

UROLOGIE

OFFICIEEL ORGAAN VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR UROLOGIE



NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR UROLOGIE

ZESTIENDE JAARGANG JUNI 2008

4

Toepassing Indiana-pouch-urinedeviatie

Botulinetoxinetherapie bij detrusoroveractiviteit

Prostaatcarcinoom

Diagnostiek en behandeling van metastasen
in de penis



-  Jaarverslag SWEN
-  NVU-almanak in de maak
-  Jaarverslag Werkgroep Functionele en Reconstructieve Urologie
-  Déjà-vu voor uroholics: MAG dat?
-  Internationale redacteurs voor het NTvU
-  Jaarverslag Toelatingscommissie Urologie
-  Jonge Urologen Ski-weekend

Nederlands Tijdschrift voor Urologie:
voor urologen en urologen in opleiding
Het NTvU is geïndexeerd in EMBase

Redactie

Dr. H.G. van der Poel (hoofdredacteur)
NTvU: prof. dr. P.F.A. Mulders (sectieredacteur),
prof. dr. S. Horenblas, drs. M.T.W.T. Lock, dr. J.H. van
Roijen
De Urograaf: dr. M.R. van Balken (sectieredacteur),
drs. H. Leenknecht, dr. P.F.W.M. Rosier

International Advisory Board

Prof. dr. H. Van Poppel (Leuven, België)
Prof. dr. C.F. Heyns (Tygerberg, Zuid-Afrika)

Hoofdredacteurs

1993-1999 M.T.W.T. Lock (oprichter)
1999- 2004 E.R. Boevé
2005- H.G. van der Poel

Redactie-adviesraad

C.H. Bangma / B.L.H. Bemelmans / A.E. Boeken
Kruger / J.L.H.R. Bosch / M.F. van Driel / J.F.
Felderhof / F.M.J.A. Froeling / E.A. Heldeweg / A.J.M.
Hendriks / I.J. de Jong / T.P.V.M. de Jong / Ph.E.V.A.
van Kerrebroeck / A.A.B. Lycklama à Nijeholt / E.J.H.
Meuleman / T.M. de Reijke / J.A. Schalken / T. Tuytens

Oplage

500 exemplaren, 8x per jaar
Nederlands Tijdschrift voor Urologie is een
uitgave van Elsevier gezondheidszorg,
onderdeel van Reed Business bv



Uitgever: Paul Emons
Coördinatie: René Zanderink
Bureauredactie: Harry Haakman,
Stieltjesstraat 76, 3514 JD Utrecht.
Ontwerp: Mariël Lam BNO, Empel
E-mail: redactie.ntu@reedbusiness.nl

Abonnementen

Particulieren € 46,76; instellingen € 59,95;
studenten € 30,25; los € 13,25.

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abon-
nementen: Reed Business bv, Postbus 7, 7000 BA
Doetinchem, bel: 0314-358358, fax: 0314-358161,
e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl
Abonnementen lopen automatisch door, tenzij
30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt
opgezegd. Adreswijziging: drie weken van te voren
schriftelijk doorgeven.

Advertentie-exploitatie

Senior accountmanager: Carlo Nieuwlands,
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577 779

Auteursrecht en aansprakelijkheid © 2008

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave
mag worden vervoerd, opgeslagen in een geau-
tomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt,
in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch,
mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige
andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toe-
stemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklar-
en dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar
beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitge-
ver en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de
juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever
en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aanspra-
kelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die
het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van
deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze
informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te
gaan op professionele kennis en ervaring en de te
gebruiken informatie te controleren.

Wet bescherming persoonsgegevens

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt
voor het toezenden van informatie en/of speciale aan-
biedingen door Elsevier bedrijfsinformatie en speciaal
geselecteerde bedrijven. Indien u hiertegen bezwaar
heeft, stuurt u een brief naar Reed Business bv, t.a.v.
Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

Algemene voorwaarden

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten
van Elsevier bedrijfsinformatie bv zijn van toepassing
de voorwaarden welke zijn gedeponeerd bij de Kamer
van Koophandel te Amsterdam.

ISSN 0929-0184



Vlak voor de zomer een nieuw nummer van het NTvU. Ik merk in het - veelal posi-
tieve - commentaar dat wij als redactie krijgen, dat steeds meer urologen een gede-
tailleerde blik werpen op de artikelen in het wetenschappelijk gedeelte van ons tijd-
schrift. Ook de kopij met eigen resultaten en observaties neemt toe, hetgeen erop
wijst dat dit tijdschrift een goed medium is voor de Nederlandse urologen. Hoewel
veel Nederlandstalige wetenschappelijke beroepstijdschriften onder druk staan en
er nogal wat worden opgeheven, lijkt dit tijdschrift deze tegenwind goed aan te kun-
nen. Dit komt ook door de manuscripten die u aanlevert.

Een goed voorbeeld is de evaluatie van de Indiana-pouch door de urologiegroep uit
Veldhoven, met een uitgebreide en gedetailleerde beschrijving van deze techniek
met een lange follow-up. Ondanks het feit dat veel patiënten tegenwoordig een
blaasvervangende krijgen, blijft deze procedure zijn plaats houden. Ervaring met de
operatie zelf, maar ook met het begeleiden van de patiënten, is daarvoor essentieel.
Voorts zijn er twee manuscripten over penismetastasen en over prostaatcarcinoom,
die op basis van casus een beschrijving geven van het probleem, en hoe dit te inter-
preteren in de dagelijkse praktijk. Ten slotte geven Baard en Oelke, van het
Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, een uitgebreide beschrijving van het
gebruik van botulinetoxine bij overactieve blaas en de behoefte aan het standaardi-
seren van deze behandeling. Gelukkig zijn er nog steeds studieprotocollen in
Nederland, zodat dit voor specifieke patiëntenpopulaties het geval is.

Nogmaals, veel leesplezier met deze wellicht laatste volledig Nederlandstalige uit-
gave. In de vaart der volkeren is PubMed steeds belangrijker. Acties zoals de inter-
nationalisering van de redactieraad en het accepteren van Engelstalige artikelen,
zijn daarvoor essentieel. We zien wel waar we uitkomen, waarbij de kwaliteit en de
kwantiteit van de kopij dient te worden gewaarborgd.

P.F.A. Mulders, sectieredacteur wetenschappelijk gedeelte

INHOUD

Editorial	85
Toepassing van de Indiana-pouch-urinedeviatie. Korte- en lange-termijnresultaten in Máxima Medisch Centrum te Veldhoven	86
Application of the Indiana pouch urinary diversion. Short-term and long-term results at the Máxima Medisch Centrum, Veldhoven	
<i>J.H. van Dijk, E.M. Nanlohy-Manuhutu, P.F.C.M. Braam</i>	
Commentaar	93
<i>S. Horenblas</i>	
Wetenschappelijk onderzoek	95
Prostaatcarcinoom (casus)	96
Prostate carcinoma: case-report	
<i>W.I.Q. de Waard, W.R. Gerritsen, R.J.A van Moorselaar</i>	
Diagnostiek en behandeling van metastasen in de penis (casus)	100
Diagnosis and treatment of penile metastases: a report of two cases	
<i>D. van den Ouden</i>	
Botulinetoxinetherapie bij detrusoroveractiviteit. De noodzaak van standaardisatie	105
Botulinum toxin therapy in patients with detrusor overactivity: necessity for standardization	
<i>J. Baard, M. Oelke</i>	
Richtlijnen voor auteurs	110

Toepassing van de Indiana-pouch-urinedeviatie

Korte- en lange-termijnresultaten in Máxima Medisch Centrum te Veldhoven

J.H. van Dijk, E.M. Nanlohy-Manuhutu, P.F.C.M. Braam

SAMENVATTING

In de periode 1992-2007 is bij 71 patiënten in Máxima Medisch Centrum te Veldhoven een Indiana-pouch-urinedeviatie geconstrueerd. Alle operaties zijn uitgevoerd door een enkele uroloog. Van deze patiëntengroep hebben wij door middel van een retrospectieve studie de postoperatieve complicaties en heroperaties onderzocht en beschreven. Deze resultaten zijn vergeleken met die van de acht grootste gepubliceerde Indiana-pouch-studies. Onze lange-termijnresultaten zijn gelijkwaardig aan die zoals beschreven in de literatuur. De Indiana-pouch geldt voor ons daarom nog steeds als een goede optie in geval deviatie van de urinewegen noodzakelijk is.

Trefwoorden: urinedeviatie, cystectomie, blaas, follow-up-studie, continentie

SUMMARY

APPLICATION OF THE INDIANA POUCH URINARY DIVERSION. SHORT-TERM AND LONG-TERM RESULTS AT THE MÁXIMA MEDISCH CENTRUM, VELDHOVEN

We report a single-institution, single-surgeon experience with 71 Indiana pouches performed during a period of 15 years and their long-term results and complications. A retrospective chart review of the Indiana pouch patients was performed, and the long-term results, complication rates, and reoperation rates were established. We compared our results to those of studies that have described the long term-complication rates of the Indiana pouch procedure. With this, our long-term results of the Indiana pouch procedure seem to be equivalent to those previously reported. Therefore, we still consider the Indiana pouch as

a good alternative in case urine deviation is needed.

Keywords: urinary diversion, cystectomy, bladder, follow-up study, continency

Inleiding

Voor patiënten bij wie een urinedeviatie noodzakelijk is, zijn er heden ten dage verschillende methoden beschikbaar. De incontinentstoma, zoals beschreven door Bricker, is de methode die het meest wordt gebruikt en die lange tijd is beschouwd als de gouden standaard.¹ Echter, het risico van nierschade tezamen met het negatieve lichaamsbeeld dat patiënten soms ervaren als gevolg van het extern aangebrachte opvangmateriaal, heeft geleid tot ontwikkeling van continente urinedeviaties en blaasvervangende reconstructies.^{2,3}

De ideale vorm van urinedeviatie vervult dezelfde functies als een normale blaas: een reservoir met groot volume en een hoge compliantie, afwezigheid van reflux, relatieve non-absorptie en volledige continentie. Dit geeft de meeste kans op een goede kwaliteit van leven en een langdurig behoud van de nierfunctie. De Indiana-pouch-urinedeviatie is een operatietechniek waarbij het ileocaecale segment en het colon ascensum worden gebruikt om een continent reservoir te creëren met een katheteriseerbare stoma.⁴ Deze operatie wordt sinds 1992 uitgevoerd in Máxima Medisch Centrum te Veldhoven (voorheen St. Joseph Ziekenhuis). Alle operaties worden uitgevoerd door een enkele uroloog.

Omdat wij benieuwd waren of onze korte- en lange-termijnresultaten te vergelijken zijn met de literatuur, verrichtten we een retrospectief statusonderzoek. In dit artikel beschrijven wij de complicaties die wij de eerste maand na aanleg van de Indiana-pouch-urinedeviatie zijn tegengekomen en onze lange-termijnresultaten van de operatietechniek. Tevens hebben wij onze resultaten uitgezet tegen die van de acht grootste gepubliceerde studies.

Materiaal en methoden

Tussen 1992 en 2007 hebben 71 zorgvuldig geselecteerde patiënten een gemodificeerde Indiana-pouch-urinedeviatie ondergaan. De operatieindicatie werd gesteld door een uroloog. Contra-indicaties voor het aanleggen van een Indiana-pouch waren voor ons:

- verminderde algehele conditie;
- ernstige nierfunctiestoornissen;
- mentaal of lichamelijk onvermogen om zelf te katheteriseren via de buik;

J.H. van Dijk, ANIOS urologie
Drs. E.M. Nanlohy-Manuhutu, uroloog
Drs. P.F.C.M. Braam, uroloog
Máxima Medisch Centrum, Afdeling Urologie, Veldhoven

Correspondentieadres

Máxima Medisch Centrum
Afdeling Urologie
Postbus 7777
5500 MB Veldhoven
E-mail: jh.vandijk@mmc.nl

- bezwaar van de patiënt;
- darmchirurgie in de voorgeschiedenis, waardoor een verminderde beschikbaarheid van de darm.

Van alle patiënten noteerden wij in dit retrospectieve onderzoek de volgende factoren:

- leeftijd;
- geslacht;
- operatie-indicatie;
- duur van follow-up;
- vroege postoperatieve complicaties (<1 maand na operatie) en late complicaties (>1 maand postoperatief);
- indicatie van reviserende operaties;
- laboratoriumwaarden en beeldvorming van de hoge urine-wegen (computertomografie, intraveneus pyelogram of echo nieren);
- eventuele datum en oorzaak van overlijden.

Als einde van de follow-up geldt de datum van het meest recente bezoek aan de uroloog of stomaverpleegkundige, de datum van 'undiversion' of de datum van overlijden. Continentie werd gedefinieerd als het vermogen ten minste vier uur tussen twee opeenvolgende katheterisaties droog te blijven. In geval van stomastenose heeft een patiënt zodanig moeite met het katheteriseren dat de klacht gepaard gaat met EHBO-bezoek en/of reviserende operaties. Om het effect van de Indiana-pouch op de nierfunctie bij benadering te evalueren, is het laatst bepaalde preoperatieve creatinine uitgezet tegen het meest recentelijk bepaalde creatinine.

Preoperatieve zorg

Alle patiënten krijgen preoperatief een uitgebreide instructie over de Indiana-pouch door een gespecialiseerde stomaverpleegkundige. Twee dagen voor de operatie wordt de patiënt in het ziekenhuis opgenomen voor mechanische en antibiotische darmvoorbereiding.

