andere Patientin präsentierte eine moderate Beckenbodenkontraktion. In der Vergleichsgruppe 2 wurde die Beckenbodenkontraktilität mit einer Bewertung von Oxford 2 bei sechs Patientinnen und mit Oxford 3 bei sieben Patientinnen beurteilt. Eine Patientin weist eine gute Kontraktilität mit einer Bewertung nach Oxford 4 auf.

Tabelle 12: Beurteilung der Beckenbodenmuskulatur nach Chemotherapie nach zeitlicher Eingruppierung

modifizierte Oxfordskala	unter adjuvanter Therapie	binnen 1 Jahres nach Therapieende	nach über 1 Jahr nach Therapieende	Gesamt
Oxford 2	2	1	6	9
Oxford 3	1	0	7	8
Oxford 4	0	0	1	1
Unbekannt	0	0	3	3
Gesamt	3	1	17	21

4.4.2.1. Taxanhaltige Chemotherapie

Der Vergleich der beiden Gruppen in Bezug auf eine taxanhaltige Chemotherapie ist in den folgenden Tabellen 13 und 14 abgebildet. Von den 4 Frauen der Gruppe 1, die eine Zytostatikatherapie erhielten und keine direkt postoperative BFS entwickelt hatten, haben alle eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten. 3 Patientinnen zeigen eine MHI (75%) und eine Patientin eine SHI (25%). In der Gruppe 2 haben 12 der insgesamt 17 Frauen eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten, von denen 5 eine SHI (41%) und 7 eine MHI (58%) zeigen. Mittels Chi-Quadrat-Test findet sich jedoch keine statistisch signifikante Abhängigkeit bei einem p-Wert von 0,059.

Tabelle 13: Taxanhaltige Chemotherapie Gruppe 1

	Häufigkeit
OAB-Syndrom	0 (0%)
Belastungsharninkontinenz	1 (25%)
Mischharninkontinenz	3 (75%)
Blasenentleerungsstörung	0 (0%)
Gesamt	4 (100%)

Tabelle 14: Taxanhaltige Chemotherapie Gruppe 2

	Häufigkeit
OAB-Syndrom	0 (0%)
Belastungsharninkontinenz	5 (41,7%)
Mischharninkontinenz	7 (58,3%) p-Wert= 0,059
Blasenentleerungsstörung	0 (0%)
Gesamt	12 (100%)

4.4.2.1. Platinhaltige Chemotherapie

Von den neun Patientinnen, welche eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten, ist die Unterteilung der BFS-Formen entsprechend der Zeitdifferenz in Tabelle 15 und Tabelle 16 verglichen. In der Gruppe 1 erhielten 2 Patientinnen zusätzlich Platin. Bei diesen 2 Frauen wurden eine MHI (50%) oder eine SHI (50%) während und nach abgeschlossener Chemotherapie diagnostiziert. In der Gruppe 2 hatten 9 Frauen Platin erhalten. In 3 Fällen (33%) liegt eine SHI und in 6 Fällen (67%) eine MHI vor. Mit einem p-Wert von 0,033 findet sich hier eine statistisch signifikante Abhängigkeit, jedoch ist die Aussagekraft auf Grund der kleinen Stichprobe herabgesetzt.

Tabelle 15: Platinhaltige Chemotherapie Gruppe 1

	Häufigkeit
OAB-Syndrom	0 (0%)
Belastungsharninkontinenz	1 (50%)
Mischharninkontinenz	1 (50%)
Blasentleerungsstörung	0 (0%)
Gesamt	2 (100%)

Tabelle 16: Platinhaltige Chemotherapie Gruppe 2

	Häufigkeit
OAB-Syndrom	0 (0%)
Belastungsharninkontinenz	3 (33,3%)
Mischharninkontinenz	6 (66,7%) p-Wert= 0,033
Blasentleerungsstörung	0 (0%)
Gesamt	9 (100%)

4.4.2.2. Anthrazyklinhaltige Chemotherapie

In der Gruppe 1 haben nur 2 Patientinnen ein Anthrazyklin erhalten und eine MHI entwickelt. Verglichen dazu wurden in der Gruppe 2 bei 9 Patientinnen eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie verabreicht. In dieser Gruppe liegt bei 4 Patientinnen eine MHI und bei 5 Patientinnen eine SHI vor. Der Chi-Quadrat-Test für die SHI in der Gruppe 2 weist mit einem p-Wert von 0,115 keine statistisch signifikante Abhängigkeit auf. Eine MHI ist binnen eines Jahres nach Chemotherapie häufiger, als im Verlauf nach über einem Jahr nach Therapieende wie den Tabellen 17 und 18 zu entnehmen ist.

Tabelle 17: Anthrazyklinhaltige Chemotherapie Gruppe 1

	Häufigkeit
OAB-Syndrom	0
Belastungsharninkontinenz	0
Mischharninkontinenz	2 (100%)
Blasentleerungsstörung	0
Gesamt	2 (100%)

Tabelle 18: Anthrazyklinhaltige Chemotherapie Gruppe 2

	Häufigkeit
OAB-Syndrom	0
Belastungsharninkontinenz	5 (55,6%) p-Wert= 0,155
Mischharninkontinenz	4 (66,4%)
Blasentleerungsstörung	0
Gesamt	9 (100%)

4.4.3. Radiatio

Eine Strahlentherapie wurde nur für die Anwendung im Urogenitaltrakt betrachtet. Die Betrachtung der Bestrahlung beim Mammakarzinom wird nicht in die Analyse einbezogen. In 6 Fällen haben Patientinnen eine Strahlentherapie erhalten. Die verschiedenen Blasenfunktionsstörungen kommen wie in Abbildung 29 abgebildet bei der kleinen Patientinnengruppe in etwa gleich häufig vor, jedoch nie postoperativ oder binnen eines Jahres nach Therapieende.

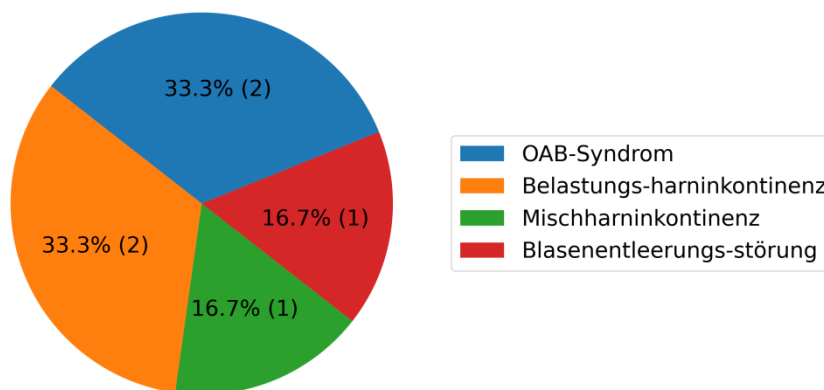


Abbildung 29: Blasenfunktionsstörungen der 6 urogenital bestrahlten Patientinnen

4.4.4. Endokrine Therapie

Unter der Kategorie endokrine Therapie sind Maßnahmen, welche einen Östrogen- und Gestagenentzug verursachen, zusammengefasst. Dies beinhaltet in diesem Patientinnenkollektiv die Adnexektomie und die Therapie mittels Aromataseinhibitoren oder Tamoxifen. Aromataseinhibitoren und Tamoxifen werden im betrachteten Patientinnenkollektiv erst nach abgeschlossener operativer und zytostatischer Therapie verabreicht und leitliniengerecht für 5-10 Jahre verordnet [52]. Aus diesem Grund werden sie bei der Betrachtung des Patientinnenkollektives nicht als adjuvante Therapie im Gegensatz zur Radiatio und Chemotherapie betrachtet. Der endokrine Effekt der Adnexektomie im Rahmen der gynäkologischen Malignome tritt im Vergleich dazu direkt postoperativ auf.

4.4.4.1. Adnexektomie

14 Patientinnen haben eine Adnexektomie erhalten. In der Gruppe der Patientinnen mit Entwicklung der BFS binnen einen Jahres liegt dies nur bei vier Patientinnen vor. Wobei drei

Patientinnen die BFS direkt postoperativ erlangen und eine Patientin unter adjuvanter Chemotherapie bei einem malignen Uterustumor. Zehn Patientinnen die eine BFS erst nach über einem Jahr nach Therapieende entwickelten waren ebenfalls adnektomiert. Ein Einfluss der Adnexektomie auf die Blasenfunktionsstörung ist jedoch sehr unwahrscheinlich, da zwölf Patientinnen zum Zeitpunkt der Adnexektomie bereits postmenopausal waren. Die beiden anderen Patientinnen erhielten in einem Alter von 44 und 45 Lebensjahren keine Hormonersatztherapie und befinden sich in der Gruppe 2.

4.4.4.2. Medikamentöse antihormonelle Therapie

Eine antihormonelle Therapie beim Mammakarzinom hatten fünfzehn Patientinnen erhalten. Drei Patientinnen erhielten Tamoxifen und Aromataseinhibitoren im Switch. Acht Patientinnen erhielten Tamoxifen und vier Patientinnen Aromataseinhibitoren als alleinige endokrine Therapie. Der Tabelle 19 ist zu entnehmen, dass drei Patientinnen binnen eines Jahres nach abgeschlossener adjuvanter Therapie eine BFS entwickelten. Unter adjuvanter zytostatischer Therapie zeigt eine Patientin eine BFS, die jedoch vor der endokrinen Therapie diagnostiziert wurde. Somit kann diese nicht in einen Zusammenhang mit der endokrinen Therapie gebracht werden und wird in den folgenden Betrachtungen nicht berücksichtigt. Die beiden anderen Patientinnen haben Tamoxifen in dieser Zeit erhalten, welches als SERM jedoch entsprechend der Fachinformation keine urogenitalen Nebenwirkungen zeigt, jedoch in verschiedenen Studien einen negativen Einfluss auf den Urogenitaltrakt hat [92, 94]. Eine der beiden Patientinnen hat eine neoadjuvante Chemotherapie mit Adriamycin / Cyclophosphamid / Paclitaxel erhalten. In der Gruppe 2 der BFS nach über einem Jahr nach abgeschlossener Therapie, haben zwölf Patientinnen eine antihormonelle Therapie erhalten. Zwei Patientinnen haben Tamoxifen und Aromataseinhibitoren im Switch erhalten, sechs Tamoxifen und vier Patientinnen einen AI. Wie in Tabelle 19 abgebildet zeigt sich für keine Patientin eine BES. Die MHI liegt in dieser Gruppe, wie auch insgesamt beim Mammakarzinom am häufigsten vor.

Tabelle 19: Kreuztabelle BFS unter medikamentöser endokriner Therapie

	binnen 1 Jahres nach Therapieende	nach über 1 Jahr nach Therapieende	Gesamt
OAB-Syndrom	0	3	3
Belastungsharninkontinenz	0	4	4
Mischharninkontinenz	3	5	8
Gesamt	3	12	15

Im Pairplot Abbildung 30 sind mehrere Scatterplots abgebildet in denen die Altersverteilungen in Jahren bei BFS-Manifestation ($\text{Alter}^{\text{BFS}}$) und Alter bei Malignomdiagnose (Alter^{M}), sowie die daraus resultierenden Zeitdifferenzen in Wochen für jede Patientinnen, welche eine alleinige antihormonelle und keine Chemotherapie als systemische Therapie erhalten hat, dargestellt. Die Interpretation der Dichteverteilungen in der Diagonale erfolgt in selber Weise wie bereits ausführlich für den Pairplot in Abbildung 21 beschrieben. Es zeigen sich deutlich unterschiedliche Altersgipfel bei den jeweiligen BFS-Formen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Eine SHI tritt deutlich später auf als MHI oder OAB. In der Normalbevölkerung zeigt sich eine umgekehrte Prävalenz.

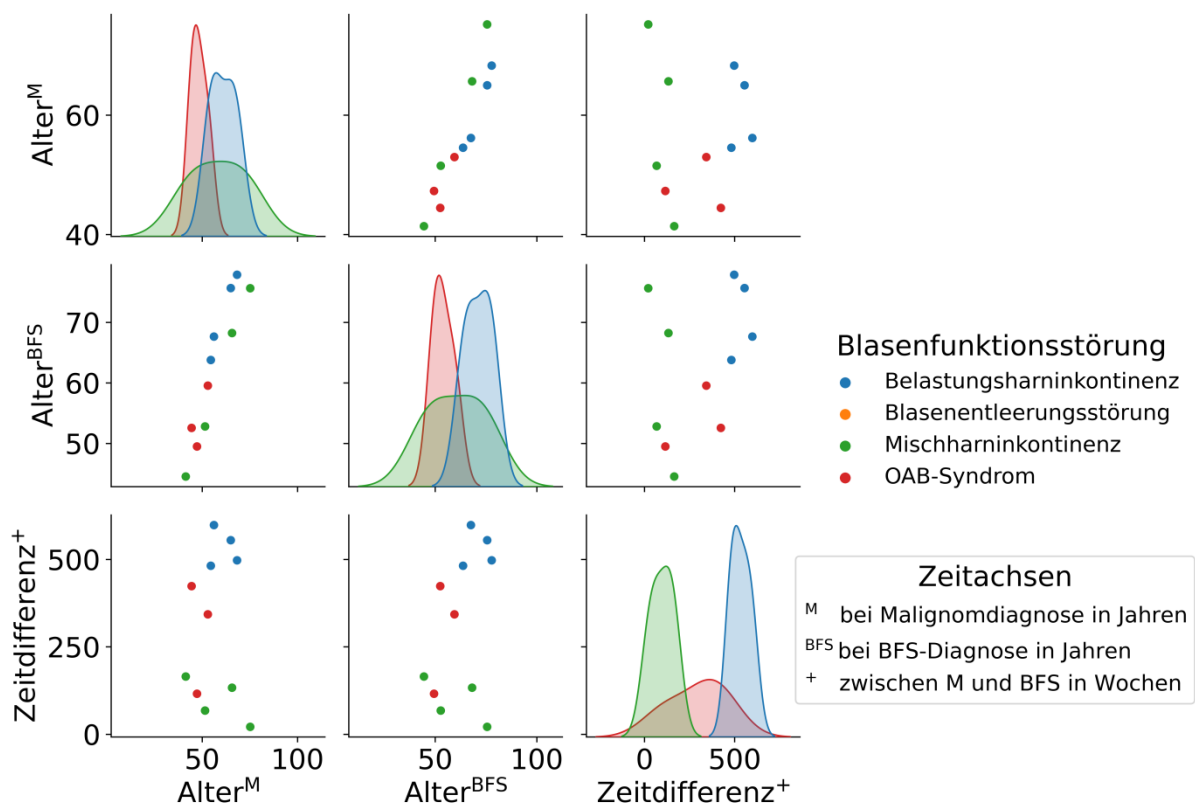


Abbildung 30: Altersverteilung und Zeitdifferenz bis zum Auftreten der BFS bei 15 Frauen mit medikamentöser endokriner Therapie

In Bezug auf die anatomische Beurteilung des Beckenbodens aller senologischer Patientinnen leiden Frauen, die eine antihormonelle Therapie erhielten häufiger an Deszensus-Beschwerden als Patientinnen ohne eine medikamentöse antihormonelle Therapie. In den Doppel-Donut-Diagrammen von Abbildungen 31 und 32 liegt bei Patientinnen mit antihormoneller Therapie häufiger, als auch im ausgeprägteren Maße ein Deszensus des Uterus oder der Vagina vor. Bei 87% der Mammakarzinompatientinnen ohne antihormonelle Therapie liegt kein Deszensus uteri vor. Im Vergleich dazu haben in der Gruppe mit antihormoneller Medikation nur 64% keine Deszensusbeschwerden des Uterus. Zu einer Zystozelenbildung kam es unter antihormoneller Therapie bei 50% im Vergleich zu 38% bei den restlichen Mammakarzinompatientinnen. Ein Deszensus der Urethra ist bei acht der vierzehn Frauen mit antihormoneller Therapie beschrieben vs. drei von acht Frauen ohne antihormonelle Therapie.