Chirurgische techniek

Na de cystectomie, al dan niet in combinatie met prostatectomie of hysterectomie, wordt het paracolische peritoneum geopend en het gehele colon ascendens gemobiliseerd. Het terminale ileum wordt 7-10 cm proximaal van de ileocaecale klep

doorgenomen met behulp van gastrointestinale anastomoseapparatuur (GIA). Na doorneming van het colon transversum op ongeveer 10 cm na de flexura coli dextra, wordt reanastomoseering van het terminale ileum aan het colon transversum verricht volgens de 'side to side'-techniek. Het geïsoleerde colonsegment wordt aan de antimesenteriale zijde over de gehele lengte geopend. Na de appendectomie wordt het appendixstompje ingehecht. Het terminale ileum wordt met behulp van GIA-apparatuur over een Ch12-Foley-katheter versmald. Vervolgens wordt de linker ureter onder de arteria mesenterica inferior en het sigmoïd door naar rechts verplaatst. De tenia omentalis wordt op twee plaatsen over 3 cm geïncideerd, en implantatie van beide ureters vindt plaats volgens het antirefluxmechanisme zoals beschreven door Goodwin.⁵ De uretersplints worden via een aparte insteekopening in de pouch uitgeleid, waarna de steekopeningen worden overhecht. Hierna wordt de ileocaecale klep met behulp van enkele hechtingen vernauwd. De pouch wordt gesloten volgens de techniek van Heineke-Mikulicz.

Tijdens de operatie wordt de pouch gevuld met water om de continentie te testen. De navel en de fascie van de rectus abdominis worden geopend via een dwarse incisie. De afvoerende ileumlis wordt door deze opening in de buikwand geleid en zonodig nog iets ingekort. Als laatste wordt het terminale ileum in de navel als een kleine stoma ingehecht. Vanaf 2000 is onze techniek iets gewijzigd en vergroten wij de pouch standaard met een ileum-patch, bestaande uit 10 cm gedetubulariseerd ileum.

Postoperatieve zorg

Twee weken na de operatie worden stentograms gemaakt, door contrastvloeistof in de ureterkatheters te injecteren. Bij uitblijven van extravasatie van contrastvloeistof rond de ureter-colon-anastomosen worden de ureter-stents separaat verwijderd, met één dag interval. Een week later volgt heropname en verwijdering van de pouch-katheter, waarna de patiënt instructies krijgt voor intermitterend zelfkatheterisatie.

De follow-up bestaat uit zesmaandelijke controle van creatinine, electrolyten (natrium, kalium, chloride), vitamine B12, bicarbonaat en bloedbeeld, jaarlijkse beeldvorming van de hoge urine-wegen middels een echo nieren of intraveneus pyelogram en jaarlijkse flexibele endoscopie van de pouch. Indien er om klini-

Tabel 1. Patiëntenomschrijving Indiana-pouch-urinedeviatie, Máxima Medisch Centrum te Veldhoven (1992-2007).

Patiëntenkarakteristieken			Overleden	Oorzaak overlijden	
Gemiddelde leeftijd in jaren		58,7 (37-76)		Progressie	17
Geslacht m:v		43:25		Hart- en vaatziekten	2
Duur follow-up in maanden		58 (5-180)		Complicatie	1
Indicatie	Urothelcelcarcinoom blaas	48	18	Andere oorzaak	1
	Sarcomateuze tumor blaas	2	1		
	Interstitiële cystitis	10	0		
	Neurogene blaas	3	0		
	Prostaatkanker	2	1		
	Niet-urologische maligniteit	1	1		
	Bricker-problemen	2	0		

sche redenen (flankpijn, recidiverende pyelonefritis) aan reflux wordt gedacht, wordt analyse verricht met een pouchogram.

Resultaten

In de periode 1992-2007 ondergingen 71 patiënten een Indiana-pouch-urinedeviatie in Máxima Medisch Centrum te Veldhoven. Complete informatie was beschikbaar van 68 patiënten. Van drie patiënten die meer dan tien jaar geleden zijn overleden, is de film met de data niet meer voorhanden; zij vallen daarom buiten de studie. De patiëntenomschrijving staat vermeld in **tabel 1**. Ook de verschillende indicaties voor de Indiana-pouch-urinedeviatie staan hierin beschreven. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de Indiana-pouch-urinedeviatie was 58,7 jaar. De gemiddelde follow-up duur was 58 maanden, met een bereik van vijf tot 180 maanden.

Korte-termijnresultaten

In de postoperatieve periode, dat wil zeggen, de eerste maand na de operatie, werden 28 patiënten (41,1%) geconfronteerd met een complicatie. De vroege complicaties staan vermeld in **tabel 2**.

Eén patiënt overleed enkele dagen na de operatie aan een peritonitis en sepsis, als gevolg van een lekkage van de ileumcolonanastomose. Eén patiënt ontwikkelde peroperatief een ischemisch cerebrovasculair accident, door een stenose van de arteria carotis. Eén patiënt kreeg enige dagen na de operatie een longembolie, waarvan hij volledig herstelde.

Tien patiënten (14,7%) ontwikkelden een infectie, van wie zeven op basis van een abces van het wondgebied, één op basis van pouch-lekkage en één op basis van naadlekkage van de ileumcolonanastomose. Eén patiënt had langdurig koorts zonder aanwijsbare oorzaak.

Van de pouch-gerelateerde problemen die zijn ontstaan, was de meest voorkomende postoperatieve lekkage van de naden van de pouch of van de ureterocaecale anastomose (4/68). Bij drie patiënten konden de ureterkatheters vier weken na de operatie alsnog worden verwijderd. Geen van de patiënten ontwikkelde de eerste dertig dagen na de operatie een stomastenose. Twee patiënten maakten een langdurige paralytische ileus (meer dan zeven

dagen) door, met als gevolg iets langere ziekenhuisopname.

Bij negen patiënten (13,2%) was een reviserende operatie geïndiceerd. Eén patiënt onderging een relaparotomie vanwege lekkage van de ileumcolonanastomose. Bij twee patiënten werd onder spinale anesthesie drainage van een abces verricht. Een traumatische katheterisatie veroorzaakte bij één patiënte een perforatie van de pouch, die operatief moest worden overhecht. Dislocatie van een ureter-stent leidde bij één patiënt tot lekkage ter plaatse van de ureteranastomose, koorts en nierinsufficiëntie. Onder spinale verdoving is het vocht in de buik gedraineerd en is een ureter-stent teruggeplaatst, waarna de nierfunctie zich herstelde. Drie patiënten moesten in verband met een wonddehiscentie binnen een week opnieuw worden geopereerd. Een van deze drie patiënten had reeds eerder een grote buikoperatie ondergaan, bij de andere twee patiënten werd de Indiana-pouch-operatie gecombineerd met respectievelijk een nefrectomie en excisie van een Meckel-divertikel. Ingehecht omentum in de buikwand leidde bij één patiënt tot langdurige vochtproductie, die na opnieuw sluiten van de buikwand volledig normaliseerde.

Lange-termijnresultaten

Complicaties en reoperaties. Van de 67 patiënten hadden er 39 (58,2%) complicaties op de lange termijn. Verscheidene patiënten hadden meer dan één complicatie. Reoperaties werden verricht bij 33 patiënten (49,3%). Achttien patiënten (26,9%) ondergingen meer dan één reviserende operatie. De lange-termijnresultaten staan vermeld in **tabel 3**.

Van deze groep van 39 patiënten had het merendeel (23/39 patiënten; 59%) problemen met de afvoerende ileumlis. Het grootste deel van deze groep patiënten had te kampen met een stomastenose (14/23). Een kleinere groep (8/23) had incontinentieproblemen. Eén patiënt ontwikkelde in de loop der jaren zowel een stomastenose als insufficiëntie van de ileocaecale klep. Andere, iets vaker voorkomende complicaties waren parastomale hernia's (9%) en littekenbreuken (11,9%). Vijf patiënten (7,5%) ontwikkelden een – enkelzijdige – obstructie van de

Tabel 3. Complicaties vanaf dertig dagen na Indiana-pouch-urinedeviatie.

Late complicaties	Aantal	Reoperatie
Infectie/abces	11	4
Incontinentie	9	6
Stomastenose	15	15
Mucusretentie	2	0
Ureterobstructie	5	5
Reflux	2	2
Pouch-lekkage	0	0
Parastomale hernia	6	6
Littekenbreuk	8	8
Adenomen blaas	2	2
Cholelithiase	4	0
Pouch-stenen	6	5
Darmproblemen	8	1
Hyperchloremische acidose	1	0
Anemie door vitamine B12- deficiëntie	2	0
Totaal	81	54

Tabel 2. Complicaties binnen dertig dagen na Indiana-pouch-urinedeviatie.

Vroege complicaties	Aantal	Reoperatie
Infectie/abces	10	3
Incontinentie	1	0
Stomastenose	0	0
Darmproblemen	2	0
Mucusretentie	1	0
Ureterobstructie	1	0
Reflux	0	0
Parastomale hernia	0	0
Pouch-lekkage	4	1
Nabloeding	1	0
Wonddehiscentie	3	3
Darmnaadlekkage	2	2
Anders	3	0
Totaal	28	9

ureter-pouch-anastomose. Acht patiënten (11,9%) ontwikkelden darmproblemen: bij één patiënt werd een laparotomie verricht vanwege een strengileus; drie patiënten werden klinisch maar conservatief behandeld in verband met een subileus; bij twee patiënten volgden perioden van obstipatie en diarree elkaar op in afwezigheid van darmledigingstoornissen; bij één patiënt werd galzuurdiarree vastgesteld; bij één patiënt die steeds klaagde over darmkrampen werd bij obductie een ischemisch obstructief ileumsegment van 20 cm aangetroffen.

Cholecystolithiasis kwam zelden voor; twee patiënten hadden preëxistente galsteenlijden en in de follow-up bleken vier patiënten galstenen te hebben ontwikkeld. Twee patiënten ontwikkelden in de respectievelijk 112 en 75 maanden follow-up zowel galstenen als stenen in de pouch. Niemand had preëxistente urolithiasis. Urolithiasis kwam na de operatie bij zes patiënten voor, bij allen in de vorm van één of meer recidiverende concremenen in de pouch. Bij één van hen werd tevens een niersteen vastgesteld. Eén patiënte ontwikkelde zes weken na de operatie een metabole acidose op basis van een verhoogd ammoniakgehalte en hyperchloremie, waarvoor zij succesvol behandeld werd met natriumbicarbonaat.

Nierfunctie. Het gemiddelde preoperatieve creatininegehalte was 90 µmol/l (bereik 36-175 µmol/l). Het gemiddelde creatinine aan het eind van de periode van follow-up was 97 µmol/l (bereik 41-347 µmol/l). Bij veertig patiënten (59,7%) was het creatinine aan het eind van de periode van de follow-up gedaald ten opzichte van het preoperatieve creatinine. Van de vier patiënten met een creatininestijging >50 µmol/l hadden er drie metastasen op afstand en ondergingen zij tot vlak voor hun overlijden chemotherapie. Bovendien hadden deze drie patiënten vóór de urinedeviatie allen uni- of bilaterale hydronefrose op basis van een ruimte-innemend proces van de blaas. De vierde patiënt had preëxistente renovasculaire hypertensie met nierfunctieverlies.

Tien patiënten ondergingen vóór, tijdens of na de urinedeviatie een nefrectomie om niet-pouch-gerelateerde redenen: urothelcelcarcinoom ter plaatse van pyelum of ureter; niercelcarcinoom; obstructie van de hoge urinewegen door klierpakketten of primaire blaastumor, leidend tot nierfunctieverlies. Pouch-gerelateerde problemen leidden bij vier patiënten tot nefrectomie. Bij drie patiënten leidde een stenose van de ureter tot nierfunctieverlies, bij één patiënt bleek reflux de oorzaak.

Oncologische resultaten. Van de 48 patiënten die een radicale cystectomie met Indiana-pouch-urinedeviatie ondergingen in verband met urothelcelcarcinoom van de blaas, was 66,7% (32/48) nog in leven na een gemiddelde follow-up van 42 maanden. Bij vier patiënten was de cystectomie met Indiana-pouch-urinedeviatie palliatief in opzet. In verband met aanhoudende hematurie en frequencyklachten is bij deze patiënten gekozen voor cystectomie. Deze patiënten (o.a. een naaktrecreant) verkozen allen de Indiana-pouch boven de urinedeviatie volgens Bricker. Bij achttien patiënten ontstonden metastasen op afstand. Bij vier patiënten ontstond tevens een lokaal recidief. Bij drie van de patiënten bij wie een lokaal recidief ontstond, was de opzet van de operatie curatief maar bleek het resectievlak niet vrij (pT3, één patiënt) of bleek een lymfekliermetastase aanwezig (pN1, twee patiënten). Veertien patiënten overleden aan progressie van de ziekte, na een gemiddelde overlevingsduur van 17,6 maanden. Twee patiënten overleden

door een niet-oncologische oorzaak.

Eén patiënte onderging een cystectomie in verband met een peritoneaal gelokaliseerde metastase van mammacarcinoom met doorgroei tot in de blaas. Vier jaar na de operatie overleed zij aan uitgebreide metastasering van mammacarcinoom.

Van de twee patiënten die in verband met een sarcomateuze tumor in de blaas werden geopereerd, bleek bij één patiënt het resectievlak niet vrij (pT3N1). Deze patiënt overleed zeven maanden na de operatie aan metastasen. De patiënt bij wie de sarcomateuze tumor (pT2N0) radicaal werd verwijderd, is inmiddels acht jaar tumorvrij.

Twee patiënten ondergingen in verband met prostaatcarcinoom een cystoprostatectomie met Indiana-pouch-urinedeviatie. Eén patiënt ontwikkelde vier jaar na radicale prostatectomie en externe radiotherapie een uitgebreid lokaal recidief met ingroei in blaas en rectum, leidend tot hematurie en frequency. Na totale exenteratie bleek dit een sarcomateus gededifferentieerd prostaatcarcinoom. De patiënt overleed veertien maanden na de operatie aan metastasen. Bij één patiënt bleek na een TURP het gereceerde prostaatweefsel prostaatcarcinoom te bevatten. Deze patiënt ontwikkelde ten gevolge van radiotherapie van de prostaat een radiatiecystitis, en hardnekkig recidiverende steenvorming ter plaatse van de urethra prostatica, steeds leidend tot acute urinereëntie. Tot elf jaar na de cystoprostatectomie ontwikkelde deze patiënt geen recidiverend prostaatcarcinoom. Bij tien van de 43 mannelijke patiënten (23,3%) werd in de gereceerde prostaat prostaatcarcinoom aangetroffen als nieuwe bevinding. De gemiddelde leeftijd van de 43 mannelijke patiënten ten tijde van de Indiana-pouch-operatie was 60,7 jaar (bereik 37,4-76,5). Vier mannen waren reeds in behandeling in verband met prostaatcarcinoom. Het totale percentage mannen met prostaatcarcinoom in de perioperatieve periode bedraagt daarom 32,6%.

Discussie

In de periode 1992-2007 construeerden wij bij 71 patiënten een Indiana-pouch-urinedeviatie. Wij gebruikten hiervoor de techniek van de gemodificeerde Indiana-pouch, met complete detubularisatie van het colon ascendens en vernauwing van de afvoerende ileumlis met behulp van GIA-apparatuur.^{6,7} De ureteranastomosen werden via de non-refluxingtechniek volgens Goodwin aangelegd. In dit retrospectieve onderzoek beschrijven wij onze resultaten van deze operatietechniek en vergelijken wij onze resultaten met die zoals beschreven in de literatuur (tabel 4).⁸⁻¹³ Voor zover wij hebben kunnen nagaan, is zo'n lange periode van follow-up na Indiana-pouch-urinedeviatie niet eerder beschreven. Met een gemiddelde follow-up van vijf jaar, oplopend tot vijftien jaar, bespreken wij onze langetermijnresultaten.

Stomastenose

De meeste complicaties in onze onderzoeksgroep zijn gerelateerd aan de constructie van de afvoerende ileumlis. Incontinentie en stomastenose zijn samen verantwoordelijk voor 31,1% van de complicaties. In vergelijking met de literatuur (0,7-22%) kreeg onze onderzoeksgroep relatief vaak (22,4%) te maken met stomastenose. Dit is ons enkele jaren geleden eerder reeds opgevallen; in 2000 is de implantatietechniek van de stoma daarom aangepast. Aanvankelijk excideerden

wij een huiddeel van 1 cm² ter plaatse van de navel. Sinds wij de huid en de fascie ter plaatse van de navel openen middels een Z-incisie, waren er aanmerkelijk minder stomastenosen (twaalf bij de eerste 34 patiënten, drie bij de laatste 34).

Incontinentie

Incontinentie kwam in onze onderzoeksgroep bij 13,4% van de patiënten voor. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die in de literatuur (0-28%; tabel 4). Sinds 2000 vergroten wij het pouch-

Tabel 4. Vergelijking van onze resultaten met die uit de literatuur.

Studie		Bihrlé	Arai*	Okada*	Ahlering**	Wilson**	Rowland	Rowland	Holmes	Huidige serie
Jaar van publicatie		1997	1993	1996	1991	1994	1987	1996	2002	2008
Aantal patiënten		50	37	61	70	130	29	81	125	68
Man:vrouw (in aantal)		27:23	33:4	50:11	49:21	ca. 87:43	18:11	-	-	43:25
Gemiddelde leeftijd		45,8 (13-76)	62 (38-78)	60 (38-78)	60 (21-85)	62 (21-85)	44 (2-76)	-	-	58,7 (37-76)
Gemiddelde follow-up (in maanden)		- (>2,5 jaar)	34 (12-57)	50 (3-95)	- (3-24)	- (1-16)	14 (6-55)	- (>2 jaar)	41,1 (3-127)	58 (5-180)
Complicatie (%)	vroeg	20	17,9	-	13	-	17,2	12,3	-	41,1
	laat	32	35,1	57,6	20	12	38	39,5	89,6	58,2
Reoperatie (%)	vroeg	4	2,6	-	4,3	-	-	2,5	-	13,2
	laat	14	10,8	39	10	12	31	17,3	52	49,3
Pouch-lekkage (%)	vroeg	4	0	-	1,4	-	10,3	2,5	4,0	5,9
	laat	2	0	-	0	-	0	2,5	4,8	0
Incontinentie (%)	vroeg	0	0	-	0	-	-	0	-	1,5
	laat	4	0	25,4	1,4	4,6	17,2	7,4	28,0	13,4
Stomastenose (%)	vroeg	0	0	-	0	-	-	1,2	-	0
	laat	2	5,4	22	1,4	0,7	-	3,7	15,2	22,4
Parastomale hernia (%)	vroeg	0	0	-	0	-	0	0	-	0
	laat	0	5,4	3,4	-	0,7	3,4	3,7	5,6	9,0
Infectie (%)	vroeg	-	2,6	-	4,3	-	3,4	2,5	-	14,7
	laat	6	8,1	-	2,9	'rarely'	-	6,2	3,2	16,4
Wondgerelateerd (%)	vroeg	4	10,2	-	1,4	-	-	0	-	4,5
	laat	4	2,6	3,4	-	-	-	1,2	-	11,9
Ureterobstructie (%)	vroeg	4	0	-	0	-	-	0	-	1,5
	laat	4	8,1	6,8	7,1	6,9	-	2,5	7,2	6,0
Reflux (%)	vroeg	0	0	-	-	-	0	0	-	0
	laat	0	0	-	-	-	6,8	0	1,6	3,0
Darmproblemen (%)	vroeg	6	2,6	-	7,1	-	0	4,9	-	2,9
	laat	8	2,6	-	-	-	3,4	7,4	8	11,9
Pouch-gerelateerde dood (%)	vroeg	0	2,6	4 van 163 (kock/ ind)	1,4	-	-	0	0	1,5
	laat	0	0	-	0	-	-	0	0	0
Vitamine-B12-deficiëntie		-	0	-	-	-	-	-	7,2	3,0
Metabole acidose		-	2,6	-	-	-	-	-	-	1,5
Urolithiase (%)		-	-	18,6	-	0	-	3,7	18,4	9,0
Cholelithiase (%)		-	-	-	-	-	-	-	25,6	6,0

* Waarschijnlijk dezelfde onderzoeksgroep. ** Waarschijnlijk dezelfde onderzoeksgroep.
- = niet vermeld. Vroeg = <30 dagen na de operatie. Laat = >30 dagen na de operatie.

volume standaard met behulp van een ileum-patch, genomen uit het proximale ileum. Wij hebben hiervoor gekozen omdat de capaciteit van de pouch soms wat afneemt, met als gevolg relatief korte tijdsintervallen tussen opeenvolgende katheterisaties. Met name 's nachts kan dit vervelend zijn voor de patiënt.

Omdat bovendien een hoge-drukpouch met lage compliantie en capaciteit tot een vorm van urge-incontinentie kan leiden, was de verwachting dat een standaardaugmentatie met een ileum-patch een vermindering van het aantal incontinentie patiënten zou teweegbrengen. Dit laatste bleek echter niet het geval (vier in de eerste 34 patiënten, vijf in de laatste 34). Van groter belang is of de modificatie impact heeft gehad op de kwaliteit van leven van de patiënten. (Binnenkort hopen wij hierover meer te kunnen melden.)

Littekenbreuk

De tweede grote groep complicaties betreft parastomale hernia's (9%) en littekenbreuken (11,9%). Van de patiënten had 20,9% hiermee te maken, een enkeling meermalen. Dit is een groter percentage dan in de literatuur wordt beschreven (0-5,6%). Een nauwkeurige sluiting van de abdominale fascia met het juiste hechtingmateriaal is van groot belang voor de preventie van littekenbreuken. In onze patiëntengroep is de buikwond volgens een onderbroken techniek gesloten met absorbeerbare polyglactinehechtingen (Vicryl® 2.0).

Op dit moment bestaat er nog geen consensus over de meest geschikte hecht draad en techniek voor het sluiten van fascia abdominalis, bij gebrek aan 'randomised controlled trials' van voldoende omvang en 'power'. In een meta-analyse van 'randomised controlled trials' wordt ter voorkoming van littekenbreuken een continue wondsluiting met non-absorbeerbare hecht draad geprefereerd.¹⁴ Naar aanleiding van onze resultaten overwegen wij daarom om onze sluittechniek en het type hecht draad te veranderen.

Nierfunctie

Een belangrijk vereiste van een urinedeviatie is dat deze de integriteit en functie van de hoge urinewegen niet compromitteert. Gedeeltelijke of complete obstructie van de urineafvoer, reflux, geïnfecteerde urine en steenvorming zijn factoren die de nierfunctie nadelig kunnen beïnvloeden.

In onze onderzoeksgroep maakten elf patiënten (16,4%) eenmaal of meermalen een pouchitis zonder periode van koorts door. Bij acht patiënten (11,9%) is eenmaal of meermalen pyelonefritis vastgesteld. Opvallend is dat vijf van deze acht patiënten de urinedeviatie ondergingen in verband met interstitiële cystitis. De incidentie van acute pyelonefritis bij continente urinedeviaties ligt in de literatuur tussen de 0 en 8,1%.

Een anti-refluxmechanisme is in de normale, niet-geopereerde blaas van groot belang voor de integriteit van de nierfunctie. Het is tot nu toe echter onduidelijk of een anti-refluxmechanisme in een lage-drukreservoir zonder gecoördineerde contracties, zoals in geval van de Indiana-pouch, van even groot belang is.¹⁵ In de literatuur wordt een grote verscheidenheid aan methoden van uretero-intestinale anastomosering beschreven.^{5,16-18} Geen enkele methode is superieur gebleken ten opzichte van de andere. Wij hebben er tot nu toe voor gekozen de ureters te implanteren volgens het getunnelde, non-refluxing, Goodwin-principe. In onze onderzoeksgroep stelden

wij bij twee patiënten reflux vast. Bij één van deze twee patiënten was de reflux preëxistent aanwezig. Deze patiënt had reeds vóór de Indiana-pouch een ureterreïmplaatatie ondergaan. De gerapporteerde incidentie van ureterobstructie ligt tussen de 2,5 en 8,1% (tabel 4). Met een incidentie van in totaal 7,5% ureterobstructie (vijf enkelzijdige ureterstricturen) zijn de resultaten van onze onderzoeksgroep daarmee vergelijkbaar.

Om een ruwe schatting te kunnen maken van het effect van de Indiana-pouch-urinedeviatie op de nierfunctie, hebben wij het creatininegehalte vervolgd. Het gemiddelde preoperatieve creatinine was 90 µmol/l. Het gemiddelde creatinine was aan het eind van de follow-up-periode niet significant gestegen (met 97 µmol/l). Deze waarden suggereren dat in onze onderzoeksgroep de nierfunctie in de periode van follow-up min of meer gelijk is gebleven. De bepaling van het creatinine alleen geeft echter een onvoldoende indicatie van het beloop van de nierfunctie. Een uitgebreider onderzoek naar het effect van de Indiana-pouch-urinedeviatie op de nierfunctie is daarom nodig. Tot op heden zijn er geen studies gepubliceerd die het beloop van de nierfunctie na een Indiana-pouch hebben onderzocht.

Carcinogenese

Hoewel er in de literatuur gewaarschuwd wordt voor het risico van carcinogenese van de darmmucosa als deze langdurig in contact komt met urine, zijn er in onze patiëntengroep geen gevallen bekend van in de Indiana-pouch ontstane kanker.¹⁹ Bij slechts twee patiënten (3%) zijn er bij pouchoscopie gladde bolvormige laesies gezien in de pouch. Na resectie en pathologisch onderzoek bleek het hier te gaan om tubulaire adenomen met matige dysplasie.