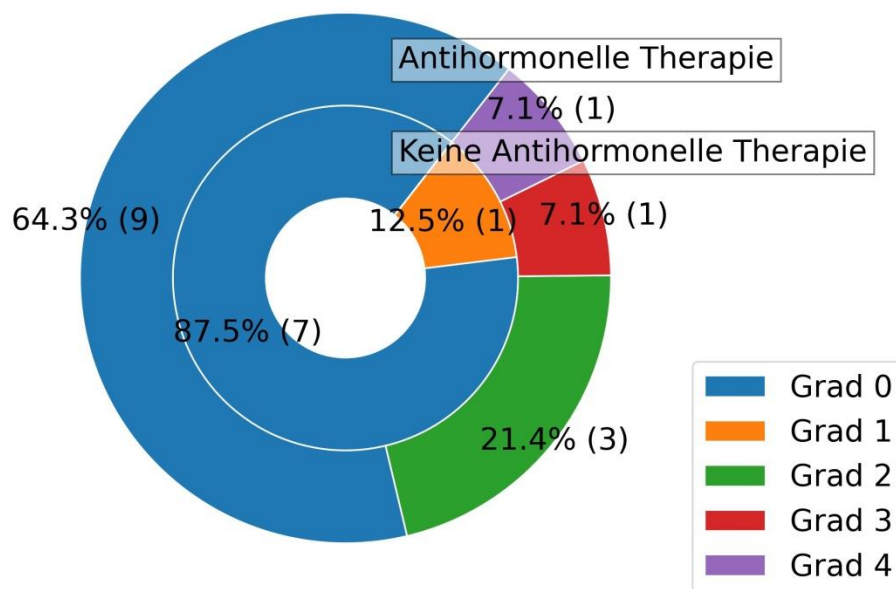


Abbildung 31: Grad des Deszensus uteri bei 14 Frauen mit antihormoneller Therapie und 8 Frauen ohne antihormonelle Therapie

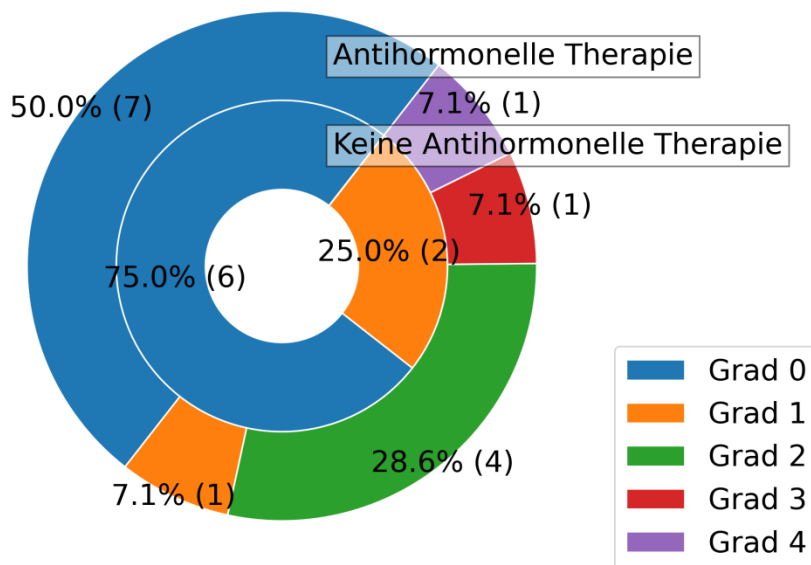


Abbildung 32: Grad des Deszensus vaginae bei 14 Frauen mit antihormoneller Therapie und 8 Frauen ohne antihormonelle Therapie

Vergleicht man nun die Kontraktilität des Beckenbodens, so zeigt sich in der Gruppe der Mammakarzinompatientinnen, die eine antihormonelle Therapie erhalten, eine bessere Funktion. So weisen wie in Abbildung 33 dargestellt 50% der Patientinnen unter antihormoneller Therapie eine moderate oder gute Kontraktilität auf, während dies bei senologischen Patientinnen ohne antihormonelle Therapie nur in 13% vorliegt.

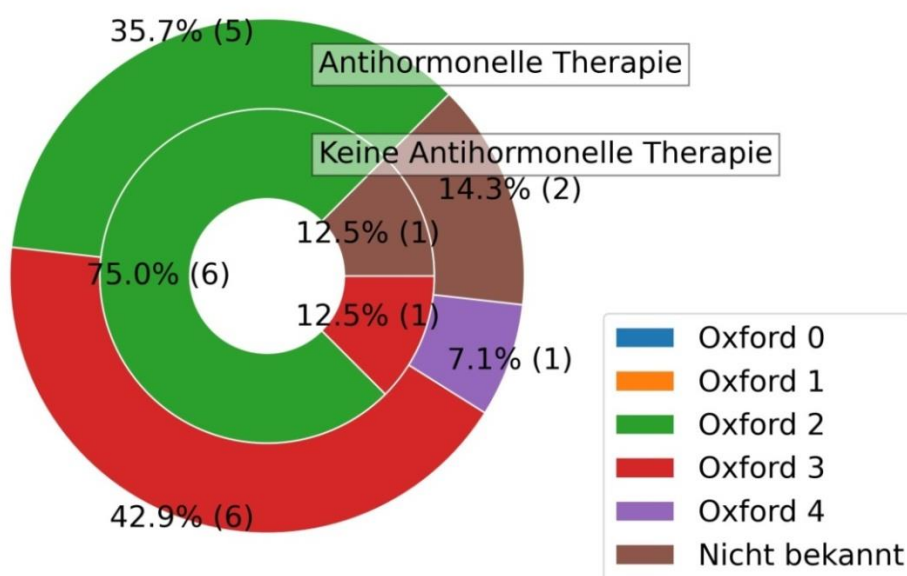


Abbildung 33: Beurteilung der Beckenbodenfunktion nach Oxford bei 14 Frauen mit antihormoneller Therapie und 8 Frauen ohne antihormonelle Therapie

4.4.5. Antikörper-Therapie

4.4.5.1. Bevacizumab

Vier Patientinnen haben Bevacizumab erhalten. Jeweils zwei senologische und zwei nicht senologische Patientinnen mit Ovarial- oder Tubenkarzinom. Drei der vier Patientinnen zeigen eine MHI und eine Patientin eine SHI nach über einem Jahr nach Therapieende.

4.4.5.2. Trastuzumab

Nur eine Patientin hatte eine Systemtherapie mit Trastuzumab erhalten und unter der adjuvanten Systemtherapie mit Docetaxel und Carboplatin sowie Trastuzumab eine MHI entwickelt. Es ist anzumerken, dass Trastuzumab erst seit 2000 zugelassen ist und viele Patientinnen vor Einführung dieses Antikörpers therapiert wurden.

4.5. Therapieoptionen der Blasenfunktionsstörung und deren Prognose

Den Patientinnen wurden verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung der verschiedenen BFS-Formen angeboten. Oft wurden verschiedene Therapieansätze kombiniert und nacheinander genutzt. Im Folgenden werden nur die ausreichend dokumentierten und auf eine Therapieoption zurückzuführenden Maßnahmen benannt. In Tabelle 20 ist die Prognose der einzelnen Therapieoption für die Gruppe 1 dargestellt. Es liegt eine Rekonvaleszenz nur bei Patientinnen mit operativer Therapie der BFS vor. Durch konservative Maßnahmen können die Verläufe stabilisiert werden und bis zu einer Genesung führen.

Tabelle 20: Prognose nach Therapieoptionen Gruppe 1

Therapieoption	Konstant	Besserung	Heilung
Pessar	1	1	0
Selbstkatheterisierung	1	0	0
Elektrostimulation	0	1	0
Blasenschrittmacher	0	0	0
SSNRI	0	3	0
M-Acetylcholin-Rezeptorantagonist	1	2	0
Beckenbodentraining	3	1	0
Operation	1	1	4

Eine Auflistung der Therapieoptionen und Prognosen für die Gruppe 2 findet sich in Tabelle 21. Hier werden als weitere Therapieoptionen die lokale Östrogenisierung und die Verwendung von β -3-Adrenorezeptor-Agonisten aufgeführt. Sowohl durch medikamentöse Therapie mittels M-Acetylcholin-Rezeptorantagonist und des SSNRI Duloxetin, als auch durch die operative Therapie wird eine Heilung erreicht.

Tabelle 21: Prognose nach Therapieoptionen Gruppe 2

Therapieoption	Konstant	Besserung	Heilung
Pessar	0	1	0
Östrogenisierung	2	1	0
Selbstkatheterisierung	1	0	0
Elektrostimulation	1	3	0
β -3-Adrenorezeptor-Agonist	0	1	0
Blasenschrittmacher	0	0	0
SSNRI	0	5	1
M-Acetylcholin-Rezeptorantagonist	0	8	1
Beckenbodentraining	8	8	0
Operation	0	0	8

Im Vergleich der Operationsverfahren und deren Therapieerfolge zeigt sich für die Gruppe 2 nach allen angewandten Operationsverfahren eine Rekonvaleszenz. Die hier am häufigsten durchgeführte Operation ist die sakrospinale Vaginafixation nach Amreich-Richter (vier Patientinnen). Des Weiteren werden eine vordere vaginale Plastik mit vaginaler HE, eine Mesh-Einlage, eine Kolposuspension nach Burch und eine TVT-Einlage durchgeführt. In der folgenden Tabelle 22 sind die angewandten Operationsverfahren und der Therapieerfolg der Gruppe 1 dargestellt. Die am häufigsten durchgeführte Operation die Kolposuspension nach

Burch, die in allen drei durchgeführten Fällen zu einer vollständigen Heilung der BFS führt. Eine Genesung kann auch durch die einmalig veranlasste vaginale Hysterektomie mit kombinierter vorderer vaginaler Plastik erreicht werden. Eine TVT-Einlage erscheint in dieser Gruppe nur zu einer Besserung führen zu können.

Tabelle 22: Prognose entsprechend des OP-Verfahrens Gruppe 1

OP-Verfahren	konstant	besser	Heilung	Gesamt
Vordere vaginale Plastik mit vaginaler Hysterektomie	0	0	1	1
Kolposuspension nach Burch	0	0	3	3
TVT-Einlage	1	1	0	2
Gesamt	1	1	4	6

4.5.1. Prognose der beiden Gruppen

In den folgenden Abbildungen 34 und 35 sind die prozentualen Verteilungen von Konstanz, partieller Remission und vollständiger Rekonvaleszenz abgebildet. In der Gruppe 1 treten Konstanz, Besserung und Heilung in etwa einem Drittel der Fälle auf. Im Vergleich dazu zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen, die eine BFS nach über einem Jahr nach Therapieende entwickeln, eine ähnliche Verteilung mit einer gering häufigeren Besserung (41%) und Genesung (34%), als nur einer Konstanz (25%). Eine Verschlechterung liegt in beiden Gruppen nicht vor. Im Folgenden soll die Prognose numerisch beurteilt werden. Hierfür wird wie oben beschrieben eine Likert-Skala angewandt. Es werden für eine Verschlechterung der Zahlenwert 0, für die Konstanz der Zahlenwert 1, für die Besserung der Zahlenwert 2 und für die Heilung der Zahlenwert 3 vergeben. In der Gruppe 1 ist die gemittelte Prognose mit einem Zahlenwert von 2,0 schlechter als der mittlere prognostische Wert der Gruppe 2 mit 2,09. In beiden Gruppen wird im Mittel eine Besserung erzielt. Anzumerken ist jedoch, dass ein arithmetisches Mittel die prozentuale Verteilung von Persistenz und Genesung nicht detailliert widerspiegeln kann. Nach Prüfung durch den T-Test kann mit einem p-Wert von 0,741 kein signifikanter Unterschied dargestellt werden.

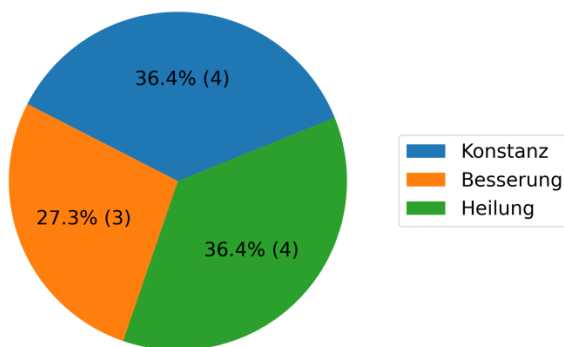


Abbildung 34: Prognose Gruppe 1

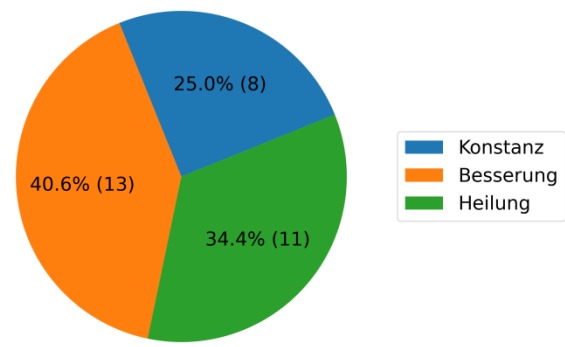


Abbildung 35: Prognose Gruppe 2

4.5.2. Prognose nach Hysterektomie

Der Vergleich der Prognose in Bezug auf eine Hysterektomie lässt sich der Abbildung 36 entnehmen. Bei den 18 Patientinnen, die eine Hysterektomie erhielten liegt in sieben Fällen eine Konstanz der BFS trotz Therapie vor, sieben Patientinnen erlangen eine Besserung und bei vier Patientinnen tritt eine volle Remission ein. Im Vergleich dazu zeigen die 25 Patientinnen, die keine Hysterektomie erhalten haben mit Hilfe der Likert-Scala eine deutlich bessere Prognose (2,24 vs. 1,83). Mit einem p-Wert von 0,1 lässt sich hier auch kein statistisch signifikanter Unterschied beweisen.