Metabole problemen

Intestinale malabsorptie of reabsorptie van elektrolyten kunnen een probleem vormen als er langere darmsegmenten worden gebruikt bij het reconstrueren van de urinewegen. Onder de lange-termijngevolgen die mogelijk kunnen voorkomen, vallen bijvoorbeeld de soms irreversibele neurologische stoornissen als resultaat van vitamine-B12-deficiëntie wanneer het terminale ileum is geresecteerd.²⁰ Bovendien, hoe groter het oppervlakte darmmucosa in de pouch en hoe langer de urine in de pouch kan verblijven voordat deze vol raakt, des te meer worden elektrolyten als natrium, ammoniak en chloride geresorbeerd. Dit zou op termijn kunnen leiden tot metabole acidose, met name in patiënten met een verminderde nierfunctie.^{21,22} In onze groep ontwikkelde echter slechts één patiënt (1,5%) een metabole acidose, waarvoor behandeling met natriumbicarbonaat ingesteld werd. Bij de twee patiënten met een vitamine-B12-deficiëntie traden geen irreversibele neurologische stoornissen op. Galzouten worden in reactie op vet vrijgelaten in het duodenum, actief geresorbeerd door het terminale ileum en opgenomen door de lever via de enterohepatische circulatie, om vervolgens opnieuw gebruikt te kunnen worden. Resectie van lange dunne-darmsegmenten kan daardoor het galzuur- en vetmetabolisme veranderen, wat in theorie weer kan leiden tot het ontstaan van galstenen, urolithiase, atherosclerose of diarree. Holmes et al. rapporteerden na een retrospectieve studie van 125 patiënten met een gemiddelde follow-up van 41 maanden galstenen bij 25,6%, urolithiase bij 18,4% en vitamine-B12-defi-

ciëntie bij 7,2%.^{13,23} In onze onderzoeksgroep lagen deze getallen lager: onze percentages zijn respectievelijk 6, 9 en 3. In geïndustrialiseerde landen is de prevalentie van urolithiase 5-10% en van cholelithiase 10-20%.^{24,25} Onze data indiceren daarom geen verhoogd risico van urolithiase en cholelithiase bij patiënten die een Indiana-pouch-urinedeviatie ondergingen. Het wegnemen van de ileocaecale klep kan de passagetijd van de darminhoud verkorten, wat kan leiden tot malabsorptie of defecatieveranderingen. In onze groep klaagden drie patiënten over veranderingen in het defecatiepatroon; bij één patiënte is galzuurdiarree vastgesteld en bij de andere twee konden geen darmledigingsstoornissen worden aangetoond. Wellicht speelt bij deze twee patiënten het ontbreken van een ileocaecale klep een rol.

Vergelijking met de literatuur

In tabel 4 vergelijken wij onze resultaten met die van de gepubliceerde studies. In onze onderzoeksgroep lijkt het percentage vroege complicaties en het aantal reoperaties binnen dertig dagen na de Indiana-pouch-operatie iets hoger te liggen. Bij een vergelijking van de eerste 34 en de laatste 34 patiënten is er geen verschil in het aantal vroege complicaties (14 versus 14) en reoperaties (4 versus 5). In de evaluatie van onze resultaten hebben wij echter streng geoordeeld en elke periode van koorts of (sub)ileus die tot verlenging van opnameduur heeft geleid, beoordeeld als een complicatie. Ieder wondabces is genoteerd, ongeacht of dit gepaard ging met koorts. Het is de vraag welke criteria of afkappunten de gepubliceerde studies hebben aangehouden bij de evaluatie van de resultaten, aangezien deze niet altijd in de artikelen vermeld staan.

Van onze studiegroep ligt het percentage lange-termijncomplicaties (58,2%) en reoperaties (49,3%) binnen de percentages zoals beschreven in de literatuur (resp. 12-89,6% en 10-52%). Onze lange-termijnresultaten zijn hiermee conform de literatuur, zeker indien men in de vergelijking het verschil in duur van follow-up tussen de studies in acht neemt. Bovendien, 27,8% van de reoperaties in onze groep (15/54) betrof stomarevisies in verband met stomastenose. Na aanpassing van de implantatietechniek van de stoma is het aantal stomastenosen fors afgenomen. Wij verwachten daarom in de toekomst een daling in het aantal reviserende operaties.

Een goede vergelijking van en met de resultaten van andere studies is echter lastig. Ten eerste hebben verscheidene studiegroepen kleine aanpassingen van de operatietechniek ontwikkeld en uitgevoerd. Zelfs binnen een enkele studie ondergingen daardoor niet alle patiënten dezelfde techniek.^{4,9} Ook wij hebben in de loop der jaren de operatietechniek steeds verder ontwikkeld, met als gevolg dat ook in onze groep patiënten enige heterogeniteit bestaat. Daarnaast bemoeilijken kleine en grote verschillen in de operatietechniek een goede onderlinge vergelijking van de studies. Zo zijn de studieresultaten wat betreft de incidentie van reflux en obstructie ter plaatse van de uretero-intestinale anastomose onderling minder goed vergelijkbaar, doordat de studies verschillende ureterimplantatietechnieken gebruiken.

Tot besluit

Onze lange-termijnresultaten van de Indiana-pouch-urinedeviatie zijn equivalent aan die zoals beschreven in de literatuur. Door aanpassingen in onze operatietechniek verwachten wij bovendien

in de toekomst een verdere daling te zien in het aantal complicaties en reoperaties. De Indiana-pouch-procedure lijkt ons daarom nog steeds een goede optie in geval deviatie van de urinewegen noodzakelijk is.

LITERATUUR

1. Bricker E. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 1950; 30: 1511-21.
2. Pitts WR Jr, Muecke EC. A 20-year experience with ileal conduits: the fate of the kidneys. *J Urol* 1979; 122: 154-7.
3. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003; 169: 985-90.
4. Rowland RG, Mitchell ME, Bihle R, Kahnoski RJ, Piser JE. Indiana continent urinary reservoir. *J Urol* 1987; 137: 1136-9.
5. Goodwin WE, Harris AP, Kaufman JJ, Beal JM. Open, transcolonic ureterointestinal anastomosis: a new approach. *Surg Gynecol Obstet* 1953; 97: 295-300.
6. Bejany DE, Politano VA. Stapled and nonstapled tapered distal ileum for construction of a continent colonic urinary reservoir. *J Urol* 1988; 140: 491-4.
7. Ahlering TE, Weinberg AC, Razor B. Modified Indiana pouch. *J Urol* 1991; 145: 1156-8.
8. Bihle R. The Indiana pouch continent urinary reservoir. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 773-9.
9. Arai Y, Kawakita M, Terachi T, et al. Long-term followup of the Kock and Indiana pouch procedures. *J Urol* 1993; 150: 51-5.
10. Okada Y, Shichiri Y, Terai A, et al. Management of late complications of continent urinary diversion using the Kock pouch and the Indiana pouch procedures. *Int J Urol* 1996; 3: 334-9.
11. Wilson TG, Moreno JG, Weinberg A, Ahlering TE. Late complications of the modified Indiana pouch. *J Urol* 1994; 151: 331-4.
12. Rowland R. Present experience with the Indiana pouch. *World J Urol* 1996; 14: 92-8.
13. Holmes DG, Thrasher JB, Park GY, Kueker DC, Weigel JW. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. *Urology* 2002; 60: 603-6.
14. Hodgson NC, Malthaner RA, Ostbye T. The search for an ideal method of abdominal fascial closure: a meta-analysis. *Ann Surg* 2000; 231: 436-42.
15. Pantuck AJ, Han KR, Perrotti M, Weiss RE, Cummings KB. Ureteroenteric anastomosis in continent urinary diversion: long-term results and complications of direct versus nonrefluxing techniques. *J Urol* 2000; 163: 450-5.
16. Nesbit R. Elliptical Anastomosis in Urologic Surgery. *Ann Surg* 1949; 130: 796-802.
17. Leadbetter WF, Clarke BG. Five years' experience with ureteroenterostomy by the combined technique. *J Urol* 1955; 73: 67-82.
18. Le Duc A, Camey M, Teillac P. An original antireflux ureteroileal implantation technique: long-term followup. *J Urol* 1987; 137: 1156-8.
19. L'Esperance JO, Lakshmanan Y, Trainer AF, Jiang Z, Blute RD Jr, Ayvazian PA. Adenocarcinoma in an Indiana pouch after cystectomy for transitional cell carcinoma. *J Urol* 2001; 165: 901-2.
20. Terai A, Okada Y, Shichiri Y, et al. Vitamin B12 deficiency in patients with urinary intestinal diversion. *Int J Urol* 1997; 4: 21-5.
21. Koch MO, McDougal WS, Reddy PK, Lange PH. Metabolic alterations following continent urinary diversion through colonic segments. *J Urol* 1991; 145: 270-3.
22. Davidsson T, Akerlund S, Forssell-Aronsson E, Kock NG, Mansson W. Absorption of sodium and chloride in continent reservoirs for urine: comparison of ileal and colonic reservoirs. *J Urol* 1994; 151: 335-7.
23. Holmes DG, Park GY, Thrasher JB, Kueker D, Weigel JW. Incidence of cholelithiasis in 125 continent urinary diversions. *J Urol* 2001; 165: 1897-9.
24. Schirmer BD, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants* 2005; 15: 329-38.
25. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, et al. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int* 2007; 79: 3-7

Commentaar

De collegae uit Veldhoven hebben de moeite genomen om hun ervaringen van de afgelopen vijftien jaar met het Indiana-reservoir te analyseren. Ik lees dit soort bijdragen altijd met veel plezier. Hoewel deze artikelen niet als 'high brow'-wetenschap gezien worden, ondanks de inspanningen die dit soort onderzoek met zich meebrengt, is dit de enige manier om de kwaliteit van het werk te beoordelen. Kennisname van de gevolgen van een chirurgische ingreep is een probaat middel tegen hoogmoed, geeft stof tot overpeinzing en is een unieke gelegenheid voor herziening indien de resultaten niet stroken met de gangbare maatstaven.

Ondanks alle lof is er ook kritiek te geven. Het belangrijkste punt van kritiek betreft de oncologische resultaten. Een minimum aan statistiek is essentieel om iets te zeggen over de overleving. Eenvoudigweg de overlevenden te delen door de hele populatie is echt onvoldoende, afgezien van het feit dat er niets vermeld wordt over de tumorstadia.

Het is jammer dat de publicatie van Nieuwenhuijzen et al. uit ons instituut (Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis) het artikel net gekruist heeft.¹ In het artikel van Nieuwenhuijzen et al. worden alle typen urine-deviaties die in het NKI-AVL worden gemaakt met elkaar vergeleken. De conclusie is dat de complicaties van de diverse urinedeviaties niet veel van elkaar verschillen. Het is interessant om de twee artikelen naast elkaar te leggen om de overeenkomsten en verschillen te bekijken.

Opvallend is de preoperatieve zorg, waarbij de patiënten twee dagen tevoren worden opgenomen voor mechanische en antibiotische darmvoorbereiding. Terwijl darmvoorbereiding voor dunne-darmoperaties obsoleet is, is het voor colonchirurgie nog niet geheel duidelijk. Desalniettemin is in ons instituut de darmvoorbereiding helemaal afgeschaft voor urologische ingrepen, ongeacht het type deviatie. De ureteren worden in tegenstelling tot de werkwijze van de auteurs direct in het Indiana-reservoir geïmplant, zonder enig antireflexmechanisme. Ook wordt door ons niet nog een ileum-patch ingebracht. Postoperatief wordt al na een week een foto via de stomakatheter gemaakt, waarna, bij ontbreken van radiologische tekenen van lekkage, de ureterkatheters worden verwijderd. Na proefkatheteriseren wordt de spoelkatheter verwijderd, waarna patiënt kan worden ontslagen. Tussen 1990 en 2005 werden 281 cystectomieën voor blaascarcinoom uitgevoerd, waarbij in 51 patiënten een Indiana-reservoir werd geconstrueerd. De man-vrouwverdeling in het NKI-AVL is anders dan in Máxima Medisch Centrum te Veldhoven: 37% man en 63% vrouw, in tegenstelling tot 45% man en 25% vrouw in Veldhoven. De kans dat bij vrouwen ook een urethrectomie moet worden verricht is groter dan bij mannen en daarom verwacht je meer Indiana-reservoirs bij vrouwen dan bij mannen. Zonder inzicht in de indicaties en inzicht in de andere deviaties die in Veldhoven worden verricht, kan alleen volstaan worden met de constatering dat de verdeling anders ligt. In ons materiaal was de verdeling van de verschillende deviaties als volgt: 42% een urinedeviatie volgens Bricker, 18% Indiana-reservoir en in 40% een orthotope blaassubstitutie.

De kans dat bij vrouwen ook een urethrectomie moet worden verricht, is groter dan bij mannen. Daarom verwacht je meer Indiana-reservoirs bij vrouwen dan bij mannen. In Veldhoven ligt die verhouding duidelijk anders. In ons materiaal was de verdeling van de verschillende deviaties als volgt: 42% een urinedeviatie volgens Bricker, 18% Indiana-reservoir en in 40% een orthotope blaassubstitutie.

Cystectomie met urinedeviatie blijft een ingreep met een flinke morbiditeit; dat wijzen de cijfers uit de beide ziekenhuizen uit. Terecht wordt in de discussie de vraag gesteld naar de nauwkeurigheid van de registratie en de definitie van complicaties. Vergelijkingen met andere series worden in hoge mate bemoeilijkt door gebrek aan eenduidigheid. In beide Nederlandse series lijkt een hoog percentage complicaties te zijn geregistreerd. Wellicht is dat een reflectie van de nauwkeurigheid van registratie. Deze cijfers kunnen in de literatuur in hoge mate lijden aan inflatie en onderrapportage.

Uit de analyse van factoren van invloed op het ontstaan van vroege complicaties blijkt in ons materiaal de ASA-score zowel univariaat als multivariaat een statistisch significante factor. Het is daarom belangrijk om deze score, of een andere die iets zegt over comorbiditeit, nadrukkelijk te vermelden. Dit voorkomt opgetrokken wenkbrauwen (of erger) bij toekomstige publicaties. Bij late complicaties blijkt de aanwezigheid van lymfekliermetastasen een statistische significante factor te zijn. De percentages vroege complicaties ontlopen elkaar niet: 41% en 44%. Infecties nemen een groot deel in van de vroege complicaties. Het is niet gespecificeerd in de gegevens uit Veldhoven, maar in onze serie blijkt 13% veroorzaakt te worden door urineweginfecties. Er lijkt bij ons in ieder geval winst te behalen bij een betere bestrijding van of het voorkomen van urineweginfecties. Ook de late complicaties ontlopen elkaar niet veel: 58% en 51%. Hier zijn wel verschillen in de aard van de problemen. Meer dan de helft van de problemen in onze serie is gerelateerd aan urineweginfecties (42%). De tweede bron van problemen is stenose van het distale deel van de efferente lis (13% versus 61% in Veldhoven). Wij zijn gewoon om de efferente lis rechts onder in de buik in te hechten, op de plaats waar een reguliere urinestoma zou komen. Voornaamste reden is dat het plakken van een stomazakje, zo dat nodig is, daar het gemakkelijkst is.

Hoewel wij niet van plan zijn om een antireflexmechanisme te construeren, moeten wij wel stilstaan bij het relatief hoge percentage ureterstenosen (10%). Verdere analyse is nodig om te zien waar een verbetering kan worden aangebracht. In tegenstelling tot wat algemeen gedacht wordt en ook in het artikel wordt verwoord, geeft de urinedeviatie volgens Bricker minder lange-termijncomplicaties dan de andere typen deviaties. Kortom, het is de moeite waard om de resultaten te onderzoeken en ik spoor een ieder aan om zich daarmee actief bezig te houden.

Prof. dr. S. Horenblas

LITERATUUR

1. Nieuwenhuijzen JA, De Vries RR, Bex A, Van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, Horenblas S. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008; 53: 834-42 (discussion 842-4).

Studies naar overactieve blaas

Heeft uw patiënt alle reguliere behandelingen voor overactieve blaas geprobeerd zonder effect of geeft het gebruik van anticholinergica bijwerkingen? Het Onderzoeksbureau Urologie van het VU Medisch Centrum te Amsterdam neemt deel aan verschillende studies naar nieuwe behandelingsmogelijkheden (o.a. botulinetoxine-A en PDE-5-remmers) bij patiënten met blaasfunctiestoornissen.

Neurogene overactieve blaas en incontinentie:

- alle patiënten met een dwarslaesie of multipele sclerose die onvoldoende effect hebben van bestaande behandelingen;
- patiënten met multiple sclerose alsmede een verminderde longcapaciteit;
- patiënten met een dwarslaesie tussen C5 en C8 evenals een verminderde longcapaciteit.

Idiopathische overactieve blaas met én zonder incontinentie:

- alle patiënten met een idiopathische overactieve blaas.

Voor nadere informatie en overleg kunt u contact opnemen met mw. M. Kolff (coördinator klinische studies) of mw. drs. J.I.M. van Uhm (arts-onderzoeker) van het Onderzoeksbureau Urologie, e-mail: uro.onderzoeksbureau@vumc.nl, tel. (020) 444 03 10 of 444 60 30, fax (020) 444 60 31.

Ontwikkeling Landelijke Netwerkrichtlijn Subfertiliteit

In het kader van het ZonMw onderzoekprogramma Kennis Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ) is een subsidie verkregen om een landelijke Netwerkrichtlijn Subfertiliteit te ontwikkelen. De eerste fase van dit multidisciplinaire project bestaat uit het updaten van bestaande monodisciplinaire richtlijnen van de verschillende betrokken beroepsverenigingen tot zogenaamde deelrichtlijnen en waar nodig het maken van nieuwe deelrichtlijnen. Tijdens een tweede fase vormen deze deelrichtlijnen de basis voor een zogenaamde Netwerkrichtlijn Subfertiliteit.

In deze netwerkrichtlijn, die ontwikkeld wordt door alle deelnemende partijen (o.a. NVOG, NVU, NHG, KLEM, NVKC en Freya) zullen vooral organisatorische knelpunten in de subfertiliteitszorg (m.n. op de overdrachtsmomenten tussen de verschillende hulpverleners) aan de orde komen. Daarnaast zal in de netwerkrichtlijn aandacht zijn voor de bijdragen van patiënten. Via 'wiki's', een webtoepassing waarmee webdocumenten gezamenlijk kunnen worden bewerkt (zoals bij Wikipedia), kunnen patiënten adviezen geven middels aanbevelingen over organisatie en voorlichting. Patiënten kunnen immers als geen ander vertellen hoe de zorg het best geregeld zou kunnen worden.

Om ook de urologische zorg rondom subfertiliteit te kunnen optimaliseren, is het belangrijk dat de patiënten die de uroloog bezoeken hun input geven. Hiervoor kunnen ze op een website (www.freya.nl/web/wiki/index.php/hoofdpagina). Een link naar deze site zal ook op de NVU-website beschikbaar zijn, met een begeleidende nieuwsbericht voor patiënten. Inmiddels zullen u wellicht al een poster en kaartjes vanuit de patiëntenvereniging Freya per post bereikt hebben.

Deelnemers namens de NVU zijn Gert Dohle (Erasmus MC te Rotterdam) en Kathleen D'Hauwers (UMC St. Radboud te Nijmegen) in de subwerkgroep mannelijke subfertiliteit, Herman van Roijen (Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg) in de focusgroep 'Mensen uit het veld', en Eric Meuleman (VU Medisch Centrum te Amsterdam) in de netwerkrichtlijnsgroep. Het e-mailadres voor vragen en opmerkingen is: kkcz@umcn.nl.

Prostaatcarcinoom

Casus

W.I.Q. de Waard, W.R. Gerritsen, R.J.A van Moorselaar

SAMENVATTING

Een zestigjarige man met een afwijkend rectaal toucher bij een zeer laag PSA blijkt bij aanvullende diagnostiek een kleincellig prostaatcarcinoom en een blaas- en longtumor te hebben. Met een combinatie van chirurgie, chemotherapie en radiotherapie wordt hij curatief behandeld. Anderhalf jaar na dato zijn er geen aanwijzingen voor recidiverende tumoren. De literatuur over SCC is beperkt tot 'single center'-studies en casus. SCC heeft een slechte prognose; de voorkeursbehandeling bestaat uit een combinatie van chemotherapie en radicale chirurgie of radiotherapie.

Trefwoorden: kleincellig carcinoom, prostaatkanker, PSA, casus

SUMMARY

PROSTATE CARCINOMA: CASE REPORT

A 60-year-old man with an abnormal digital rectal examination and a very low PSA, is diagnosed with a small cell carcinoma of the prostate as well with a bladder tumour and lung tumour. He is cured with a combined treatment of surgery, chemotherapy and radiotherapy. One and a half year after treatment there are no signs of recurrent tumours. SCC is only described in single-center studies and case reports. SCC has a poor prognosis. The treatment of choice consists of the combination of chemotherapy and radical surgery or radiotherapy.

Keywords: small cell carcinoma, prostate cancer, PSA, case report

Inleiding

Op de polikliniek urologie van een algemeen ziekenhuis meldt zich een zestigjarige man met microscopische hematurie, vastgesteld bij een totale check-up door een commerciële instantie. Patiënt heeft LUTS noch urolithiase. Hij heeft eenmaal een urineweginfectie doorgemaakt. Verder hoest hij veel, waarvoor hij behandeld wordt door de huisarts. De voorgeschiedenis vermeldt een liesbreukcorrectie en een herniaoperatie. Als medicatie gebruikt hij lormetazepam. Hij rookt een pakje sigaretten per week.

Bij lichamelijk onderzoek wordt een vitale man gezien. Het abdomen is soepel. Er zijn geen lymfeklieren palpabel. Bij rectaal toucher wordt een vergrote prostaat gevoeld, met aan de rechterzijde een vaste nodus passend bij een T₃-tumor; links is de vesicula seminalis palpabel. Bij aanvullend onderzoek wordt een PSA gemeten van 1,2 µg/l. Bij cystoscopie wordt een papillaire tumor 1,5 cm boven het linker ostium gezien.

Er wordt een TURT uitgevoerd en prostaatbiopten worden genomen. Histologisch onderzoek toont een T₁GrI-urotheelcarcinoom. Een adjuvante blaasinstillatie wordt niet gegeven. De prostaatbiopten hebben een Gleasonscore van 5+5=10 rechts in alle vijf de biopten, links is er geen maligniteit (**figuur 1**).

Vervolgens wordt een botscan gemaakt, die geen metastase laat zien. Een CT-scan van het abdomen laat geen afwijkingen aan de hogere urinewegen zien, en ook geen metastasen. Een laparoscopische lymfeklierdissectie toont geen metastasen in de (slechts) vier verwijderde lymfeklieren.

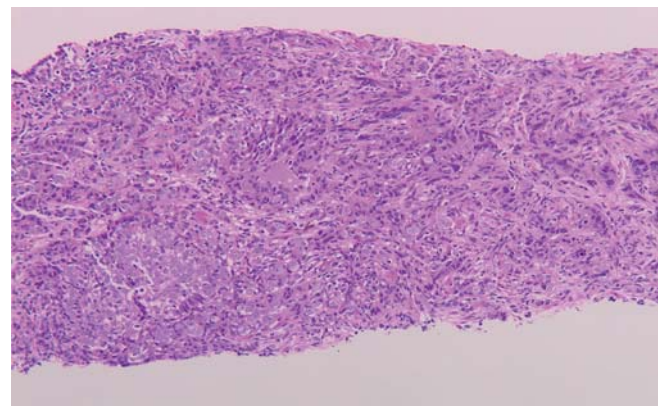
Concluderend is er sprake van een pT₁GrI UCC- en cT₃a pNoMo- Gleason-10-prostaatcarcinoom bij een PSA van 1,2 µg/l.

Vervolgens wordt de man op eigen verzoek verwezen naar een ziekenhuis in de Verenigde Staten. Daar worden alle onderzoeken herhaald. Een nieuwe cystoscopie laat een recidiverende

Drs. W.I.Q. de Waard, ANIOS urologie
Prof. dr. W.R. Gerritsen, oncoloog
Dr. R.J.A van Moorselaar, uroloog
VU Medisch Centrum, Afdeling Urologie, Amsterdam

Correspondentieadres

VU Medisch Centrum
Afdeling Urologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
E-mail: w.dewaard@alumni.unimaas.nl



Figuur 1.

blaastumor zien. De hernieuwde TURT toont een pT1GrII-blaastumor aan. Revisie van de prostaatbipten levert een Gleason 10-prostaatacarcinoom op. Aanvullende kleuringen met chromogranine zijn positief en leiden tot de diagnose kleincellig neuro-endocrien (SCC) prostaatacarcinoom. Een CT-scan van de thorax laat een tweetal afwijkingen in de longen zien. De patiënt is reeds begonnen met bicalutamide en een LHRH-analoog, waarna hij zich op de polikliniek urologie van het VU Medisch Centrum meldt. Daar wordt nog een PET-scan gemaakt, waarop een longafwijking in de rechterbovenkwab wordt gezien (passend bij een primaire longtumor) en een afwijking in de prostaat. Vervolgens wordt gestart met chemotherapie. Aangezien er nog geen standaardchemotherapie is wordt, op advies van dr. Logothetis te Houston, docetaxel gegeven, in combinatie met carboplatine (zes kuren). Vervolgens wordt een cystoprostatectomie uitgevoerd en wordt een orthotopische blaassubstitutie volgens Hautmann aangelegd. De PA-uitslag luidt: dysplastisch urotheel van de blaas, geen maligniteit. In de prostaat zijn er reactieve veranderingen met ontsteking, echter geen maligniteit. Elf lymfeklieren vertonen evenmin maligniteit. Bij poliklinische controle is patiënt 100% continent en plast hij residuloos uit. Een renogram laat een functieverdeling van li:re=56:44% zonder obstructie zien. Op een CT-scan van het abdomen worden geen afwijkingen meer gezien. Patiënt heeft in totaal twaalf maanden een LHRH-analoog gebruikt, en is daar vervolgens mee gestopt. Ruim een jaar na de cystoprostatectomie is zijn PSA <0,1 µg/l. Verder is van belang te melden dat patiënt voor de longtumor stereotactische radiotherapie (vijfmaal 12 Gy) heeft ondergaan.