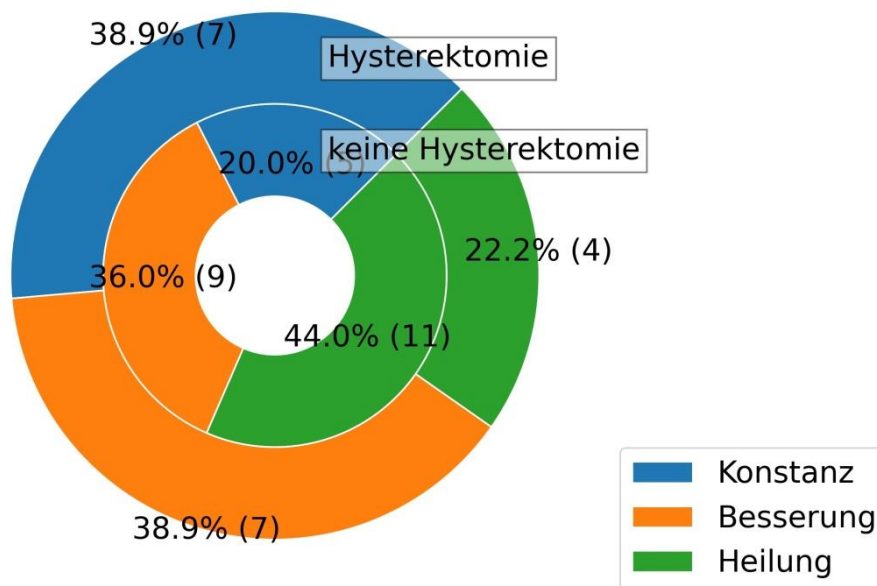


Abbildung 36: Vergleich der Prognose in Bezug auf eine Hysterektomie

Im Vergleich der Prognose zwischen radikaler und einfacher Hysterektomie in den Abbildungen 36 und 37 tritt bei einer radikalen Hysterektomie in nur 14 % der Fälle eine Genesung ein, während nach einfacher Hysterektomie 27% der Betroffenen eine Heilung erlangen. Die numerische Beurteilung der Intervallskala der Prognose mittels Durchschnittswerten zeigt nach radikaler Hysterektomie mit einem Wert von 1,71 einen schlechteren Verlauf als nach einfacher Hysterektomie mit einem Wert von 1,91. Der p-Wert von 0,623 zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied. In Bezug auf die Prognose der einzelnen BFS-Formen wird in den Tabellen 24 und 25 deutlich, dass bei beiden Hysterektomieformen die BES die schlechteste Prognose aufweist, wohingegen die Patientinnen mit einer SHI einen größeren Benefit erlangen.

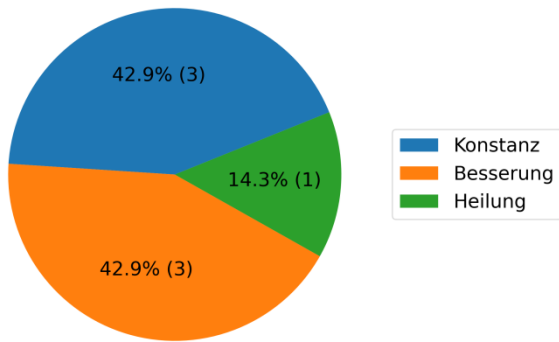


Abbildung 37: Prognose nach radikaler Hysterektomie

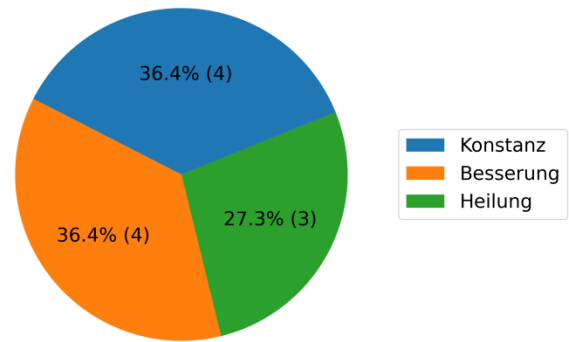


Abbildung 38: Prognose nach einfacher Hysterektomie

Tabelle 23: Prognose nach radikaler Hysterektomie

	konstant	Besserung	Heilung	Gesamt
OAB	1	0	0	1
SHI	0	2	1	3
MHI	1	1	0	2
BES	1	0	0	1
Gesamt	3	3	1	7

Tabelle 24: Prognose nach einfacher Hysterektomie

	konstant	Besserung	Heilung	Gesamt
OAB	0	1	0	1
SHI	1	1	3	5
MHI	2	1	0	3
BES	1	1	0	2
Gesamt	4	4	3	11

4.5.3. Prognose nach Chemotherapie

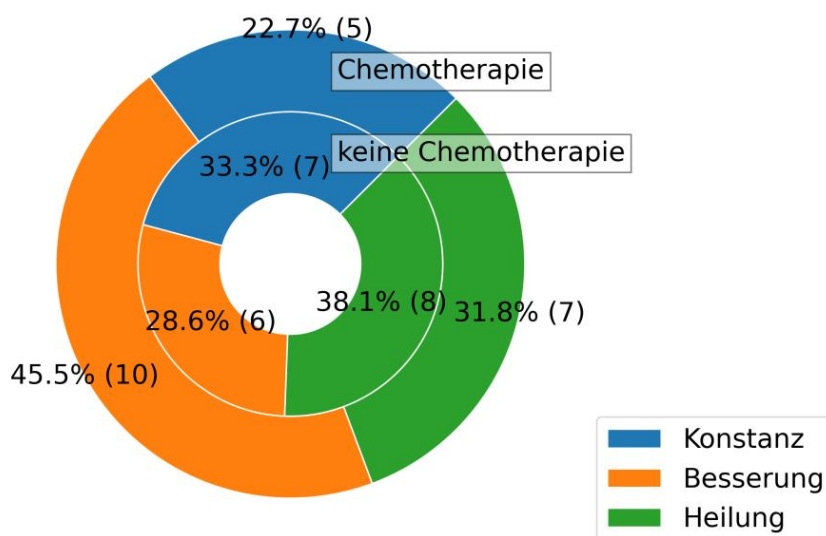


Abbildung 39: Vergleich der Prognose in Bezug auf Chemotherapie

Wie in Abbildung 38 dargestellt, haben etwa gleichviele Frauen entweder eine Chemotherapie oder keine erhalten. Im Vergleich der arithmetischen Mittel der prognostischen Likert-Skala ist die Prognose in beiden Gruppen ähnlich. Im Mittel ist sowohl nach Chemotherapie mit einem Zahlenwert von 2,09 als auch ohne erfolgte Chemotherapie mit einem Zahlenwert von 2,05 eine Besserung das häufigste Ereignis. Der p-Wert von 0,21 im durchgeführten T-Test lässt auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen schließen.

4.5.4. Prognose nach Strahlentherapie

In Bezug auf eine Bestrahlung beim Mammakarzinom ergibt sich keine Assoziation zum Urogenitaltrakt, sodass in Tabelle 27 nur die gynäkologischen Malignome betrachtet wurden. Die Prognose der Patientinnen, die eine genitale Radiatio erhielten, wird mit jener Gruppe an Patientinnen verglichen, die keine Radiatio erhielt. Von allen 21 gynäkologischen Malignompatientinnen hatten nur sechs Patientinnen eine Radiatio erhalten. Bei den fünf Patientinnen, die eine Bestrahlung des kleinen Beckens erhielten, ist die Rate an Genesung und Konstanz gleich. Nach der einmalig dokumentierten inguinaler Radiatio zeigt sich im Verlauf eine Heilung. Es ergibt sich ein Mittelwert für die Prognose nach genitaler Radiatio von 2,17 während in der Gruppe der gynäkologischen Patientinnen ohne Radiatio der numerische Mittelwert der Prognose bei 1,87 liegt. Im T-Test zeigt sich mit einem p-Wert von 0,45 kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 25: Prognose nach genitaler Radiatio

	Keine Radiation	Radiatio des kleines Beckens	Inguinale Radiatio	Gesamt
Konstanz	5	2	0	7
Besserung	7	1	0	8
Heilung	3	2	1	6
Gesamt	15	5	1	21

4.5.5. Prognose nach antihormoneller Therapie

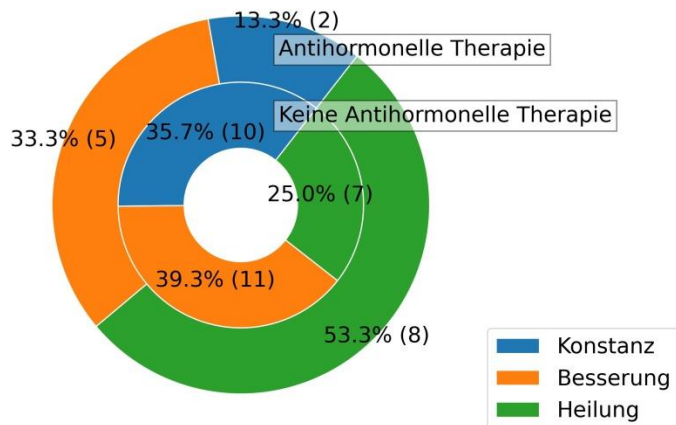


Abbildung 40: Vergleich der Prognose in Bezug auf antihormonelle Therapie

Der Abbildung 40 ist zu entnehmen, dass Patientinnen nach antihormoneller Therapie mit Hilfe der Likert-Skala im arithmetischen Mittel eine bessere Prognose zeigen (2,4 vs. 1,9). Nach Durchführen des Levene-Tests ist unter Annahme einer Gleichverteilung der Varianzen mit einem p-Wert von 0,046 im zweiseitigen T-Test hier von einem statistisch signifikanten Unterschied auszugehen [Tabelle 29 im Anhang B]. Da die Frauen mit antihormoneller Therapie ausschließlich senologische Patientinnen sind, hat von diesen Patientinnen keine eine Hysterektomie erhalten. Werden nun die 18 hysterektomierten Patientinnen ausgeschlossen, so zeigt sich für die verbleibenden 25 Frauen ein ähnlicher Unterschied in der prognostischen Likert-Skala. Patientinnen ohne antihormonelle Therapie weisen eine schlechtere Prognose mit einem Wert von 1,91 auf. Patientinnen nach erfolgter antihormoneller Therapie weisen einen Wert von 2,5 auf. Wie der Tabelle 30 im Anhang B zu entnehmen ist, zeigt der erneut durchgeführten T-Test ist mit einem p-Wert von 0,058 keinen statistisch signifikanten Unterschied.

5. Diskussion

5.1. Methodendiskussion

Die Analyse der Patientendaten erfolgte retrospektiv an Hand der digitalisierten Patientenakten des Universitätsklinikums Greifswald. Die so gewonnenen Aussagen über Merkmale der Therapie einer Tumorerkrankung und deren Auswirkungen wurden visualisiert und auf statistische Plausibilität überprüft sowie mit den Erkenntnissen anderer Wissenschaftler verglichen. Die Kriterien, welche zur Analyse der einzelnen Fälle dienten, wurden nach Sichtung des aktuellen wissenschaftlichen Standes definiert. Dabei wurden auf Grund der geringen Fallzahlen nach einer ersten Sichtung, Gruppen gebildet, um nicht nur Einzelfälle beschreiben zu können. Dies wiederum ermöglichte verallgemeinernde Aussagen, jedoch konnte einiges nicht detailliert aufgeklärt werden. Beispielsweise wurden die Blasenfunktionsstörungen in vier Gruppen aufgeteilt. Allein bei der Mischharninkontinenz lässt sich jedoch noch in eine im Vordergrund stehende Drang- oder Belastungsharninkontinenzsymptomatik unterteilen. Es wäre hilfreich gewesen dies ebenfalls zu analysieren, da die unterschiedlichen Symptome auch unterschiedlichen Pathomechanismen zugrunde liegen und sich in der Therapie und deren Erfolgchancen unterscheiden.

Viele Patientinnen in der gynäkologischen Onkologie sind durch ihre Krebserkrankung in einer besonders angespannten psychischen Situation. Auch der Umgang mit den klassischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie wie Übelkeit, Erbrechen und ausgeprägte Fatigue, lassen Symptome einer Blasenfunktionsstörung eher in den Hintergrund rücken. Auch auf Grundlage dieser Tatsache ist das untersuchte Patientinnenkollektiv entsprechend klein, was einen deutlichen Nachteil dieser Arbeit ergibt. Die Gefahr eines großen Bias ist daher hoch. Die Anwendung und Interpretation der verschiedenen statistischen Tests ist auf Grund der kleinen Stichprobe stark eingeschränkt. Ein weiterer schwierig einzuschätzender Punkt ist die Bewertung der Prognose mit Hilfe einer Likert-Skala, die in der Literatur kontrovers diskutiert wird, da die einzelnen ordinal verteilten Punkte der Likert-Skala nicht immer durch gleich große Intervalle zu unterscheiden sind [98].

Durch die retrospektive Betrachtung waren Angaben der Patientinnen hinsichtlich des Erstmanifestationszeitpunktes zum Teil recht ungenau, was auf eine oft langsame

Progredienz der Blasenfunktionsstörungen zurückzuführen ist und einen Recall-Bias verursachen kann. War beispielsweise nur das Jahr der Erkrankung bekannt, so wurde vom ersten Januar der Jahres ausgegangen. Bei bekanntem Monat, wurde vom ersten Tag des jeweiligen Monats ausgegangen. Ein weiterer Nachteil ist die Selektion der Patientinnen, die sich bereits in der urogynäkologischen Sprechstunde befanden. Daher gab es keine Vergleichsgruppe mit an Malignomen erkrankten Patientinnen, die keine urogynäkologischen Probleme aufwiesen.

Mit Hilfe eines durch die Patientin auszufüllenden Fragebogens wird eine Harninkontinenz deutlich häufiger detektiert als durch den betreuenden Arzt [102]. Dies kann einer der Gründe dafür sein, warum nur eine kleine Fallzahl ermittelt wurde. Ein anderer Grund kann die verschobene Selbstwahrnehmung der Frauen sein. So beschreiben vielen Frauen mit Hilfe eines Fragebogens, an Blasenfunktionsstörungen zu leiden und auch einen Zusammenhang zwischen der Malignomtherapie und den Beckenbodenproblemen zu sehen. Jedoch bewerten viele Frauen die Beckenbodenprobleme als zweitrangig, im Gegensatz zu ihrer Krebserkrankung. Die meisten Patientinnen finden zu dem eine eigene Strategie, um die Beschwerden zu kompensieren. Manche Frauen wissen auch nicht, dass gegen die bei ihnen aufgetreten Symptome etwas unternommen werden kann [103]. Die Dokumentation ist oft mangelhaft und nur selten erfolgt bei detektierter Blasenfunktionsstörung eine Therapie [104].