Bespreking

SCC is een zeldzame klinische entiteit.¹ De incidentie in prostaatkankerseries ligt tussen de 0,5-2%² en de gemiddelde leeftijd van patiënten is 65 jaar.³ De etiologie is onbekend; mogelijk ontstaat SCC uit neuro-endocriene cellen van de prostaat.⁵ Een andere theorie is dat SCC ontstaat ten gevolge van dedifferentiatie van het adenocarcinoom van de prostaat. De laatste mogelijkheid is dat SCC ontstaat uit stamcellen van de prostaat. Er zijn drie presentatiepatronen, ten eerste het pure SCC (35,4%) zoals bij onze patiënt, ten tweede in combinatie met een adenocarcinoom van de prostaat (17,7%) of als recidiverende tumor na een conventioneel adenocarcinoom van de prostaat (46,9%).⁵ Een laag serum-PSA, zoals bij onze patiënt, wordt vooral in gevallen van zuivere neuro-endocriene tumoren gezien.¹ De morfologie van het neoplasma is identiek aan dat van kleincellig longcarcinoom, waarbij een hoge delingsgraad, vasculaire invasie en necrose veel voorkomende bevindingen zijn.³ Een belangrijk differentieel diagnostisch kenmerk van SCC ten opzichte van het typische prostaatacarcinoom is het metastasepatroon van eerstgenoemde. Botten (55%), lymfeklieren (52%), lever (48%), longen (34%), beenmerg (12%) en hersenen (9%) zijn de meest voorkomende plaatsen voor metastasen.³ Een hoge celproliferatie-index (zoals bij SCC van de prostaat gezien wordt) is geassocieerd met een goede respons op chemotherapie, zij het van korte duur. Patiënten met zuiver SCC moeten met gecombineerde chemotherapie behandeld worden.^{4,6} Bij patiënten met een gemengde tumor gaat de voorkeur uit naar een behandeling met chemotherapie en hormo-

nale therapie.^{4,7} Dit betekent dat nauwkeurig histologisch onderzoek belangrijk is voor de behandelingsopties. Wanneer de maligniteit beperkt is tot de prostaat, gaat de voorkeur uit naar radicale prostatectomie en/of radiotherapie met of zonder neoadjuvante chemotherapie.⁴

Somatostatineanalogen zijn een alternatief voor chemotherapie bij SCC en hormonaal uitbehandeld prostaatacarcinoom.^{5,8,9} Somatostatine is een neuro-endocrien hormoon, afkomstig uit de hypothalamus, en is een endogeen antiproliferatief agens.¹⁰ De halfwaardetijd van somatostatine is kort, zodat therapeutisch gebruik in de meeste gevallen onpraktisch is. Er wordt nu actief gezocht naar een verlengde halfwaardetijd bij somatostatineanalogen.¹¹ Deze analogen zijn minder toxisch dan adjuvante chemotherapie.¹¹

Tot besluit

Concluderend heeft onze patiënt drie primaire tumoren (prostaat, blaas en long) die met een combinatie van chirurgie, chemotherapie en radiotherapie curatief behandeld zijn. Anderhalf jaar na dato zijn er geen aanwijzingen voor recidiverende tumoren. Ondanks een zeer laag PSA moet de diagnose primair prostaatacarcinoom niet altijd verworpen worden. Op basis van het afwijkende rectaal toucher zijn prostaatbipten genomen. De literatuur over SCC is beperkt tot 'single center'-studies en casus. SCC heeft een slechte prognose, en de voorkeursbehandeling bestaat uit een combinatie van chemotherapie en radicale chirurgie of radiotherapie.

Dankbetuiging

Met dank aan dr. L. Rozendaal, patholoog in het VU Medisch Centrum te Amsterdam, die deze casus van beeldmateriaal voorzien heeft.

LITERATUUR

- Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistochemical study of 27 patients. *J Urol* 1992; 147: 804-7.
- Petraki C, Vaslamatzis M, Petraki K, et al. Prostate cancer with small-cell morphology: an immunophenotypic subdivision. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 455-63.
- Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995; 46: 617-30.
- Spieß PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, et al. Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate. A single-centre study. *Cancer* 2007; 110: 1729-37.
- Yashi M, Terauchi F, Nukui A, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: a case report and short literature review. *Urol Oncol* 2006; 24: 313-7.
- Hindson DA, Knight LL, Ocker JM. Small-cell carcinoma of prostate. Transient complete remission with chemotherapy. *Urology* 1985; 26: 182-4.
- Moore SR, Reinberg Y, Zhang G. Small cell carcinoma of prostate: effectiveness of hormonal versus chemotherapy. *Urology* 1992; 39: 411-6.
- Yashi M, Kurokawa S, Tokue A. Histologic variants occupying asingle prostatic tumor. *Urology* 2003; 61: 220-1.
- Sciarrà A, Bosman C, Monti G, et al. Somatostatin analogues and estrogens in the treatment of androgen ablation refractory prostate adenocarcinoma. *J Urol* 2004; 172: 1175-83.
- Lamberts SW, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endoc Rev* 1991; 12: 450.
- Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues. *Cancer Res* 1988; 48: 6977-85.

Diagnostiek en behandeling van metastasen in de penis

Casus

D. van den Ouden

SAMENVATTING

Metastasen in de penis zijn zeldzaam. Ze worden alleen beschreven in casus of kleine series afkomstig uit een enkele kliniek. Hierdoor, en door de diversiteit van de verschillende primaire tumoren, zijn er geen vaste 'evidence-based'-richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling. In dit artikel worden twee casus van metastasen in de penis beschreven met als primaire tumor respectievelijk een urotheelcelcarcinoom en een adenocarcinoom van het rectum. Er wordt een overzicht gegeven van de historie, incidentie, etiologie, diagnostiek, therapie en prognose van metastasen in de penis in het algemeen.

Trefwoorden: penis, metastase, penectomie

SUMMARY

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PENILE METASTASES: A REPORT OF TWO CASES

Penile metastases are rare and are only described in case reports and small series from single institutions. This, and the diversity of the primary tumors, accounts for the absence of evidence-based guidelines considering diagnosis and treatment of this rare condition. This article describes two cases of penile metastasis from transitional cell carcinoma and adenocarcinoma of the rectum as primary tumors. A review is given of the history, incidence, etiology, diagnosis, treatment and prognosis of penile metastases in general.

Keywords: penis, metastasis, penectomy

Inleiding

De penis is voor het arteriële, veneuze en lymfatische stelsel een eindorgaan. Door de aanwezigheid van de zwellichamen is er een zeer groot vaatbed aanwezig. Desondanks zijn metastasen in de penis zeldzaam. De eerste penismetastase werd in 1870 beschreven door Eberth.¹ Sindsdien zijn in een periode van 130 jaar circa 460 casus beschreven.² Door de zeldzaamheid van penismetastasen zijn er alleen casus en kleine series uit een enkele kliniek beschreven. Enkele auteurs hebben een grotere serie gerapporteerd door vele casus uit de literatuur samen te voegen en de gerapporteerde variabelen te analyseren, om zo de primaire tumoren, diagnostiek, behandeling en prognose van peniele metastasen te kunnen bestuderen.²⁻⁷ Door de veelheid aan variabelen bij een peniele metastase (conditie, primaire tumor, andere metastasen, lokale uitbreiding, symptomatologie) zijn algemene richtlijnen moeilijk te geven. Voor een optimaal resultaat dient bij iedere patiënt maatwerk geleverd te worden.

In deze casus worden twee patiënten met peniele metastasen beschreven; één met een urotheelcelcarcinoom als primaire tumor en één met een metastase van een adenocarcinoom van het rectum. Er wordt een overzicht van de literatuur gegeven betreffende de historie, incidentie, etiologie, symptomatologie, diagnostiek, behandelingsopties en prognose van peniele metastasen.

Casus 1

Een 69-jarige man wordt acuut opgenomen in verband met macroscopische hematurie met stolselretentie en pijn sedert vijf dagen. Er is een sterk belaste cardiale voorgeschiedenis met ritmestoornissen, decompensatio cordis en status na bacteriële endocarditis met mitralisinsufficiëntie waarbij een ejectionfracctie van slechts 34% en diabetes mellitus. De blaas wordt gespoeld en er wordt een TUR uitgevoerd, waarbij een partiële resectie wordt verricht van een solide tumor, die zich uitbreidt van de blaashals via de linkerzijwand tot aan de achterwand van de blaas. Histologisch onderzoek toont een slecht gedifferentieerd overgangscelcarcinoom van de blaas met uitbreiding tot in de diepe spierlaag. Op de stadiërings-CT-scan van het abdomen wordt de beschreven blaastumor gezien, met dilatatie van het linker pyelocalyciële systeem en parenchymverlies van de nier, passend bij een langer bestaande obstructie. Er worden geen lymfadenopathie of metastasen gezien. Door de lokalisatie aan de blaashals is ingroei in de prostaat waarschijnlijk, zodat de tumor gestadieerd wordt als T4aG3NoMo-blaascarcinoom.

Dr. D. van den Ouden, uroloog
Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, lokatie Clara, Rotterdam

Correspondentieadres

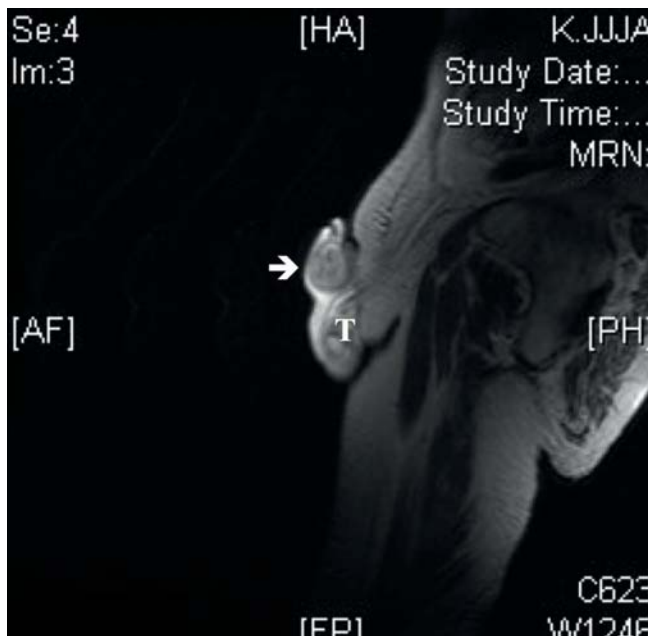
Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, lokatie Clara
Polikliniek Urologie
Olympiaweg 350
3078 HT Rotterdam
E-mail: oudend@mcrz.nl

Door de cardiale conditie is een cystectomie uitgesloten. Patiënt krijgt in opzet curatieve radiotherapie met een totale tumordosis van 66 Gy. Een maand na de laatste bestraling meldt patiënt zich op de polikliniek met een pijnlijke nodus van 1 cm aan de ventrale zijde van de glans penis. Een antibioticakuur geeft geen vermindering van de pijnklachten en de nodus. Tijdens een opname in verband met decompensatio cordis een week later, wordt een echografie van de penis verricht waarbij een hypo-echogene, 1 cm grote, nodus wordt beschreven (figuur 1).



Figuur 1. Echografie van de glans penis met daarin een hypo-echogene laesie.

Na staken van de antistollingsmedicatie worden hiervan onder lokale anesthesie en SBE-profylaxe bipten genomen met een 'biopsy-gun' (14-Gauge-naald), waarbij een metastase van het eerder gediagnosticeerde blaascarcinoom aangetoond wordt. Patiënt blijft ondanks medicatie zeer veel pijn aan de penis houden, zodat (vier weken na de biopsie) besloten wordt tot palliatieve partiële penisamputatie. Een MRI-scan van de penis toont nu uitbreiding van de metastase vanuit de glans tot in de corpora cavernosa over een afstand van 6 cm (figuur 2).



Figuur 2. MRI-scan (T2 gewogen beeld; sagittale snede) van de tumor in de penis (pijl) van de patiënt (T=testis).

Patiënt wordt opgenomen voor cardiale optimalisatie en twee weken later geopereerd. De metastase heeft zich inmiddels uitgebreid tot aan de basis van de penis, zodat een subtotaal penectomie noodzakelijk blijkt. De urethra wordt afgesloten en er wordt een suprapubische katheter ingebracht. (Vanwege de slechte cardiale conditie moet patiënt in halfzittende houding geopereerd worden, zodat het perineum niet goed toegankelijk is voor het aanleggen van een perineostomie.)

Bij histologisch onderzoek wordt diffuse doorgroei van het overgangscelcarcinoom gevonden in corpus spongiosum en cavernosa tot in het snijvlak. Gezien de conditie van patiënt is adjuvante chemotherapie of radiotherapie niet mogelijk. De amputatiewond geneest slecht; er blijft pussige uitloed uit de wond, ondanks maximale lokale wondbehandeling. Na aanvankelijk vermindering neemt de pijn binnen enkele weken weer toe en patiënt wordt opgenomen voor pijnstilling en verzorging. Zijn conditie verslechtert snel en uiteindelijk overlijdt patiënt 2,5 maanden na de penisamputatie. Obductie wordt niet verricht.

Casus 2

Een 74-jarige man bezoekt de eerste hulp in verband met een urineretentie. Het lukt niet om een transurethrale katheter op te voeren, waarna een suprapubische katheter geplaatst wordt. Bij lichamelijk onderzoek is er een vaste irregulaire tumor aan de basis van de penis, zich uitbreidend in beide corpora cavernosa. Een urethroscopie toont vrijwel volledige obstructie van het urethrale lumen door tumor.

De voorgeschiedenis vermeldt een T4pT3N1M0-graad-2-adenocarcinoom van het rectum, waarvoor achttien maanden tevoren een abdominoperineale rectumamputatie na voorbestraling (50 Gy) uitgevoerd is. Laboratoriumonderzoek toont geen afwijkingen, behoudens een CEA van 20 µg/l (normaal 0-5,0). Een biopsie met de 'biopsy-gun' (14-Gauge-naald) van



Figuur 3. MRI-scan (sagittale snede) van het lokale recidief van een rectumcarcinoom (pijl), zich uitbreidend in de corpora cavernosa aan de basis van de penis (T=testis; P=os pubis).

de tumor toont een metastase van het eerder behandelde adenocarcinoom aan. Bij MRI-onderzoek is er een circa 6 cm grote tumor, die zich uitbreidt in beide corpora cavernosa (figuur 3).