Eine Stärke dieser Datenerfassung liegt darin, dass Informationen über die Prognose und Therapie über einen langen Zeitraum betrachtet werden. Außerdem konnten auf die jeweiligen patientinnenspezifischen Merkmale wie die anatomischen Korrelate bei Erstvorstellung eingegangen werden, was mit Hilfe eines Patientenfragebogens nicht zu ermitteln ist. Durch die Beurteilung der Patientinnen in der urogynäkologischen Sprechstunde konnte der Einfluss verschiedener Therapieoptionen auf deren Prognose ermittelt werden. Durch die längerfristige und flexiblere Betreuung können zusätzliche Informationen erlangt werden als im Rahmen eines festen Beurteilungsintervalls.

5.2. Ergebnisdiskussion

Es gibt Berichte darüber, dass die Prävalenz der Harninkontinenz und der Beckenbodendysfunktion bei Frauen mit malignen gynäkologischen Tumoren bereits im Vorfeld der Therapie höher sind als im Vergleich zur Normalbevölkerung [105]. Da hingegen

berichten Thomas et al. an Hand der von ihnen durchgeführten Studie über ähnliche Prävalenzen in den beiden Gruppen [106]. Laut einer Metaanalyse von Ramaseshan et al. besteht eine hohe Prävalenz an Beckenbodenproblemen bei Frauen nach gynäkologischen Karzinomen [7]. Der Vergleich der Prävalenzen ist kritisch zu werten. So gibt es bei der Erhebung der Daten mehrere Hürden. Zum einen ist die Definition der Harninkontinenz nicht immer gleich bzw. ist die Definition der International Continence Society (ICS) [21] sehr weit gefasst und unterschiedlich kategorisiert. Zum anderen wird das Thema der Blasenfunktionsstörungen noch immer stark tabuisiert. Schwierigkeiten ergeben sich auch bei älteren Patientinnen. Oft können diese keine korrekten Details zu ihrem gesundheitlichen Status in Bezug auf eine Blasenfunktionsstörung geben. Erfolgt die Detektion der BFS mittels Fragenkatalog, können durch Auswahl der Fragen, mit Fokus auf eine möglichst allumfassende Darstellung der Harninkontinenzsituationen, die Aussagen der Befragungsteilnehmenden möglicherweise zu Gunsten der Diagnose einer Harninkontinenz beeinflusst werden [6].

5.2.1. Altersverteilung

Die Altersverteilung bei Erstdiagnose der Blasenfunktionsstörung lag im Mittel des Gesamtkollektives bei 60 Jahren mit einem Minimum bei 31 Jahren und einem Maximum bei 81 Jahren. In der Normalbevölkerung steigt die Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen ebenfalls bis zum 50-59 Lebensjahren an und erreicht mit einem Alter von 80 Jahren einen zweiten Peak [2].

In der Gruppe 1 waren die Patientinnen im Mittel 4,1 Jahre jünger als in der Gruppe 2. Dies ist auf die anteilig höhere Anzahl an Zervixkarzinomen und die Abwesenheit von Uterusmalignomen in der Gruppe 1 zurückzuführen, da das Zervixkarzinom ein Karzinom der jungen Frau ist [58] und Endometriumkarzinome eher im fortgeschrittenen Alter auftreten [56]. Des Weiteren ist es möglich, dass in der Gruppe 2 der Alterungsprozess und der Östrogenmangel in der Postmenopause einen stärkeren Einfluss auf den Urogenitaltrakt haben als die vorangegangene Tumorthherapie.

5.2.2. Patientinnenmerkmale

Einen signifikanten Unterschied im BMI der Patientinnen gab es zwischen den beiden Gruppen und dem Gesamtkollektiv nicht. Der mittlere BMI lag bei 30-31kg/m², was einer

Adipositas Grad 1 entspricht. Anzumerken ist jedoch die große Standardabweichung von 5-6 BMI Punkten, die keinen genauen Vergleichswert zulässt. Im April bis August 2019 lag der mittlere BMI in der deutschen Bevölkerung bei 25,9 kg/m² [99]. Dies lässt auf ein erhöhtes Risiko einer Harninkontinenz im betrachteten Patientinnenkollektiv schließen.

Hinsichtlich der Anzahl vaginaler Geburten zeigte sich im Mittel ein Unterschied von 0,44 Geburten zwischen den beiden Gruppen (Gruppe 1 mit 2,7 vaginalen Geburten vs. Gruppe 2 mit 2,26 vaginalen Geburten). Wobei die ansteigende Anzahl der vaginalen Geburten ein erhöhtes Risiko für eine SHI birgt [2], das Auftreten einer Belastungsharninkontinenz jedoch entgegengesetzt in den beiden Gruppen verteilt ist. Besonders ab fünf vaginalen Geburten und nach erfolgter instrumenteller vaginaler Geburt ist das Harninkontinenzrisiko erhöht [107].

5.2.3. Verteilung der Blasenfunktionsstörungen

Im betrachteten Patientinnenkollektiv waren MHI (40 %) und SHI (33 %) die häufigsten Formen der Blasenfunktionsstörung. Eine OAB trat nur in 19% der Fälle auf und eine BES bei 9 %. In der norwegischen EPICONT-Studie wurden MHI und SHI ebenfalls als häufigste BFS angegeben [22]. Wohingegen die deutsch-dänische EPIC-Studie OAB und BES als häufigste BFS erfasst [2]. Im Vergleich der beiden Gruppen waren MHI und SHI in beiden Gruppen die führende BFS. Ein Unterschied war das entgegengesetzte Auftreten von OAB und BES. In der Gruppe 1 sind die BES prozentual häufiger, welche in den angegebenen Fällen auf direkt postoperative BES nach radikaler Hysterektomie beim Zervixkarzinom zurückzuführen sind.

5.2.4. Verteilung der Malignomentitäten

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland 71.640 Mammakarzinome, 10.870 Uterusmalignome, 8.430 Ovarial- und Tubenkarzinome, sowie 4.610 Zervixkarzinome diagnostiziert [1]. An einem Vulva- und Vaginakarzinom erkrankten im Jahr 2014 3.580 Frauen [61]. Damit ergibt sich ein Verhältnis der neu diagnostizierten Tumorentitäten (Mammakarzinom: maligne Uterustumore: Ovarial- und Tubenkarzinom: Zervixkarzinom: Vulva- und Vaginakarzinom) in der Normalbevölkerung von 20 : 3 : 2,4 : 1,3 : 1. In Bezug auf das untersuchte Patientinnenkollektiv ergaben sich folgende Relationen: 7,7 : 2 : 1,7 : 2,3 : 1. Somit ist auch im untersuchten Patientinnenkollektiv das Mammakarzinom das häufigste Malignom und Uterusmalignome, Ovarial- und Tubenkarzinome, sowie das Vulva- und Vaginakarzinom

reihen sich in absteigender Reihenfolge ein. Das Zervixkarzinom ist im untersuchten Patientinnenkollektiv häufiger diagnostiziert worden, als im Vergleich zum Verhältnis der Normalbevölkerung. Dies ist vermutlich auf die radikale operative und radiogene Therapie des Tumors und das damit einhergehende hohe Risiko für die Entwicklung einer Blasenfunktionsstörung zurückzuführen [7, 8]. Somit zeigt sich ein grober Trend, der jedoch durch das kleine Patientinnenkollektiv statistisch sehr anfällig für Störfaktoren ist.

5.2.4.1. Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen beim Mammakarzinom

In der betrachteten Stichprobe sind 22 Patientinnen vor der Entwicklung der BFS an einem Mammakarzinom erkrankt. 55% dieser Patientinnen klagen über eine MHI. Jeweils 23% der Frauen klagen über eine SHI oder OAB. In einer Metaanalyse fand Colombage et al. für Mammakarzinompatientinnen eine statistisch signifikant erhöhte Prävalenz von BFS von 38%, bei jedoch geringem Einfluss auf die Lebensqualität [108]. In einer späteren Studie mit 120 Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu 170 Frauen der Normalbevölkerung konnten sie einen Unterschied von 17% in der Prävalenz der BFS detektieren [109]. Stahlschmidt et al. beschreiben bei Mammakarzinompatientinnen unter antihormoneller Therapie mit Tamoxifen bzw. Aromataseinhibitoren eine Harninkontinenzrate von 46,5%. 25,8% der Frauen litten unter einer SHI und 24,1% an einer OAB, was sich mit den Zahlen des betrachteten Patientinnenkollektives aus Greifswald deckt. Eine MHI oder BES wurde durch Stahlschmidt et al. jedoch nicht erfragt [110].

5.2.4.2. Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen beim Ovarialkarzinom

Im untersuchten Patientinnenkollektiv sind fünf Patientinnen an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Eine Mischharninkontinenz tritt hier am häufigsten auf. Belastungsharninkontinenz und eine Blasenentleerungsstörung traten bei jeweils einer Patientin auf. Im Vergleich dazu ist in der Normalbevölkerung eine SHI die führende BFS [3, 22]. Bretschneider et al. befragten 26 Ovarialkarzinompatientinnen prätherapeutisch und detektierten eine Harninkontinenzrate von 51,9%. Von diesen Patientinnen äußerten 79% an eine SHI und 71% an einer OAB zu leiden. Eine MHI wurde hier nicht extra klassifiziert, sodass OAB und SHI mehrfach genannt werden konnten [105]. Pizzoferrato et al. konnte in einer Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz einer BFS prä- und posttherapeutisch finden [111].

5.2.4.3 Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen beim Zervixkarzinom

Von den sieben Patientinnen, die eine BFS nach einem Zervixkarzinom entwickeln, leiden die meisten Patientinnen an einer SHI. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Hazewinkel et al., welche anhand von 242 Zervixkarzinompatientinnen die Prävalenzen einer BFS nach verschiedenen Therapieformen betrachtete. Die SHI-Prävalenz war die führende BFS (53% bis 76%). Entsprechend unterschiedlicher Therapieoptionen betrug die Prävalenz nach primärer Radiatio 53%, 60% nach alleiniger Operation und 76% nach Operation und zusätzlicher Radiatio. Die Prävalenz für ein OAB variierte zwischen 45-57%. Für BES wurde ein Auftreten zwischen 30-45% beschrieben [8]. In einer Metaanalyse schlossen Ramaseshan et al. 17 Studien zum Zervixkarzinom ein. Die allgemeine Harninkontinenzprävalenz lag zwischen 4-55%. Zum Vergleich ist in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 3,5-38,2% angegeben. Nach einer Operation wurden meist mehr anfängliche Probleme, als im späteren Follow-up beschrieben. Eine Nervensparende Hysterektomie war dabei mit einer signifikant geringeren Prävalenz verbunden [7].

5.2.4.4. Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen bei Uterusmalignomen

Im betrachteten Gesamtkollektiv entwickeln sechs Patientinnen eine BFS nach Uterusmalignom. Zwei Drittel dieser Frauen leiden an einer SHI. Auch Erekson et al. konnten bei 70 posttherapeutisch befragten Patientinnen eine SHI als häufigste BFS finden. 74,3 % der Frauen berichteten von einer SHI, jedoch gaben nur 34,3% der Frauen an, sich davon im täglichen Leben beeinträchtigt zu fühlen. Die Schwere der Harninkontinenz und deren Einfluss auf die Lebensqualität waren in der Gruppe mit adjuvanter Radiatio ausgeprägter, als in der Gruppe mit alleiniger Operation. Erekson et al. detektieren eine hohe Harninkontinenzprävalenz von 83,6% unter den befragten Frauen, was sie auf ein gehäuftes Übergewicht zurückführen. In der Studie von Erekson et al. lag der mittlere BMI bei 33,5 kg/m². Im betrachteten Patientinnenkollektiv liegt der mittlere BMI bei Uterusmalignomen mit einem Wert von 30,2 kg/m² ebenfalls im Bereich einer Adipositas Grad I. Übergewicht stellt sowohl für eine Endometriumkarzinom, als auch für die Entwicklung einer BFS einen Risikofaktor dar [112]. Auch Bretschneider et al. befragten 94 Uterusmalignompatientinnen, von denen 47,6% angaben bereits prätherapeutisch an einer BFS zu leiden. Die SHI war hier die führende Symptomatik (77,1% vs. 67,6% OAB) [105].

5.2.4.5. Prävalenz der Blasenfunktionsstörungen beim Vulva- und Vaginakarzinom

Da das Vulva- und Vaginakarzinom seltene gynäkologische Malignome sind, wurden auch im untersuchten Patientinnenkollektiv nur 3 Patientinnen mit dieser Tumorentität eingeschlossen. OAB, SHI und eine BES treten zu je einem Drittel auf. Auch Erekson et al. äußern bei kleiner Fallzahl Bedenken hinsichtlich der Aussagekraft ihrer Ergebnisse. So traten bei vier von neun Patientinnen eine BFS auf. Von diesen Patientinnen beschrieben 80% an einer Belastungsharnsymptomatik und 66,7% zusätzlich oder allein an Symptomen einer überaktiven Blase zu leiden [105].

5.2.5. Auswirkungen der onkologischen Therapie

5.2.5.1. Operative Therapie mittels Hysterektomie

Sowohl nach einfacher als auch nach radikaler Hysterektomie liegt eine SHI in der Gesamtheit der Stichprobe am häufigsten vor, was sich mit Daten von Altman et al. deckt, die bereits ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer SHI nach einfacher Hysterektomie aufgrund benigner Indikation im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen konnten [66]. Nach radikaler Hysterektomie treten gehäuft BFS wegen der Durchtrennung autonomer Nervenfasern der Blase auf, welche besonders vom oberen Vaginaldrittel aufsteigend innerviert wird [65]. Manchana et al. untersuchten 108 Frauen mit gynäkologischen Karzinomen und konnten keinen Unterschied in der LUTD-Häufigkeit zwischen der Gruppe der Patientinnen mit radikaler Hysterektomie (RH) oder einfacher abdominaler Hysterektomie finden. Frauen nach RH litten im untersuchten Kollektiv jedoch deutlich häufiger unter einer SHI und Blasenentleerungsstörungen. Einen Unterschied in der Lebensqualität zwischen beiden Gruppen gab es nicht [69]. Lucidi et al. konnten in einer multizentrischen Studie Unterschiede in Bezug auf die Langzeitfolgen entsprechend unterschiedlicher laparoskopischer Operationsmethoden beim Zervixkarzinom und des Ausmaßes der Radikalität beobachten. Als Langzeitfolgen, bezogen auf 1 Jahr nach der Operation, wurde das Gefühl einer unvollständigen Blasenentleerung (30,7%) angegeben. SHI trat ebenfalls signifikant häufig auf (25,6%). Bei der vaginal-assistierten laparoskopischen radikalen Hysterektomie wurden diese Komplikationen mit 37,7% am häufigsten festgestellt und eine unvollständige Blasenentleerung mit 37,0% angegeben. Beim Verfahren der

laparoskopischen totalen mesometrialen Resektion wurden am seltensten die oben genannten Komplikationen berichtet. So traten Stressharninkontinenz und das Gefühl der unvollständigen Blasenentleerung nur in 11,1% und 13,3 % auf. Drangharninkontinenz (9,4 %) und gehäufte Miktion (9,5 %) waren unter allen Verfahren nicht signifikant unterschiedlich [70]. Andere Wissenschaftler geben eine MHI als häufigste Blasenfunktionsstörungen (24%) nach radikaler Hysterektomie, gefolgt von SHI (21%) und OAB (21%) an [65].

Patientinnen nach radikaler Hysterektomie zeigen in der betrachteten Stichprobe gehäuft binnen des ersten Jahres eine BFS im Vergleich zu den Patientinnen nach einfacher Hysterektomie, wie im Doppel-Donut-Diagramm von Abbildung 27 dargestellt. Von den sieben Patientinnen, die eine radikale Hysterektomie erhalten hatten, entwickeln vier Patientinnen eine BFS im ersten postoperativen Jahr, worunter drei Patientinnen diese direkt postoperativ und eine unter der adjuvanten Therapie zeigten. Dies ist durch den größeren Nerven- und Bindegewebschaden, welcher durch die Operation verursacht werden kann, anzunehmen [68]. Oda et al. sehen die radikale Hysterektomie ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung einer persistierenden BFS [68]. Auch Villena-Heinsen et al. untersuchten mittels urodynamischer Parameter, die Blasenfunktion und das Kontinenzverhalten bei Patientinnen nach radikaler Wertheim-Meigs-Okabayashi-Hysterektomie. Es zeigte sich, dass 20 % der präoperativ kontinenten Frauen nach acht Monaten inkontinent waren. In einem Fragebogen, der vier Jahre nach der Operation durchgeführt wurde, gaben 47 % der Frauen an, inkontinent zu sein. Es zeigte sich jedoch auch, dass 73 % der Frauen mit ihrer aktuellen Situation zufrieden waren [9].

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Skjeldestad et al., die eine Querschnittsstudie mit 160 rezidivfreien Frauen nach malignen gynäkologischen Tumorerkrankungen (Zervix-, Endometrium- und Ovarialkarzinom) und 432 gesunden Frauen durchführten. Der Beobachtungszeitraum lag bei 8 bis 17 Jahren (im Mittel bei 12 Jahren) nach der stattgefundenen Therapie der gynäkologischen Tumorerkrankung. Es zeigte sich, dass es keinen Unterschied in Bezug auf das Vorliegen einer Harninkontinenz zwischen beiden Gruppen gab. Hysterektomie, als auch Radio- und Chemotherapie stellten kein signifikant erhöhtes Risiko dar. Als Risikofaktoren wurden Übergewicht, hohe Geburtenzahlen und eine Hormonersatztherapie ermittelt. Die Autoren räumten einen möglichen Verzerrungseffekt ein, der dadurch geschuldet sei, dass nur geheilte Patientinnen ohne Rezidiv eingeschlossen

wurden. Dadurch lagen vermutlich meist frühe Karzinomstadien vor und es können keine Schlüsse über weiter fortgeschrittene Tumorstadien getroffen werden. Skjeldestad et al. begründen ihre konträren Ergebnisse damit, dass es bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Studien zu einer Beeinflussung der Harninkontinenz mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren gab [113].

Durch den oben erwähnten Gewebeschaden ist das kürzere Intervall bis zur Entwicklung einer BFS zu erklären. Zum anderen ist die radikale Hysterektomie die Standardtherapie des Zervixkarzinoms, welches eine Erkrankung der jüngeren Frau (35.-60. LJ) [58] mit einem daraus folgend früheren Auftreten einer BFS in Bezug auf das Patientinnenalter ist. Dies erklärt warum die schlechtere Kontraktilität und das Deszensusgeschehen nach radikaler Hysterektomie im betrachteten Patientinnenkollektiv geringer ausgeprägt sind als nach einfacher Hysterektomie. Es liegt ein geringerer Einfluss des Alters auf Bindegewebe und Muskelkraft vor.

5.2.5.2. Chemotherapie

Belastungs- und Mischharninkontinenz treten im betrachteten Kollektiv nach Chemotherapie auf. In beiden Gruppen tritt vorrangig eine MHI auf, welche in der Gruppe der Patientinnen, welche binnen eines Jahres nach Therapieende eine BFS entwickeln noch deutlicher ist (75%). In der Gruppe 2 erhielten 17 Frauen eine Zytostatikatherapie. Von diesen Frauen zeigt sich bei 9 Patientinnen eine MHI und bei 8 eine SHI. Jeweils 5 dieser Patientinnen haben eine zytostatische Therapie bei einem Mammakarzinom erhalten. In diesem Gesamtpatientinnenkollektiv können OAB und BES nicht in einen Zusammenhang mit einer BFS nach Chemotherapie gebracht werden.

In Bezug auf kurzfristige Auswirkungen einer Chemotherapie auf den Beckenboden sahen Chung et al. und Blau-Schneider et al. eine Verschlechterung auf die Blasenfunktion [80, 81]. In der PANTHERA-Studie wurden kurzfristige Auswirkungen auf die Beckenbodenfunktion ermittelt. So zeigte sich eine primäre Verschlechterung der Beckenbodenfunktion durch eine Zytostatikatherapie, die im Verlauf eine Verbesserung zeigte, jedoch auch nach 2 Jahren Follow-up nicht den Ausgangswert der jeweils ermittelten Baseline erreichte [81]. Auch Chung et al. beobachteten in ihrer prospektiven Studie den kurzfristigen Einfluss einer neo-(adjuvanten) Therapie auf die Blasenfunktion. Hierbei wurden die Patientinnen vor Systemtherapie und 3 Monate nach Beginn der Systemtherapie befragt. Es zeigte sich eine

statistisch signifikante Verschlechterung bzw. ein Neuauftreten einer Harninkontinenz nach 3 Monaten. Des Weiteren wurde der Einfluss auf die Lebensqualität ermittelt. Hierbei zeigte sich, dass 59% der Patientinnen mit neu aufgetretener oder verschlechterter Harninkontinenz keinen Einfluss auf ihre Lebensqualität angaben und Frauen mit einer adjuvanten endokrinen Therapie eher eine Verschlechterung der Lebensqualität beschrieben, als solche die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Jedoch wurden die Patientinnen nur über einen Zeitraum von 3 Monaten beobachtet [80]. In der betrachteten Stichprobe aus Greifswald werden die Fälle bis zu 20 Jahre nach abgeschlossener Chemotherapie analysiert. Es zeigt sich bei den betrachteten Chemotherapeutika, dass taxanhaltige Therapieregime vermehrt zu einer MHI führten(siehe Tabelle 13 und 14). Dies ist jedoch in der gynäkologischen und senologischen Onkologie die am häufigsten verwendete Substanz, welche zur Chemotherapie aller beschriebenen Tumorentitäten zugelassen ist.

Eine platinhaltige Chemotherapie führt im längeren Intervall, länger als einem Jahr nach Therapieende, häufiger zu einer MHI. Sie erfolgt insbesondere bei fortgeschrittenen gynäkologischen Malignomen. Eine simultane Radiochemotherapie mittels platinhaltiger Zytostatika erfolgt beim Zervixkarzinom. Zur Chemotherapie des Mammakarzinoms wird Platin nur beim triple-negativen Mammakarzinom eingesetzt. Das Mammakarzinom wiederum stellt die größte Patientengruppe dar. Eine MHI kommt in der Gruppe der Mammakarzinompatientinnen gehäuft vor, jedoch wird eine Kombination aus Taxan und Platin im untersuchten Kollektiv vorrangig bei gynäkologischen Tumoren verwendet. In der Literatur kommen verschiedene Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen. So sehen Webber, K et al., als auch Skjeldestad, F. E. et al. keine Hinweise auf eine Langzeitauswirkung von Platin und Taxanen auf den Urogenitaltrakt [113, 114]. Stubblefield und Kollegen beschreiben jedoch zytostatikaassoziierte Neuropathien. Durch platin-, anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapie kann ein Schaden nicht nur am sensorischen und motorischen, sondern auch am autonomen Nervensystem erlangt werden, der zu Blasenfunktionsstörungen, Obstipation, Kreislaufdysregulation und sexueller Dysfunktion führen kann. Taxane und Vinca-Alkaloide verursachen vorrangig einen axonalen Nervenschaden. Platin hat eher einen Einfluss auf die dorsalen Basalganglien. Die Spinalganglien sind gut durchblutet und damit einer hohen Toxizität ausgesetzt, da sie nicht der Blut-Hirnschranke unterliegen. Des Weiteren wird für Platin ein sogenannter Coasting-

Effekt beschrieben, der eine Verschlechterung der Symptomatik über Wochen bis Monate nach Beendigung der Therapie beinhaltet [84]. Auch Cho et al. untersuchte an Hand von 158 Krebspatienten mit Polyneuropathie die Auswirkungen auf die Beckenbodenfunktion. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen der Schwere der Polyneuropathie und der Ausprägung der Blasenfunktionsstörungen im Sinne von Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Als häufigste LUTS wurde die Nykturie beschrieben. Als weiterer abhängiger Faktor wird ein zunehmendes Alter mit einer Verstärkung der LUTS beschrieben, was auf den Alterungsprozess zurückzuführen ist und mit einem verminderten Detrusortonus assoziiert ist [85]. Im Rahmen der Antikörpertherapie mit Bevacizumab und Trastuzumab ist keine Beeinflussung des Urogenitaltraktes, wie im Grundlagenteil 2.4.4 Urogynäkologische Nebenwirkungen der Endokrinen und Antikörpertherapie beschrieben, anzunehmen. Durch die Verbesserung der medikamentösen Tumortherapie rücken zunehmend Antibody-Drug-Conjugates und Immuncheckpointinhibitoren in den Fokus. Im Vordergrund stehen hier Autoimmunerkrankungen und kardiale Nebenwirkungen [97, 115]. Der Einfluss dieser Medikamente auf die BFS wurde bis jetzt noch nicht beschrieben und muss im Rahmen weiterer klinischer Studien noch evaluiert werden.

5.2.5.3. Strahlentherapie

Im betrachteten Patientinnenkollektiv hatten sechs Patientinnen eine Radiatio im Urogenitaltrakt erhalten. Die Verteilung der Blasenfunktionsstörungsformen ist in etwa gleich, jedoch ist die Aussagekraft bei dieser kleinen Fallzahl stark eingeschränkt. Was jedoch auffiel ist, dass BFS nie binnen eines Jahres nach abgeschlossener Therapie auftraten. Zu ähnlichen Beobachtungen kamen auch Georg et al. die 225 Patientinnen nach Radiatio zu urogenitalen Nebenwirkungen befragten. Im Mittel entwickelten Patienten nach 27 Monaten eine Blasenfunktionsstörung. Trat eine BFS auf, so entwickelten 76% diese binnen 3 Jahren nach Radiatio und es zeigte sich eine mittlere Persistenz für 20 Monate. 3 Jahre nach Diagnosestellung der BFS waren 61% der BFS persistiert [116]. Es ist anzumerken, dass zwischen kurzfristigen und langfristigen Folgen der Bestrahlung unterschieden werden muss. Akut treten Blasenreizungen auf, die zu einem gesteigerten Harndrang mit krampfartigen Schmerzen führen kann. Spätfolgen treten oft Wochen bis Jahre später auf. Zu ihnen zählen Stenose und Fisteln der Vagina, sowie Schrumpfung der Harnblase [77]. Durch eine ausführliche Aufklärung über das passagere Auftreten von akuten BFS, werden diese Fälle nicht in der urogynäkologische Sprechstunde widerspiegelt. Durch die radiogen

getriggerten Umbauprozesse im Urothel kann es sogar auf Grund einer Fibrosenbildung [117] zu einer anfänglichen Verbesserung oder Stabilisierung einer Belastungsharninkontinenz kommen. Urogynäkologische Beschwerden können auch erst im weiteren zeitlichen Verlauf und bis zu 30 Jahre nach abgeschlossener Radiatio auftreten [76]. Oda et al. definiert ebenfalls eine adjuvante Bestrahlung als einen Risikofaktor für eine persistierende BFS [68].

5.2.5.4. Antihormonelle Therapie

Nur eine Patientin entwickelt nach alleiniger medikamentöser antihormoneller Therapie mit Tamoxifen eine Blasenfunktionsstörung binnen 1 Jahres. Alle weiteren Patientinnen entwickeln eine Blasenfunktionsstörung erst nach über einem Jahr nach Therapieende. In Bezug auf den Einfluss einer medikamentösen antihormonellen Therapie auf die Blasenfunktion gibt es in der Literatur konträre Beobachtungen. Albertazzi et al. empfehlen den Einfluss verschiedener SERM auf den Urogenitaltrakt differenziert zu betrachten, da manche SERM wie beispielsweise Levormeloxifene und Idoxifene die Wahrscheinlichkeit für eine Prolapssymptomatik oder eine Harninkontinenz erhöhten [93]. Andere SERM wie beispielsweise Lasofoxifene haben einen positiven Effekt auf die Vulva- und Vaginaatrophie, wo hingegen Tamoxifen dies nicht hat [92]. Vardy et al. finden in einer randomisierten Doppelblindstudie einen Progress der Prolapssymptomatik unter Tamoxifen, beschreiben jedoch keinen BFS [94]. Passend zu diesen Beobachtungen finden sich in der betrachteten Stichprobe für Mammakarzinompatientinnen, die eine medikamentöse antihormonelle Therapie erhalten, eine häufigere und schwerwiegendere Deszensussymptomatik als bei Patientinnen ohne antihormonelle Therapie. Die Kontraktilität des Beckenbodens nach Beurteilung der modifizierten Oxford-Skala ist der Beschwerdesymptomatik des Deszensus entgegengesetzt verteilt. In Bezug auf die Prognose der BFS nach erfolgter antihormoneller Therapie zeigt sich im betrachteten Patientinnenkollektiv, dass ein besseres arithmetisches Mittel der prognostischen Likert-Skala vorliegt. Dies wäre mit einem reversiblen Effekt der Beeinflussung der Blasenfunktion erklärbar. So zeigen Landi et al. in ihrer Studie mit 468 Mammakarzinompatientinnen, dass eine endokrine Therapie beim Mammakarzinom keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Harninkontinenz hat. Es zeigt sich kein Unterschied zwischen Tamoxifen, Aromatasehemmern und der Kontrollgruppe ohne antihormoneller Therapie [90]. Auf einen möglichen Effekt einer Zytostatikatherapie, die beim

hormonrezeptornegativen Mammakarzinom meist appliziert wird, wird nicht eingegangen. Morales et al. vergleichen die Nebenwirkungen von Tamoxifen und Aromataseinhibitoren und können keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf eine Harninkontinenz binnen 3 Monaten nach Therapiestart finden [118]. In Bezug auf Aromataseinhibitoren sehen Mouridsen et al. keinen Zusammenhang zu BFS, jedoch zu vaginaler Trockenheit und Dyspareunie [89]. Auch Pinkerton et al. sehen in ihrer Metaanalyse keinen Einfluss von SERM auf den Urogenitaltrakt. Zu einem anderen Schluss kommen Ganz et al.. Sie sehen einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf eine Blasenfunktionsstörung bei Patientinnen unter endokriner Therapie im Vergleich zu Patientinnen ohne endokrine Therapie. Mit Tamoxifen behandelte Patientinnen zeigen häufiger eine Blasenfunktionsstörung über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten als Patientinnen unter Aromataseinhibitortherapie bzw. solchen ohne antihormonelle Therapie [119]. Auch Stahlschmidt et al. finden eine erhöhte Harninkontinenzprävalenz von 46,5% bei 58 interviewten Frauen unter antihormoneller Therapie mit Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren. Eine SHI trat in 25,8% auf und eine OAB-Symptomatik in 24,1% [110]. Im betrachteten Patientinnenkollektiv in Greifswald tritt am häufigsten eine MHI (42%) auf, gefolgt von einer SHI (33%) und einer OAB (25%). Weitere Verzerrungseffekte ergeben sich durch eine erschwerte Kommunikation der Nebenwirkungen einer antihormonellen Therapie. So wissen betroffene oft nicht, wie sie gezielt nach Informationen fragen können und laut Lin et al. berichten 9% mehr Nebenwirkungen auf expliziteres Nachfragen [120].