In verband met dit lokale recidief van het rectumcarcinoom wordt patiënt behandeld met palliatieve radiotherapie (32 Gy) en hyperthermie. De diepe hyperthermie wordt toegediend via een waterzak rond de penis waarop aan de buitenzijde elektroden zijn aangebracht waarmee microgolven worden opgewekt. Hiermee wordt een temperatuur van 71 °C bereikt. De temperatuur wordt gecontroleerd met een sensor in de urethra. Er wordt tijdens de radiotherapie (maar niet gelijktijdig) viermaal behandeld; eenmaal per week, gedurende 1,5 uur.

Hiermee wordt een regressie van de tumor bereikt, maar toch lukt het niet om tot mictie te komen. Bij een controle-urethroscopie blijft er obstructie van het lumen door tumor aanwezig. Patiënt heeft geen andere klachten dan het onvermogen tot mictie. De suprapubische katheter wordt als permanente oplossing beschouwd.

Na een aanvankelijke daling tot 7 µg/l stijgt het CEA acht maanden na de radiotherapie weer naar 18 µg/l. Een CT-scan van thorax en abdomen toont geen metastasen aan, maar bij lichamelijk onderzoek blijkt er sterke progressie van het lokale recidief, waarbij de tumor zich heeft uitgebreid langs de corpora cavernosa tot aan de glans penis. Deze snelle groei treedt op in zes weken. Verdere radiotherapie wordt niet opportuun geacht, gezien de reeds gegeven totale dosis van 82 Gy op dit gebied, zodat patiënt aangemeld wordt voor palliatieve chemotherapie.

Discussie

Historie

In 1870 beschreef Eberth als eerste een metastase in de penis van een rectumcarcinoom¹; de eerste metastase van een urotheelcelcarcinoom werd in 1882 beschreven door Neumann.² Nadien volgden vele casus, totdat Abeshouse in 1961 een uitgebreide review schreef waarbij hij alle 140 tot dan toe beschreven casus samenvoegde.³ Alle latere auteurs van reviews gaan uit van de serie van Abeshouse, aangevuld met de daarna gepubliceerde casus²⁻⁶, of maken een selectie. Zo publiceerde Chan een review van 51 patiënten met priapisme als presenterend symptoom.² In 1956 postuleerden Paquin en Roland hun theorie over de verschillende mechanismen die kunnen leiden tot metastasering in de penis.⁹ Ooster publiceerde in 1991 een meer recent overzicht van de metastatische mechanismen naar de penis.¹⁰ De meest recente review van peniele metastasen is gepubliceerd in 2006 door Cherian.⁷

Incidentie

De exacte incidentie van peniele metastasen is onbekend. Tot 1997 zijn 460 casus gerapporteerd.² Er is waarschijnlijk sprake van onderrapportage, aangezien een aanzienlijk percentage (12%) van de metastasen symptoomvrij is, zodat deze niet gemeld worden.¹¹ Bij een obductie kunnen penismetastasen gemakkelijk gemist worden, tenzij er speciaal naar wordt gezocht. Metastasen in de penis komen het meest voor in de leeftijdsgroep van zestig tot tachtig jaar.³ Op deze leeftijd komen primaire tumoren die naar de penis metastaseren het meest voor. Bij 75% betreft het tumoren van de tractus urogenitalis, bij 17%

van de tractus digestivus en bij 3% gaat het om longcarcinomen⁷ (de exacte percentages staan vermeld in tabel 1). Andere reviews geven vergelijkbare percentages.^{2,11} Slechts in 30% wordt de peniele metastase tegelijk met de primaire tumor gevonden. Bij de resterende 70% wordt deze na gemiddeld achttien maanden manifest.¹² In meer dan twee derde van de casus zijn er reeds meerdere metastasen op afstand bij de diagnose penismetastase aanwezig.¹³

Tabel 1. Primaire tumoren bij penismetastasen.

Primaire tumor	%
Prostaatacarcinoom	34
Urotheelcelcarcinoom	30
Niercelcarcinoom	8
Testiscarcinoom	3
Uretercarcinoom	0,5
Adenocarcinoom sigmoïd en rectum	13
Adenocarcinoom colon	4
Plaveiselcelcarcinoom long	3
Overige (divers, zeldzaam)	1

Gebaseerd op Cherian et al.⁷

Etiologie

Metastasen in de penis zijn zeldzaam, hoewel het een eindorgaan is met een groot vaatbed dat in verbinding staat met het vaatstelsel in het bekken en abdomen, waar veel maligniteiten voorkomen. Hashimoto postuleerde dat de veranderingen in het vasculaire flow-patroon tijdens erectie en detumescentie mede verantwoordelijk kunnen zijn voor moeilijker implantatie van tumorcellen in het vaatbed.²⁰ De mogelijke mechanismen van metastasering zijn door verschillende auteurs beschreven.^{7,9,10}

- *Retrograde veneuze route.* Door ingroei van tumoren in het vaatstelsel in het bekken treedt obstructie op en daardoor retrograde flow naar de penis. Dit verklaart het hoge percentage metastasen van prostaat-, blaas- en rectumcarcinomen. Het is waarschijnlijk de meest voorkomende route van metastasering.⁷ Bij radiotherapie kan occlusie van bloed- en lymfevaten optreden, wat de retrograde verspreiding bevordert. Hierdoor kan er een relatief verhoogde kans op peniele metastasen zijn.¹⁷
- *Retrograde lymfatische route.* Hetzelfde mechanisme treedt op bij deze route. Bij lymfatische retrograde flow worden metastasen eerder in de peniele huid gevonden dan in de corpora.⁷
- *Arteriële route.* Hierbij ontstaan metastasen antegraad door directe ingroei van tumoren in de arteriën of depositie van tumorcellen afkomstig uit longmetastasen.⁹ (Dit is een weinig voorkomende route.⁷)
- *Directe doorgroei.* Directe doorgroei komt voor bij agressieve, slecht gedifferentieerde tumoren van prostaat, blaas en rectum en verklaart de metastasen in de proximale penisschacht.⁷ (Deze route trad op in casus 2.)
- *Implantatie na instrumentatie.* Bij beschadiging van de urethra tijdens instrumentatie kunnen tumorcellen implanteren vanuit de urine of door contaminatie van de schacht van het

instrument bij retraheren aan het einde van de endoresectie van een blaas- of prostaattumor. De metastasen bevinden zich dan uitsluitend in het corpus spongiosum. Gezien het zeer geringe aantal solitaire spongiosummetastasen, lijkt dit een weinig voorkomende route.⁹ (Deze route verklaart de metastase in casus 1.)

- *Urinecontaminatie*. Implantatie van tumorcellen uit de urine bij positieve urinecytologie in een (beschadigd) preputium. Dit verklaart alleen huidmetastasen.²¹

Klinische presentatie

De meeste patiënten met peniele metastasen presenteren zich in een slechte conditie, samenhangend met de gemetastaseerde ziekte. Er is geen karakteristiek symptomencomplex voor penismetastasen; de beide gepresenteerde casus hebben een zeer verschillende presentatie.⁷ De initiële symptomen worden vermeld in **tabel 2**.

Tabel 2. Initiële symptomen van metastasen in de penis.

Lokale laesie (nodus, massa, induratie)
Oedeem glans
Huidlaesie preputium
Priapisme
Mictieklachten (obstructie, irritatief)
Urineretentie
Urethrale bloeding
Pijn

Chan presenteerde een review² van 51 casus, met als meest frequent voorkomende symptomen:

- nodus/massa (51%);
- priapisme (27%);
- mictieklachten (27%);
- pijn (17%);
- urineretentie (13%).

Pijn wordt in andere reviews geen prominent symptoom genoemd.^{4,10} Bij priapisme kan er sprake zijn van een pseudo-vorm door massale invasie van tumor in de corpora cavernosa, van een 'low flow'-priapisme door obstructie en trombose in de corpora, of van een 'high flow' door een arteriële ruptuur door tumorinvasie.¹⁴

Bij lichamenlijk onderzoek worden in 60% meerdere nodi in de penis gevonden. In 65% komen metastasen bilateraal voor in de corpora cavernosa; in 15% unilateraal. De glans penis is in 10% aangedaan, meestal in combinatie met metastasen in de corpora cavernosa.⁷ Er zijn slechts vijf solitaire metastasen in de glans beschreven.¹⁵ Ook metastasen in het preputium zijn zeldzaam en komen meestal samen voor met metastasen in corpora of glans.³

Aanvullende diagnostiek

De hoeksteen van de diagnostiek is een histologisch biopt, waarbij de diagnose metastase bevestigd wordt en de aard van primaire tumor bepaald kan worden. Meestal wordt een naaldbiopsie gedaan, al of niet met een 'biopsy-gun'.^{2,14,16} Het eerste

beeldvormende onderzoek is de echografie (met Doppler) van de penis. Dit onderzoek is echter zeer afhankelijk van de onderzoeker en de tumor kan zowel hypervasculair¹⁴ als hypovasculair zijn (zie casus 1). Retrograde urethrografie lijkt alleen iets toe te voegen bij een obstructie van de urethra (met retentie).² Cavernosografie geeft een goede indruk van de uitbreiding van de tumor¹⁷, maar is invasief en in onbruik geraakt.

Een CT-scan van de bekkenregio kan lokale uitbreiding van een tumor uit het bekken in de penis aantonen, maar doordat meestal slechts transversale projecties beschikbaar zijn, is de uitbreiding binnen de penis minder goed in te schatten.⁷ Een MRI-scan biedt een veel beter beeld van de lokale uitbreiding, doordat sagittaal gekeken kan worden. Hierbij is een goede documentatie van de laesie en planning van een interventie mogelijk.^{7,18,19} Vooral bij T2-gewogen opnametechniek is een duidelijke grens te zien tussen tumor en corpus cavernosum.⁷ Cystoscopie kan een indruk geven van de mate van obstructie bij ingroei van de tumor in de urethra (zie casus 2).

Tabel 3. Differentiaaldiagnose van metastasen in de penis.

<i>Infectieus</i>
Tuberculose
Syfilis
Chancroïd
Cryptococcus-infectie
Filariasis
Candidiasis
Aspecifieke ontsteking
<i>Benigne laesies</i>
Priapisme (niet-maligne oorzaak)
Trombose corpus cavernosum/diepe dorsaal venencomplex
Oedeem
Littekenweefsel na infectie of trauma
Ziekte van Peyroni
Pseudotumoren (corpus aliënum, injectie penis, automutilatie)
<i>Maligne laesies</i>
Primair peniscarcinoom (plaveiselcelcarcinoom)
Verrucoseus carcinoom
Sarcoom
Melanoom
Basaalcelcarcinoom/ziekte van Bowen/erythroplasie van Quéyrat

Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose van peniele metastasen is samengevat in **tabel 3**. Sommige diagnosen moeten alleen in de differentiaaldiagnose staan als er een huidlaesie is (bijv. basaalcelcarcinoom). Veel infectieuze oorzaken gaan niet met koorts gepaard. Bij een onduidelijk klinisch beeld is een histologisch biopt noodzakelijk.

Behandeling

De behandeling is afhankelijk van de algehele conditie van de patiënt, de aard en lokalisatie van de primaire tumor en metastase, de aanwezigheid van metastasen elders en de symptomen van de peniele metastase. Gezien de zeldzaamheid van deze metastase is er geen 'evidence-based' beleid. Er wordt gehandeld naar algemeen geldende klinische principes, waarbij er – gezien het grote aantal variabelen van invloed – een sterk individueel gericht behandelplan gemaakt wordt. De algemene mogelijkheden zijn:

- operatie (partiële of totale penisamputatie);
- radiotherapie (uitwendig of brachytherapie met hyperthermie);
- chemotherapie en hormonale therapie (bij prostaatacarcinoom).

Operatie geniet de voorkeur indien het een solitaire metastase betreft en de primaire tumor onder controle is. Zowel partiële als totale penisamputatie kan dan de overleving verbeteren.^{14,17} Ook is palliatieve penectomie gerechtvaardigd als symptoombestrijding^{22,23} (zie casus 1). Uitwendige radiotherapie geeft meestal weinig vermindering van de lokale symptomen.²⁴ Brachytherapie, eventueel in combinatie met hyperthermie, kan goede lokale controle geven in geselecteerde gevallen^{18,25} (zie casus 2). Chemotherapie geeft redelijke resultaten als symptoombestrijding bij blaascarcinoom metastasen.²⁶ Bij metastasen elders is er geen lokale therapie die de overleving verbetert²; alle behandelingen geven slechte resultaten.

Prognose

De prognose voor overleving is bij een peniele metastase vrijwel altijd slecht en is afhankelijk van de conditie van de patiënt en de aard en uitbreiding van de primaire tumor.² Gegeneraliseerde metastasering (bij 66% aanwezig) beperkt de levensverwachting.¹³ De gemiddelde overleving na diagnose van een peniele metastase wordt beschreven als 3,9 maanden²⁷, 47 weken²⁸ en minder dan een jaar¹¹; 80% sterft binnen een jaar na de diagnose.¹⁰ Uitzonderingen zijn patiënten met een kleine geïsoleerde laesie waarbij de primaire tumor onder controle is. Bij deze groep is een partiële penisamputatie zinvol om de prognose te verbeteren.¹¹

Tot besluit

Metastasen in de penis zijn zeldzaam en hebben een slechte prognose. De diagnose wordt gesteld met lichamelijk onderzoek en een histologisch biopt, stadiëring met een echo van de penis en een MRI-scan. De behandeling is afhankelijk van de primaire tumor, verdere metastasen en de lokale uitbreiding en bestaat uit partiële of totale penisamputatie, radiotherapie of chemotherapie. Gezien de diversiteit van de symptomen, primaire tumoren en prognose van peniele metastasen dient de behandeling maatwerk te zijn.