5.2.6. Therapieformen der Blasenfunktionsstörungen und deren Prognose

Die Wahl der Therapieform der Blasenfunktionsstörungen ist sehr breitgefächert. Dies ist jedoch auf die Individualisierung zurückzuführen und auf die Gleichwertigkeit verschiedener Verfahren [121]. Als Basismaßnahme ist zumeist das Beckenbodentraining empfohlen, was jedoch nur zu einer Besserung oder Persistenz führt. In mehreren Studien konnte der Nutzen von Beckenbodentraining nachgewiesen werden [122, 123]. Es eignet sich zur Therapie aller Harninkontinenzformen und ist bei einer Belastungsharninkontinenz am effektivsten [123]. 23 Patientinnen erhalten eine medikamentöse Therapie bei OAB, SHI oder MHI. In zwei Fällen kann eine Genesung erreicht werden und in 19 Fällen eine Besserung. Eine Pessartherapie wird im beobachteten Kollektiv nur selten verwendet, ebenso eine

Selbstkatheterisierung oder ein Blasenschrittmacher. Als erfolgreichste Therapieform zeigen sich die Inkontinenzoperationen, was jedoch nicht zur Therapie der BES verwendet wurde. Oft ist auch eine Kombination verschiedener Maßnahmen notwendig.

Die häufigsten operativen Verfahren in der hier betrachteten Stichprobe sind die offene Kolposuspension nach Burch, die Vaginafixation nach Amreich-Richter sowie die TVT-Einlage. Am erfolgreichsten sind dabei die Kolposuspension und die sakrospinale Vaginafixation. In der Literatur ist eine Erfolgsrate der Kolposuspension von 85-90% im ersten postoperativen Jahr angegeben [124] und eine Langzeitkontinenzrate nach TVT von 80% [15]. In der Leitlinie der DGGG werden jedoch die Kolposuspension und die TVT als gleichwertige Verfahren beschrieben [121]. Ein Faktor, der die Erfolgswahrscheinlichkeit der operativen Therapie reduziert, ist das Vorhandensein einer komplizierten Blasenfunktionsstörung, was bei gynäkologischen Tumorpatientinnen durch die genitalen Voroperationen vorliegt [44].

Im Gesamtkollektiv traten eine Konstanz, eine Verbesserung und eine Remission der Blasenfunktionsstörung in etwa gleich häufig auf. Unter der urogynäkologischen Betreuung trat jedoch nie eine Verschlechterung der Symptomatik auf, was ein Argument für eine frühzeitige Anbindung solcher Patientinnen ist. Im Vergleich der beiden Gruppen kam es prozentual in der Gruppe 2 häufiger zu einer Besserung oder Genesung als in der Gruppe 1. Dies ist auf den erhöhten Anteil an radikalen Hysterektomien und den damit verbundenen größeren Gewebe- und Nervenschaden zurückzuführen [65]. Insgesamt hat das Vorliegen einer SHI die beste Prognose. So erlangen sechs von vierzehn Frauen eine Rekonvaleszenz und weitere sechs Frauen eine partielle Remission ihrer Symptome. Eine BES ist in der betrachteten Stichprobe mit der schlechtesten Prognose verbunden. Betrachtet man die Prognose entsprechend des Malignoms, so zeigen sich für Mammakarzinom, Uterusmalignome und das Vulva- und Vaginakarzinom die größten Anteile einer Heilung, was auf den geringen bindegeweblichen Schaden im kleinen Becken zurückzuführen ist. Das Zervixkarzinom hat dem entsprechend die schlechteste Prognose, was mit Beobachtungen von Oda et al. übereinstimmt [68]. Durch die Weiterentwicklung der Operationstechniken und die Sensibilisierung auf ein nervenschonendes Vorgehen sind in Zukunft geringere Beeinflussungen auf den Urogenitaltrakt zu erwarten [7]. Viele Frauen sehen einen Zusammenhang zwischen der Malignomtherapie und ihren Beckenbodenproblemen, jedoch finden die meisten Patientinnen eine eigene Strategie, um mit der Symptomatik umzugehen und begeben sich dadurch seltener in ärztliche Betreuung [103].

Auf Grund des geringen Stichprobenumfangs und der individualisierten Therapie der Blasenfunktionsstörung sind Schlüsse über möglich erfolgreiche Strategien eingeschränkt zu treffen.

Daher wurde ein Fragenkatalog entwickelt, der die Malignomanamnese und die weiteren Therapien der Blasenfunktionsstörung erfragt. Dieser Fragebogen soll an Zentren der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) versendet werden. Der erstellte Fragenkatalog ist im Anhang C zu finden. Mit Hilfe dieser Daten soll eine frühere Anbindung der Patientinnen an eine urogynäkologische Behandlung ermöglicht werden, um dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität zu gewähren.

6. Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat sich die Therapie onkologischer Erkrankungen signifikant verbessert. Dank zukünftiger Forschung wird die Quantität an Lebensjahren sowohl in adjuvanter als auch in palliativer Situation zunehmen. Die Bedeutung der Lebensqualität in dieser gewonnenen Lebenszeit wird daher für die Patientinnen zunehmen und begründet somit den Fokus dieser Arbeit.

In dieser retrospektiven Betrachtung wurden 43 Patientinnen der Universitätsmedizin Greifswald mit Blasenfunktionsstörungen, die zuvor wegen eines gynäkologischen oder senologischen Malignoms behandelt wurden, statistisch analysiert. Es wurden potentielle Auswirkungen einer Malignomtherapie auf den Beckenboden der Frauen und insbesondere auf die Funktion der Harnblase untersucht.

Patientinnen mit gynäkologischen und senologischen Malignomen haben ein erhöhtes Risiko eine Blasenfunktionsstörung zu entwickeln [7, 108]. Dabei gibt es kein generalisiertes Risiko. Das Risiko ist vom Karzinom und dessen Therapie abhängig und variiert daher in der Ausprägung.

So zeigt sich beim Mammakarzinom eine kurzfristige Beeinflussung des Beckenbodens durch eine Chemotherapie [85, 125] sowie ein langfristiger Effekt auf die Blasenfunktion durch Polyneuropathie erzeugende Zytostatika [84, 85]. Der Einfluss einer antihormonellen Therapie auf die Harnblasenfunktion wird in der Literatur in einem sehr heterogenen Bild gesehen. Eine negative Beeinflussung auf den Genitaltrakt ist jedoch belegt und spiegelt sich auch in der Beurteilung des Beckenbodens des betrachteten Patientinnenkollektivs wider. Ovarialkarzinompatientinnen sind in frühen FIGO-Stadien einem geringen Risiko für die Entwicklung einer Blasenfunktionsstörung ausgesetzt. Je weiter das Malignom vorangeschritten ist, desto ausgedehnter erfolgt die Operation. Dadurch können Teile der Harnblase und des autonomen Nervengeflechtes im kleinen Becken verletzt werden. In Bezug auf zytostatikaassoziierte neurotoxische Nebenwirkungen haben Patientinnen durch die Standardtherapie mittels Carboplatin und Paclitaxel ein ebenfalls erhöhtes Risiko. Uterusmalignome wie das Endometriumkarzinom werden häufig dank ihrer frühen Symptomatik in niedrigen Stadien diagnostiziert. Daher hat hier die Therapie, welche zumeist eine einfache Hysterektomie beinhaltet nur einen geringen Einfluss auf die Blasenfunktion [9, 68]. So zeigt sich auch im betrachteten Patientinnenkollektiv eine bessere

Prognose der BFS als nach radikaler Hysterektomie. Das Vorliegen einer Adipositas erhöht gleichermaßen das Risiko für eine Harninkontinenz, als auch für ein Endometriumkarzinom [113]. Das höchste Risiko für die Entwicklung einer komplizierten Blasenfunktionsstörung haben Frauen mit einem Zervixkarzinom. Durch die radikale Hysterektomie werden große Schäden am Bindegewebe und des die Blase innervierenden Nervengeflechtes verursacht [9, 68, 70, 71]. Dies führte in der betrachteten Stichprobe zu früheren BFS und zu einem vermehrten Auftreten einer BES. Durch die anschließende oder neoadjuvant erfolgende Radiatio sind kurzfristige als auch langfristige Blasenfunktionsstörungen zu erwarten [76, 116]. Anfänglich können sich aber auch Symptome einer Belastungsharninkontinenz durch Umbauprozesse des Urothels mit Fibrose bessern [117]. So finden sich im Patientinnenkollektiv keine BFS nach Radiatio im ersten postoperativen Jahr.

Seltene gynäkologische Karzinome sind das Vulva- und Vaginakarzinom. Durch ein radikales lokales Resezieren, insbesondere durch die partielle Urethraresektion, ist das Risiko für eine Harninkontinenz erhöht [73] und bei einer lokalen Radiatio mit einer Beeinträchtigung des Urothels zu rechnen.

Allgemein ist es daher notwendig Malignompatientinnen vorher über das individualisierte Risiko der gezielten Krebstherapie aufzuklären. Dadurch ist eine bessere Arzt-Patienten-Kommunikation möglich [120]. Die Zufriedenheit der Patientinnen wird erhöht und sie können häufiger und schneller einer gezielten Behandlung der Blasenfunktionsstörungen zugeführt werden [104]. Wie die Therapie der Blasenfunktionsstörungen entsprechend den vortherapierten Malignomen angepasst werden muss, konnte leider auf Grund des geringen Stichprobenumfangs nicht beantwortet werden. Weitere Informationen sind daher in Hinblick auf erfolgreiche Therapiestrategien der Blasenfunktionsstörung dieser Patientinnengruppe notwendig. Hierzu soll ein Fragebogen dienen, der an Zentren der NOGGO versendet werden soll. Im Anhang ist dieser Fragenkatalog angeführt.

Obwohl oder auch gerade weil Malignompatientinnen eine veränderte Selbstwahrnehmung haben [9], ist die ärztliche Betreuung bei Blasenfunktionsstörungen wichtig um die Lebensqualität zu verbessern. Schlussendlich zeigte sich in der betrachteten Stichprobe, dass unter urogynäkologischer Betreuung nie eine Verschlechterung der Symptomatik auftrat und sogar in 72% eine Besserung oder Heilung erreicht werden konnte. Dies ist doch eine gute Motivation für eine bessere Sensibilisierung der Patientinnen und betreuenden Ärzte zum Thema Blasenfunktionsstörungen in der gynäkologischen Onkologie.

7. Anhang

A

Infokasten 3: Klassifikation der radikalen Hysterektomie

- **Piver I:** extrafasziale Hysterektomie (keine nennenswerte Mobilisierung der Ureteren).
- **Piver II:** (modifiziert-radikale Hysterektomie): Absetzen der A. uterina an der Überkreuzung des Ureters. Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia auf halben Weg zum Kreuzbein bzw. zur Beckenwand. Resektion des oberen Vaginaldrittels. Präparation der Ureteren ohne Herauslösen aus dem Lig. pubovesicale. Letztlich handelt es sich um eine extrafasziale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien medial der Ureteren.
- **Piver III:** („klassische“ radikale Hysterektomie: Absetzen der A. uterina am Ursprung (A. iliaca interna o. A. vesicalis sup.). Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia nahe an ihren Ursprüngen (Os sacrum, Beckenwand). Resektion des oberen Vaginaldrittels (bis Vaginalhälfte). Präparation der Ureteren bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils des Lig. pubovesicale.
- **Piver IV:** (erweiterte radikale Hysterektomie): Wie Piver III, jedoch mit kompletter Herauslösung der Ureteren aus dem Lig. pubovesicale, Resektion der A. vesicalis superior, Resektion von bis zu ¾ der Vagina.
- **Piver V:** Resektion von Teilen der Blase und des distalen Ureters mit Ureterneuimplantation

Abbildung 41: Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach Piver aus S3-Leitlinie Zervixkarzinom [60]

B

Tabelle 26: Einteilung der Beckenbodenmuskulatur an Hand der modifizierten Oxford-Skala

Grad	Beschreibung
0	Keine wahrnehmbare Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur
1	Sehr schwache Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur
2	Schwache Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur
3	Moderate Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur
4	Gute Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur
5	Starke Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur

Tabelle 27: T-Test für unabhängige Stichprobe in Bezug auf das Alter bei Diagnosestellung der BFS

		Levene-Test Signifikanz	T-Test	95%-Konfidenzintervall der Differenzen	Standardfehler der Differenzen
Alter bei Erst-diagnose der BFS	Varianzen sind gleich	0,048	0,58	-6,05 (untere) 10,98 (obere)	4,22
	Varianzen sind nicht gleich	0,048	0,47	-8,82 (untere) 13,75 (obere)	5,22

Tabelle 28: T-Test für unabhängige Stichproben in Bezug auf die Anzahl vaginaler Geburten

		Levene-Test Signifikanz	T-Test	95%-Konfidenzintervall der Differenzen	Standardfehler der Differenzen
Anzahl der vaginalen Geburten	Varianzen sind gleich	0,885	0,32	-0,48 (untere) 1,45 (obere)	0,48
	Varianzen sind nicht gleich	0,885	0,312	-0,5 (untere) 1,46 (obere)	0,5

Tabelle 29: T-Test für unabhängige Stichproben in Bezug auf die Prognose nach antihormoneller Therapie

		Levene-Test Signifikanz	T-Test	95%-Konfidenzintervall der Differenzen	Standardfehler der Differenzen
Prognose	Varianzen sind gleich	0,986	0,046	-1,0 (untere) 0,01 (obere)	0,25
	Varianzen sind nicht gleich	0,986	0,44	-1,0 (untere) 0,01 (obere)	0,24

Tabelle 30: T-Test für unabhängige Stichproben in Bezug auf die Prognose nach antihormoneller Therapie aller nicht hysterektomierten Patientinnen

		Levene-Test Signifikanz	T-Test	95%-Konfidenzintervall der Differenzen	Standardfehler der Differenzen
Prognose	Varianzen sind gleich	0,545	0,058	-1,2 (untere) 0,02 (obere)	0,3
	Varianzen sind nicht gleich	0,545	0,068	-1,23 (untere) 0,05 (obere)	0,31

C Fragenkatalog

Zum Thema Blasenfunktionsstörungen nach Behandlung eines gynäkologischen oder senologischen Malignoms und dessen Therapien

1. Ist bei Ihrer Patientin eine Blasenfunktionsstörung nach der Behandlung einer malignen gynäkologischen oder senologischen Tumorerkrankung aufgetreten?

<input type="checkbox"/>	Ja
<input type="checkbox"/>	Nein

2. Welcher maligne Tumor lag bei Ihrer Patientin vor?

<input type="checkbox"/>	Mammakarzinom
<input type="checkbox"/>	Ovarial-/ Tubenkarzinom
<input type="checkbox"/>	Uterusmalignom (außer Zervixkarzinom)
<input type="checkbox"/>	Zervixkarzinom
<input type="checkbox"/>	Vulva-/Vaginakarzinom

3. In welchem zeitlichen Abstand zum Malignom trat die Blasenfunktionsstörung auf?

<input type="checkbox"/>	<1 Jahr
<input type="checkbox"/>	1-5 Jahre
<input type="checkbox"/>	>5 Jahre

4. Welche Therapie erfolgte zur Behandlung des Karzinoms?

<input type="checkbox"/>	Operation im Bereich des Genitale
<input type="checkbox"/>	Chemo- und Antikörpertherapie
<input type="checkbox"/>	Bestrahlung im Bereich des Genitale
<input type="checkbox"/>	Antihormonelle Therapie

5. Wenn eine Operation im Bereich des Genitale erfolgte, welche war dies?

<input type="checkbox"/>	Einfache Hysterektomie
<input type="checkbox"/>	Radikale Hysterektomie
<input type="checkbox"/>	Adnexektomie
<input type="checkbox"/>	Lokale Exzision eines Vulva/Vaginakarzinoms
<input type="checkbox"/>	Partielle Vulvektomie
<input type="checkbox"/>	Partielle Vaginaektomie
<input type="checkbox"/>	Urethraektomie
<input type="checkbox"/>	Blasenteilresektion
<input type="checkbox"/>	Pelvine Exenteratio

6. Wenn eine (neo-) adjuvante medikamentöse Therapie erfolgte, welche Substanzen wurden verwendet?

A) Zytostatika

	Platin
	Taxan
	Anthrazyklin
	Oxazophosphorine
	Capecitabin
	Ifosfamid
	Weitere (Bitte benennen)

B) Antikörper und Immuncheckpoint-Inhibitoren

	Trastuzumab/Pertuzumab
	ADC (z.B. Kadcyła, Enhertu, Trodelvy)
	Pembrolizumab
	PARP-Inhibitor
	CDK-4/6-Inhibitor
	Weitere (Bitte benennen)

C) Medikamentöse antihormonelle Therapie

	Tamoxifen
	GnRH-Analoga
	Nicht steroidale Aromataseinhibitoren
	Steroidale Aromataseinhibitoren

7. Wenn eine Radiatio im Bereich des kleinen Beckens erfolgte, wie erfolgte diese?

	Als Brachytherapie
	Perkutane Bestrahlung
	Boost im Tumorgebiet

8. Welche Art von Blasenfunktionsstörung ist aufgetreten?

	Belastungsharninkontinenz
	überaktive Blase
	Mischharninkontinenz mit vordergründiger Drangharninkontinenz
	Mischharninkontinenz mit vordergründiger Belastungsharninkontinenz
	Blasenentleerungsstörung

9. Hat Ihre Patientin eine Behandlung der Blasenfunktionsstörung in Anspruch genommen?

	Ja
	Nein

10. Falls Beckenbodentraining erfolgte, wie zeigte sich der Verlauf darunter?

	6: Verschlechterung
	5: geringe Verschlechterung
	4: Konstanz
	3: geringe Verbesserung
	2: starke Verbesserung
	1: Heilung

11. Falls eine Pessareinlage erfolgte, wie zeigte sich der Verlauf darunter?

	6: Verschlechterung
	5: geringe Verschlechterung
	4: Konstanz
	3: geringe Verbesserung
	2: starke Verbesserung
	1: Heilung

12. Falls eine systemische medikamentöse Therapie erfolgte, nennen Sie bitte das Medikament und den Verlauf darunter.

Medikamentenname:

	6: Verschlechterung
	5: geringe Verschlechterung
	4: Konstanz
	3: geringe Verbesserung
	2: starke Verbesserung
	1: Heilung

13. Falls eine Operation durchgeführt wurde, nennen Sie diese.

	TVT/ Faszienzügelplastik
	Kolposuspension nach Burch
	Kolposakropexie
	Kolpopectopexie
	Hysterektomie
	Kolporrhaphie

14. Wie war der Verlauf nach der Operation?

	6: Verschlechterung
	5: geringe Verschlechterung
	4: Konstanz
	3: geringe Verbesserung
	2: starke Verbesserung
	1: Heilung

15. Falls eine Intervention durchgeführt wurde, nennen Sie diese.

	Botox-Injektion
	Sakrale Neuromodulator
	Meatotomie
	Electromotive Drug Administration
	Intravesikale Injektion von Oxybutinin oder Trosipiumchlorid

16. Wie war der Verlauf nach der Intervention?

	6: Verschlechterung
	5: geringe Verschlechterung
	4: Konstanz
	3: geringe Verbesserung
	2: starke Verbesserung
	1: Heilung

17. Falls eine dauerhafte Katheterisierung durchgeführt wurde, wie erfolgte diese?

	Intermittierende Selbstkatheterisierung
	Transurethraler Dauerkatheter
	Suprapubischer Dauerkatheter

18. Falls die von Ihnen durchgeführte Therapieoption nicht aufgeführt wurde, bitte nennen Sie diese und bewerten Sie den Therapieerfolg

.....

	6: Verschlechterung
	5: geringe Verschlechterung
	4: Konstanz
	3: geringe Verbesserung
	2: starke Verbesserung
	1: Heilung

19. War Ihre Patientin mit dem Therapieergebnis zufrieden?

	Ja
	Nein

20. Wie beurteilt Ihre Patientin ihre Lebensqualität?

	Ausgezeichnet
	Zufrieden
	Meistens zufrieden
	Gemischt
	Meistens unzufrieden
	Unzufrieden
	Schlecht

21. Fühlte sich Ihre Patientin stärker durch die Malignomdiagnose oder durch die Blasenfunktionsstörung in der Lebensqualität eingeschränkt?

<input type="checkbox"/>	Malignomdiagnose schränkt stärker ein
<input type="checkbox"/>	Blasenfunktionsstörung schränkt stärker ein
<input type="checkbox"/>	Beide Erkrankungen schränken gleich stark ein

22. Gab es aus Ihrer Sicht spezielle Risikofaktoren für die Therapie der Blasenfunktionsstörung und deren Prognose, die in bei Ihrer Patientin einem Zusammenhang mit der Malignomtherapie standen?

.....

23. Hat Ihre Patientin allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Blasenfunktionsstörung?

<input type="checkbox"/>	Adipositas
<input type="checkbox"/>	Diabetes mellitus
<input type="checkbox"/>	Mehr als 2 vaginale Geburten oder mindestens eine instrumentelle vaginale Geburt
<input type="checkbox"/>	Alter >50 J.

8. Referenzen

- [1] *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*, Robert Koch-Institut, Berlin 2016-.
- [2] Schreiber Pedersen, L., Lose, G., Høybye, M. T., Elsner, S. et al., Prevalence of urinary incontinence among women and analysis of potential risk factors in Germany and Denmark. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2017, 96, 939–948.
- [3] Irwin, D. E., Milsom, I., Hunskaar, S., Reilly, K. et al., Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *European urology* 2006, 50, 1306-14; discussion 1314-5.
- [4] Wood, L. N., Anger, J. T., Urinary incontinence in women. *BMJ (Clinical research ed.)* 2014, 349, g4531.
- [5] Hannestad, Y. S., Rortveit, G., Sandvik, H., Hunskaar, S., A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence. *Journal of clinical epidemiology* 2000, 53, 1150–1157.
- [6] Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 39 Harninkontinenz 2007.
- [7] Ramaseshan, A. S., Felton, J., Roque, D., Rao, G. et al., Pelvic floor disorders in women with gynecologic malignancies: A systematic review. *International urogynecology journal* 2017.
- [8] Hazewinkel, M. H., Sprangers, M. A. G., van der Velden, J., van der Vaart, C. H. et al., Long-term cervical cancer survivors suffer from pelvic floor symptoms: A cross-sectional matched cohort study. *Gynecologic oncology* 2010, 117, 281–286.
- [9] Villena-Heinsen, C., Metzgeroth, G. S., Tossounidis, I., Berner, K. et al., Urodynamische Parameter und Kontinenzverhalten nach radikaler Hysterektomie nach Wertheim-Meigs-Okabayashi. *Zentralblatt für Gynäkologie* 1997, 119, 476–482.
- [10] Lüllmann-Rauch, R., *Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen*, 2nd Ed., Thieme, Stuttgart 2006.
- [11] Deniz, M., Reisenauer, C., Formen und Therapie der Harninkontinenz, in: Rack, B. K., Scholz, C., Hancke, K., Fehm, T. et al. (Eds.), *Facharztwissen Gynäkologie. German Medical Collection*, Vol. 70, 2nd Ed., Elsevier GmbH, München, Deutschland 2017, pp. 125–145.
- [12] Fritsch, H., Kühnel, W., *Innere Organe. Taschenatlas Anatomie, in 3 Bänden / begr. von Helmut Leonhardt ; Bd. 2*, 11th Ed., Thieme, Stuttgart 2013.
- [13] Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al., ed. (Ed.), *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*, 2nd Ed., Thieme Verlag, 2009.
- [14] Patel, A. K., Chapple, C. R., Anatomy of the lower urinary tract. *Surgery (Oxford)* 2008, 26, 127–132.
- [15] Tunn, R., Hanzal, E., Perucchini, D. (Eds.), *Urogynäkologie in Praxis und Klinik: [74 Tabellen]*, 2nd Ed., de Gruyter, Berlin 2010.
- [16] Herschorn, S., Female pelvic floor anatomy: The pelvic floor, supporting structures, and pelvic organs. *Reviews in urology* 2004, 6 Suppl 5, S2-S10.
- [17] Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. et al., *PROMETHEUS Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2018.
- [18] *Inkontinenz- und Deszensuschirurgie der Frau*, 2nd Ed., Springer, Berlin 2015.
- [19] Schmeiser, G., Putz, R., Anatomie und Funktion des Beckenbodens. *Der Gynäkologe* 2001.

- [20] Haylen, B. T., Ridder, D. de, Freeman, R. M., Swift, S. E. et al., An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourology and urodynamics* 2010, 29, 4–20.
- [21] Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D. et al., The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003, 61, 37–49.
- [22] Hannestad, Y. S., Rortveit, G., Sandvik, H., Hunskaar, S., A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: The Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. *Journal of clinical epidemiology* 2000, 53, 1150–1157.
- [23] Gatzweiler, A., Schüttoff, S. A., Distler, W., Urogynäkologische Probleme bei Frauen im Alter. *Gynäkologe* 2005, 38, 1057–1064.
- [24] Groat, W. C. de, A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997, 50, 36-52; discussion 53-6.
- [25] Steers, W. D., Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Reviews in urology* 2002, 4 Suppl 4, S7-S18.
- [26] Groat, W. C. de, The urothelium in overactive bladder: Passive bystander or active participant? *Urology* 2004, 64, 7–11.
- [27] Nygaard, I. E., Heit, M., Stress urinary incontinence. *Obstetrics and gynecology* 2004, 104, 607–620.
- [28] Melchior, D., Müller, S. C., Diagnostik der Stressinkontinenz. *Der Urologe B* 2000, 40, 311–313.
- [29] Schumacher, S., Pathophysiologie von Drang-, Belastungs- und Mischinkontinenz. *Der Urologe. Ausg. A* 2005, 44, 239–243.
- [30] Haag, P., Hanhart, N., *Gynäkologie und Urologie: Für Studium und Praxis : inkl. Geburtshilfe, Reproduktionsmedizin, Sexualmedizin, Andrologie u. Venerologie : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen*, 8th Ed., Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach 2016.
- [31] Naumann, G., Harninkontinenz der Frau. *Frauenheilkunde up2date* 2018, 12, 119–137.
- [32] Robinson, D., Tooze-Hobson, P., Cardozo, L., The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause international* 2013, 19, 155–162.
- [33] Chapple, C. R., Cardozo, L., Nitti, V. W., Siddiqui, E. et al., Mirabegron in overactive bladder: A review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourology and urodynamics* 2014, 33, 17–30.
- [34] Rossanese, M., Novara, G., Challacombe, B., Iannetti, A. et al., Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a β_3 -adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU international* 2015, 115, 32–40.
- [35] Krause, P., Fuhr, U., Schnitker, J., Albrecht, U. et al., Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: Results of an open label, randomized, prospective clinical study. *The Journal of urology* 2013, 190, 1791–1797.
- [36] Silva, C., Rio, M. E., Cruz, F., Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: Long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. *European urology* 2000, 38, 444–452.
- [37] Bach, P., Wormland, R. T., Möhring, C., Goepel, M., Electromotive drug-administration: A pilot study for minimal-invasive treatment of therapy-resistant idiopathic detrusor overactivity. *Neurourology and urodynamics* 2009, 28, 209–213.