LITERATUUR

1. Eberth CJ. Krebsmetastasendes corpus cavernosum penis. *Virchows Arch Pathol Anat* 1870; 51: 145-6.
2. Chan PTK, Bégin LR, Arnold D, Jacobson SA, Corcos J, Brock GB. Priapism secondary to penile metastasis: a report of two cases and a review of the literature. *J Surg Oncol* 1998; 68: 51-9.
3. Abeshouse BS, Abeshouse GA. Metastatic tumours of the penis: a review of the literature and a report of two cases. *J Urol* 1961; 86: 99-112.
4. Hayes WT, Young JM. Metastatic carcinoma of the penis. *J Chron Dis* 1967; 20: 891-5.
5. Weitzner S. Secondary carcinoma of the penis: report of three cases and literature review. *Am Surg* 1971; 37: 563-7.
6. Perez LM, Shumway RA, Carson CC, Fisher SR, Hudson WR. Penile metastases secondary to supraglottic squamous cell carcinoma: review of the literature. *J Urol* 1992; 147: 157-60.
7. Cherian J, Rajan S, Thwaini A, Elmasry Y, Shah T, Puri R. Secondary penile tumours revisited. *Int Semin Surg Oncol* 2006; 3: 33.
8. Neumann I. Über priapismus und cavernitis. *Med Jb* 1882; 8: 143-58.
9. Paquin AJ, Roland SI. Secondary carcinoma of the penis. *Cancer* 1956; 9: 626-32.
10. Ooster PJ, Løntoft E. Metastasis to the penis: case reports and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 1991; 23: 161-7.
11. Dubocq FM, Tefilli MV, Grignon DJ, et al. High flow malignant priapism with isolate metastasis to the corpora cavernosa. *Urology* 1998; 51: 324-6.
12. Trulock TS, Wheatly JK, Walton KN. Secondary tumors of the penis. *Urology* 1981; 17: 563-5.
13. Powell BL, Craig JB, Muss HB. Secondary malignancies of the penis and epididymis: a case report and review of the literature. *J Clin Oncol* 1985; 3: 110-6.
14. Guvel S, Kilinc F, Torun D, Egilmez T, Ozkardes H. Malignant priapism secondary to bladder cancer. *J Androl* 2003; 24: 499-500.
15. Tuttle JP, Rous SN, Kinzel RC. Bladder epithelial neoplasms metastatic to the penis. *Urology* 1976; 8: 80-1.
16. Ucar FJA, Robles JE, Isa WA, Sanchez de la Muela P, De Castro F, Zudaire JJ, Berian JM. Secondary carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1989; 16: 308-9.
17. Haddad FS, Kovac A, Kivirand A, Sonkin B. Cavernosography in diagnosis of penile metastases secondary to bladder cancer. *Urology* 1985; 26: 585-6.
18. Griffin H, Wheeler JS, Olson M, Melian E. Prostate carcinoma metastatic to the penis: magnetic resonance imaging and brachytherapy. *J Urol* 1996; 155: 1701-2.
19. Lau TN, Wakeley CJ, Goddard P. Magnetic resonance imaging of penile metastases: a report on five cases. *Australas Radiol* 1999; 43: 378-81.
20. Hashimoto H, Sage Y, Watabe Y, et al. Case report: secondary penile carcinoma. *Urol Int* 1989; 44: 56-7.
21. Miyamoto T, Ikehara A, Araki M, Akaeda T, Mihara M. Cutaneous metastatic carcinoma of the penis: suspected metastasis implantation from a bladder tumor. *J Urol* 2000; 163: 1519.
22. Khan MA, Tao W, Mathews P, Potluri BS. Penile metastasis arising from transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urol Int* 2001; 66: 162-3.
23. Mukamel E, Farrer J, Smith RB, De Kernion JB. Metastatic carcinoma to penis: when is total penectomy indicated? *Urology* 1987; 29: 15-8.
24. Bachrach P, Dahlen CP. Metastatic tumors to the penis. *Urology* 1973; 1: 359-62.
25. Ben-Yosef R, Kapp DS. Cancer metastatic to the penis: treatment with hyperthermia and radiation therapy and review of the literature. *J Urol* 1992; 148: 67.
26. Matthewman PJ, Oliver RTD, Woodhouse CRJ, Tiptaft RC. The role of chemotherapy in the treatment of metastases from carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1987; 13: 310-2.
27. Haddad FS, Kivirand AI. Metastases to the corpora cavernosa from transitional cell carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol* 1986; 32: 19-21.
28. Robey EL, Schellhammer PF. Four cases of metastases to the penis: review of the literature. *J Urol* 1984; 132: 992-5.

Botulinetoxinetherapie bij detrusoroveractiviteit

De noodzaak van standaardisatie

J. Baard, M. Oelke

SAMENVATTING

Er bestaat een toenemende populariteit in het gebruik van botulinetoxine bij patiënten met therapieresistente detrusoroveractiviteit. Ondanks de beschreven positieve resultaten bestaat er in Nederland nog geen officiële registratie en kan botulinetoxine enkel als experimentele behandeling worden voorgeschreven. De optimale dosering, hoeveelheid en lokalisatie van injecties, anesthesietechniek en adequate tijd van herinjecties behoeft nog verdere evaluatie. Hiervoor zijn gerandomiseerde studies en standaardisatie van therapie noodzakelijk om uiteindelijk een officiële registratie te verkrijgen.

Trefwoorden: botulinetoxine, detrusoroveractiviteit, neurogene blaas, therapie

SUMMARY

BOTULINUM TOXIN THERAPY IN PATIENTS WITH DETRUSOR OVERACTIVITY. NECESSITY FOR STANDARDIZATION

Botulinum toxin injections in the detrusor have become popular in patients with therapy resistant neurogenic or non-neurogenic detrusor overactivity. Preliminary data indicate excellent efficacy, but this therapy is not officially registered and therefore still experimental. The optimal dose, the amount and localisation of injections, anaesthesia technique, and the adequate time of re-injections remain to be evaluated. Therefore, randomised, placebo-controlled studies and standardization of the injection technique are necessary for official registration.

Keywords: botulinum toxin, detrusor overactivity, neurogenic bladder, therapy

Inleiding

Botulinetoxine (Btx) is een van de meest potente toxinen voor de mens en is al sinds de negentiende eeuw bekend als veroorzaker van botulisme, een ernstige vorm van voedselvergiftiging. Het is een neurotoxine geproduceerd door de Gram-positieve, anaerobe staaftvormige bacterie *Clostridium botulinum*. Er zijn zeven subtypen van Btx bekend: type A tot en met G. Alleen type A en B zijn commercieel verkrijgbaar.

Alle Btx-serotypen zijn macromoleculaire complexen, bestaande uit een farmacologisch actief neurotoxine en niet-toxische stabiliserende eiwitten. Het neurotoxine is opgebouwd uit een lichte en een zware keten, verbonden door twee zwavelbruggen, en wordt geactiveerd door protease-enzymen. Btx heeft een hoge affiniteit met de neuromusculaire koppeling en wordt in de cel opgenomen bij de presynaptische membraan door endocytose. Na binding aan de presynaptische membraan van het farmacologisch actief neurotoxine, wordt dit door endocytose opgenomen in de zenuwcel.

In het endocytosevesikel scheiden de zware en lichte keten, gevolgd door membraneuze translocatie van de lichte keten in het neuronale cytoplasma. De lichte Btx-keten verknijpt aldaar SNARE-complexeiwitten (voor Btx-A: SNAP 25), essentieel voor het fuseren van exocytosevesikels met de neuronale celmembraan. Op die manier blokkeert de lichte Btx-keten de exocytose van acetylcholinebevattende vesikels in de synapspleet, en verhindert zo de neuromusculaire prikkeloverdracht naar de motorische eindplaat van de spier.¹

Als gevolg van deze chemodeneratie ontstaat een lokale en tijdelijke spierverslapping. Na injectie wordt de impulstransmissie aan het zenuweinde geblokkeerd, wat de zenuwcel probeert te overkomen door het uitstulpen van nieuwe axonale zijsprietten naar de postsynaptische motorische eindplaat. Wanneer het inhiberende effect van het Btx aan het originele presynaptische uiteinde geleidelijk aan uitwerkt en de neuromusculaire transmissie daar ook geleidelijk herstelt, trekken de tijdelijke axonale zijsprietten zich terug.

In 1989 werd Btx-A op de markt gebracht onder de naam Botox® (door Allergan). In 1991 kwam Ipsen met Dysport®, een andere formulering van Btx-A. Btx-B is sinds 2002 goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) en wordt op de markt gebracht als Myobloc® (door Elan Pharmaceuticals). In Nederland zijn alleen beide Btx-A-formuleringen verkrijgbaar.

Er zijn enkele verschillen tussen beide Btx-producten (tabel 1). Het belangrijkste verschil tussen de Btx-producten is hun

Drs. J. Baard, uroloog in opleiding
Dr. M. Oelke, uroloog
Academisch Medisch Centrum, Afdeling Urologie,
Amsterdam

Correspondentieadres

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Urologie
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
E-mail: m.oelke@amc.uva.nl

Tabel 1. Karakteristieken van de commercieel beschikbare botulinetoxineproducten.

	<i>Botox</i> ®	<i>Dysport</i> ®
Serotype	A	A
Moleculair gewicht botulinetoxine (kDa)	900	~900
Moleculair gewicht neurotoxine (kDa)	150	150
Biologische eenheden/flacon	100	500
Botulinetoxine/flacon (ng)	6	12,5
Relatieve biologische activiteit (conversiefactor)	1	2-4
Werkzaam eiwit per 100 eenheden	5	2,5

biologische activiteit. De aanduiding voor Btx-eenheden (E) is specifiek voor elk afzonderlijk product en deze eenheden zijn dus niet onderling uitwisselbaar. Dit wordt ook gedocumenteerd door variërende conversiefactoren tussen klinische indicaties.

Indicatie

Btx-A is officieel in Nederland geregistreerd voor blefarospasme, hemifacialisspasme (leeftijd >12 jaar), cervicale dystonie (spasmodische torticollis), persistente primaire bilaterale hyperhidrose van de okselklieren, focale spasticiteit van hand en pols na een CVA bij volwassenen, en focale spasticiteit (spitsvoet) en misvorming door spasticiteit bij ambulante kinderen met spastische verlamming (leeftijd >2 jaar).² Naast deze in Nederland officieel geregistreerde indicaties voor het gebruik van Btx zijn er tal van andere indicaties in de literatuur beschreven, zoals strabismus, bruxisme, syndroom van Gilles de la Tourette, achalasia, anale fissuren en vaginisme.

Ook in de urologie is er in de laatste jaren een toename in het gebruik van Btx. Tot nu toe zijn urologische toepassingen beschreven voor idiopathische (primaire) detrusoroveractiviteit (IDO), neurogene detrusoroveractiviteit (NDO), detrusor-sfincterdyssynergie (DSD), sensorische urge, interstitiële cystitis, lage-urinewegsymptomen (LUTS) door benigne prostaathyperplasie (BPH), urineretentie en prostatodynie. Behandeling bij alle urologische indicaties zijn tot nu toe 'off-label', wat betekent dat er geen vergunning is voor het gebruik van Btx in de urologie. In principe kan Btx voor urologische toepassingen dus enkel als experimentele behandeling worden voorgeschreven. (In Zwitserland is er sinds 2007 al wel een officiële registratie voor Btx-gebruik bij patiënten met een neurogene blaas.³) 'Off-label'-medicatiegebruik buiten door medisch-ethische commissies goedgekeurde klinische studies, kan leiden tot mogelijke medicolegale problematiek, als de patiënt niet goed is voorgelicht betreffende de voor- en nadelen en het experimentele karakter van deze therapie. Als er sprake is van slecht 'off-label'-gebruik, kan de behandelende arts hierop door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) aangesproken worden en zondig tuchtrechtelijk worden bestraft.

Klinische studies met botulinetoxine bij detrusoroveractiviteit

In 1988 werd het gebruik van Btx in de urologie voor het eerst beschreven door Dykstra et al. bij neurologische patiënten met

DSD.⁴ Sindsdien is er meer onderzoek gedaan naar het gebruik van Btx bij andere urologische aandoeningen, in het bijzonder bij aandoeningen die gekarakteriseerd worden door detrusoroveractiviteit (DO). Echter, er bestaat nog steeds onduidelijkheid over de rol van Btx bij DO. Enerzijds is het werkingsmechanisme van het Btx in de detrusor en zijn context nog niet volledig opgehelderd. Anderzijds hebben gerandomiseerde placebogecontroleerde studies nog niet aangetoond wat het optimale behandelingsprotocol met Btx zou zijn.

Recentelijk is er een Cochrane Review gepubliceerd over injecties van Btx bij volwassenen met een overactieve blaas.³ Er