- [38] Banakhar, M. A., Al-Shaiji, T., Hassouna, M., Sacral neuromodulation and refractory overactive bladder: An emerging tool for an old problem. *Therapeutic advances in urology* 2012, 4, 179–185.
- [39] Hassouna, M. M., Siegel, S. W., Njeholt, A. A., Elhilali, M. M. et al., Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: A multicenter study on efficacy and safety. *The Journal of urology* 2000, 163, 1849–1854.
- [40] Siegel, S. W., Catanzaro, F., Dijkema, H. E., Elhilali, M. M. et al., Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology* 2000, 56, 87–91.
- [41] Christl Reisenauer, Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau.
- [42] Al-Shaikh, G., Syed, S., Osman, S., Bogis, A. et al., Pessary use in stress urinary incontinence: A review of advantages, complications, patient satisfaction, and quality of life. *International journal of women's health* 2018, 10, 195–201.
- [43] Maund, E., Guski, L. S., Gøtzsche, P. C., Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: A meta-analysis of clinical study reports. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2017, 189, E194-E203.
- [44] Medina, C. A., Costantini, E., Petri, E., Mourad, S. et al., Evaluation and surgery for stress urinary incontinence: A FIGO working group report. *Neurourology and urodynamics* 2017, 36, 518–528.
- [45] Fusco, F., Abdel-Fattah, M., Chapple, C. R., Creta, M. et al., Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal Slings, and Midurethral Tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. *European urology* 2017, 72, 567–591.
- [46] Bandukwala, N. Q., Gousse, A. E., Mixed urinary incontinence: What first? *Current urology reports* 2015, 16, 9.
- [47] Gomelsky, A., Dmochowski, R. R., Treatment of mixed urinary incontinence. *Central European journal of urology* 2011, 64, 120–126.
- [48] Kammerer-Doak, D., Rizk, D. E. E., Sorinola, O., Agur, W. et al., Mixed urinary incontinence: International urogynecological association research and development committee opinion. *International urogynecology journal* 2014, 25, 1303–1312.
- [49] Yoshimura, N., Chancellor, M. B., Differential diagnosis and treatment of impaired bladder emptying. *Reviews in urology* 2004, 6 Suppl 1, S24-31.
- [50] Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland | 2013/2014 | Brustdrüse C50, 2017.
- [51] *Management des Mammakarzinoms: Mit 106 Tabellen. Onkologie aktuell*, 3rd Ed., Springer, Heidelberg 2006.
- [52] Onkologie, L., S3-Leitlinie Mammakarzinom.
- [53] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, S3 - Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>, 7.
- [54] Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland | 2013/2014 | Eierstöcke C56, 2017.
- [55] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumore: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 6.01 2024. AWMF-Registernummer: 032/035OL.

- [56] Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland | 2013/2014 | Gebärmutterkörper C54, C55 [Internet] [cited 2019 Jun 18]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c54_c55_gebaermutterkoerper.pdf;jsessionid=9A5B86BABB894E679796FA8799E60D1.1_cid363?__blob=publicationFile.
- [57] Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.01, 2023,: AWMF- Registernummer: 032/034-OL [Internet], Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.
- [58] Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland | 2013/2014 | Gebärmutterhals C53, 2017.
- [59] Bhatla, N., Berek, J. S., Cuello Fredes, M., Denny, L. A. et al., Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2019, *145*, 129–135.
- [60] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2 2022: AWMF-Registernummer: 032/033OL.
- [61] Buttman-Schweiger, N., Barinoff, J., Waldmann, A., Barnes, B. et al., *Epidemiologie der Krebserkrankungen von Vulva und Vagina in Deutschland*.
- [62] Koch-Institut, R., GEMEINSAME PUBLIKATION DES ZENTRUMS FÜR KREBSREGISTERDATEN UND DER GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014.
- [63] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. und der Deutschen Krebsgesellschaft, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen: Leitlinienprogramm der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S2k-Level, AWMF Registrierungsnummer 015/059 2015.
- [64] Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vaginal Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 032/042, October 2018). [Internet]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-042.html>.
- [65] Benedetti-Panici, P., Zullo, M. A., Plotti, F., Mancini, N. et al., Long-term bladder function in patients with locally advanced cervical carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy and type 3-4 radical hysterectomy. *Cancer* 2004, *100*, 2110–2117.
- [66] Altman, D., Granath, F., Cnattingius, S., Falconer, C., Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: Nationwide cohort study. *The Lancet* 2007, *370*, 1494–1499.
- [67] Tulokas, S., Mentula, M., Härkki, P., Brummer, T. et al., Stress urinary incontinence after hysterectomy: a 10-year national follow-up study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2022, *305*, 1089–1097.
- [68] Oda, Y., Todo, Y., Hanley, S., Hosaka, M. et al., Risk factors for persistent low bladder compliance after radical hysterectomy. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2011, *21*, 167–172.
- [69] Manchana, T., Long-term lower urinary tract dysfunction in gynecologic cancer survivors. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2011, *12*, 285–288.
- [70] Lucidi, A., Windemut, S., Petrillo, M., Dessole, M. et al., Self-Reported Long-Term Autonomic Function After Laparoscopic Total Mesometrial Resection for Early-Stage Cervical Cancer: A

- Multicentric Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2017, 27, 1501–1507.
- [71] Wu, J., Liu, X., Hua, K., Hu, C. et al., Effect of nerve-sparing radical hysterectomy on bladder function recovery and quality of life in patients with cervical carcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2010, 20, 905–909.
- [72] Lipetskaia, L., Sharma, S., Johnson, M. S., Ostergard, D. R. et al., Urinary incontinence and quality of life in endometrial cancer patients after robotic-assisted laparoscopic hysterectomy with lymph node dissection. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2019, 39, 986–990.
- [73] Hampl, M., Langkamp, B., Lux, J., Kueppers, V. et al., The risk of urinary incontinence after partial urethral resection in patients with anterior vulvar cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011, 154, 108–112.
- [74] Petri, E., Kölbl, H. (Eds.), *Gynäkologische Urologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2013.
- [75] Wagner, U., Hofmann, R., Bartsch, D. K., Boekhoff, J. (Eds.), *Operationsatlas Gynäkologische Onkologie*, Springer, Berlin 2013.
- [76] Zoubek, J., McGuire, E. J., Noll, F., DeLancey, J. O., The late occurrence of urinary tract damage in patients successfully treated by radiotherapy for cervical carcinoma. *The Journal of urology* 1989, 141, 1347–1349.
- [77] Hehr, T., Classen, J., Weidner, N., Bamberg, M., Strahlentherapie des Endometriumkarzinom. *Der Onkologe* 2003, 9, 1227–1233.
- [78] Lajer, H., Thranov, I. R., Bagi, P., Aage Engelholm, S., Evaluation of urologic morbidity after radiotherapy for cervical carcinoma by urodynamic examinations and patient voiding schemes: A prospective study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002, 54, 1362–1368.
- [79] Payne, H., Adamson, A., Bahl, A., Borwell, J. et al., Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: Current treatments and challenges. *BJU international* 2013, 112, 885–897.
- [80] Chung, C. P., Behrendt, C., Wong, L., Flores, S. et al., Serial Assessment of Urinary Incontinence in Breast Cancer Survivors Undergoing (Neo)Adjuvant Therapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2020, 18, 712–716.
- [81] Dr. med. Bettina Blau-Schneider, PANTHERA-Studie: Pelvic floor disorders in patients under ANtineoplastic THERApY [Internet], St. Josefs-Hospital Wiesbaden [cited 2023 Jan 7].
- [82] Emadi, A., Jones, R. J., Brodsky, R. A., Cyclophosphamide and cancer: Golden anniversary. *Nature reviews. Clinical oncology* 2009, 6, 638–647.
- [83] Brock N., The Development of Mesna for the Inhibition of Urotoxic Side Effects of Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Other Oxazaphosphorine Cytostatics., in: *Cancer Chemo- and Immunopharmacology. Recent Results in Cancer Research*, vol 74.
- [84] Stubblefield, M. D., Burstein, H. J., Burton, A. W., Custodio, C. M. et al., NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2009, 7 Suppl 5, S1-S26; quiz S27-8.
- [85] Cho, O.-H., Yoo, Y.-S., Kim, J. C., Park, R. H. et al., Factors Influencing Lower Urinary Tract Symptoms in Advanced Cancer Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International neurourology journal* 2018, 22, 192–199.
- [86] European medicines agency, Hycamtin, INN-topotecan - hycamtin-epar-product-information_de.pdf.
- [87] European medicines agency, Caelyx, INN-doxorubicin.

- [88] Riggs, B. L., Hartmann, L. C., Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *The New England journal of medicine* 2003, 348, 618–629.
- [89] Mouridsen, H. T., Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Current medical research and opinion* 2006, 22, 1609–1621.
- [90] Landi, S. N., Doll, K. M., Bensen, J. T., Hendrix, L. et al., Endocrine therapy and urogenital outcomes among women with a breast cancer diagnosis. *Cancer causes & control : CCC* 2016, 27, 1325–1332.
- [91] Baumgart, J., Nilsson, K., Stavreus-Evers, A., Kask, K. et al., Urogenital disorders in women with adjuvant endocrine therapy after early breast cancer. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011, 204, 26.e1-7.
- [92] Pinkerton, J. V., Stanczyk, F. Z., Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy. *Menopause (New York, N.Y.)* 2014, 21, 309–319.
- [93] Albertazzi, P., Sharma, S., Urogenital effects of selective estrogen receptor modulators: A systematic review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2005, 8, 214–220.
- [94] Vardy, M. D., Lindsay, R., Scotti, R. J., Mikhail, M. et al., Short-term urogenital effects of raloxifene, tamoxifen, and estrogen. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003, 189, 81–88.
- [95] Roche Registration GmbH, Fachinformation Herceptin® i. v.
- [96] The Committee for Medicinal Products for Human Use, Avastin, INN-bevacizumab, 2017, 3–21.
- [97] Heinzerling, L., Toni, E. N. de, Schett, G., Hundorfean, G. et al., Checkpoint Inhibitors. *Deutsches Arzteblatt international* 2019, 116, 119–126.
- [98] Okan Bulut, Likert Scales: Friend or Foe? Pitfalls and caveats that survey researchers should know [Internet], 2021 [modified 2021 Aug 4; cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://towardsdatascience.com/likert-scales-friend-or-foe-76f865786fb7#:~:text=Likert%20scales%20assume%20that%20the,leads%20to%20a%20scaling%20problem.>
- [99] Damerow, S., Rommel, A., Prütz, F., Beyer, A.-K. et al., Gesundheitliche Lage der Bevölkerung zu Beginn der COVID-19-Pandemie, 2020.
- [100] Statistisches Bundesamt Deutschland, Zusammengefasste Geburtenziffer nach Kalenderjahren [Internet]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburtenziffer.html>.
- [101] Zusammengefasste Geburtenziffer, 1960 bis 2018 [Internet]. Available from: <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61550/geburten/>.
- [102] Del Priore, G., Taylor, S. Y., Esdaile, B. A., Masch, R. et al., Urinary incontinence in gynecological oncology patients. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2005, 15, 911–914.
- [103] Hazewinkel, M. H., Sprangers, M. A. G., Taminiu-Bloem, E. F., van der Velden, J. et al., Reasons for not seeking medical help for severe pelvic floor symptoms: A qualitative study in survivors of gynaecological cancer. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2010, 117, 39–46.
- [104] Cook, E. D., Iglehart, E. I., Baum, G., Schover, L. L. et al., Missing documentation in breast cancer survivors: genitourinary syndrome of menopause. *Menopause (New York, N.Y.)* 2017, 24, 1360–1364.

- [105] Bretschneider, C. E., Doll, K. M., Bensen, J. T., Gehrig, P. A. et al., Prevalence of pelvic floor disorders in women with suspected gynecological malignancy: A survey-based study. *International urogynecology journal* 2016, 27, 1409–1414.
- [106] Thomas, S. G., Sato, H. R. N., Glantz, J. C., Doyle, P. J. et al., Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders among gynecologic oncology patients. *Obstetrics and gynecology* 2013, 122, 976–980.
- [107] Saadia, Z., Relationship between mode of delivery and development of urinary incontinence: A possible link is demonstrated. *International Journal of Health Sciences* 2015, 9, 446–452.
- [108] Colombage, U. N., Lin, K.-Y., Soh, S.-E., Frawley, H. C., Prevalence and impact of bladder and bowel disorders in women with breast cancer: A systematic review with meta-analysis. *Neurourology and urodynamics* 2021, 40, 15–27.
- [109] Colombage, U. N., Soh, S.-E., Lin, K.-Y., White, M. et al., Occurrence and impact of pelvic floor dysfunction in women with and without breast cancer: a cross-sectional study. *Brazilian Journal of Physical Therapy* 2022, 26.
- [110] Stahlschmidt, R., Ferracini, A. C., Medeiros, L. M. de, Souza, C. M. de et al., Incontinência urinária e sintomas de bexiga hiperativa em mulheres com câncer de mama em tratamento com terapia hormonal oral. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* 2020, 42, 726–730.
- [111] Pizzoferrato, A.-C., Klein, M., Fauvet, R., Durand, C. et al., Pelvic floor disorders and sexuality in women with ovarian cancer: A systematic review. *Gynecologic oncology* 2021, 161, 264–274.
- [112] Erekson, E. A., Sung, V. W., DiSilvestro, P. A., Myers, D. L., Urinary symptoms and impact on quality of life in women after treatment for endometrial cancer. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction* 2009, 20, 159–163.
- [113] Skjeldestad, F. E., Hagen, B., Long-term consequences of gynecological cancer treatment on urinary incontinence: A population-based cross-sectional study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2008, 87, 469–475.
- [114] Webber, K., Friedlander, M., Chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 2017, 41, 126–138.
- [115] CHMP, Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan.
- [116] Georg, P., Boni, A., Ghabuous, A., Goldner, G. et al., Time course of late rectal- and urinary bladder side effects after MRI-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 2013, 189, 535–540.
- [117] Bosch, R., McCloskey, K., Bahl, A., Arlandis, S. et al., Can radiation-induced lower urinary tract disease be ameliorated in patients treated for pelvic organ cancer: ICI-RS 2019? *Neurourology and urodynamics* 2020, 39 Suppl 3, S148-S155.
- [118] Morales, L., Neven, P., Timmerman, D., Christiaens, M.-R. et al., Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anti-cancer drugs* 2004, 15, 753–760.
- [119] Ganz, P. A., Petersen, L., Bower, J. E., Crespi, C. M., Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Quality of Life and Symptoms: Observational Data Over 12 Months From the Mind-Body Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016, 34, 816–824.
- [120] Lin, J. J., Chao, J., Bickell, N. A., Wisnivesky, J. P., Patient-provider communication and hormonal therapy side effects in breast cancer survivors. *Women & health* 2017, 57, 976–989.

- [121] Female Urinary Incontinence. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k - Level, AWMF Registry No . 015-091, December 2021) [Internet] [cited 2023 Jan 19]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-091.html>.
- [122] Rutledge, T. L., Rogers, R., Lee, S.-J., Muller, C. Y., A pilot randomized control trial to evaluate pelvic floor muscle training for urinary incontinence among gynecologic cancer survivors. *Gynecologic oncology* 2014, *132*, 154–158.
- [123] Dumoulin, C., Cacciari, L. P., Hay-Smith, E. J. C., Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018, *10*, CD005654.
- [124] Lapitan, M. C. M., Cody, J. D., Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012, CD002912.
- [125] Blau-Schneider, B., Lehnert, A., Kesternich, R., Frohnmeier, D. et al., Evaluation der Beckenbodenfunktion bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren und Mammakarzinom unter systemischer Tumortherapie mittels eines validierten Fragebogens „Pelvic floor disorders in patients under ANTineoplastic THERApY“ -follow up 2020, *Kongressabstracts zur Tagung 2020 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Kongressabstracts zur Tagung 2020 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)*, München, 10/7/2020 - 10/10/2020. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, © 2020. Thieme. All rights reserved, 2020.

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift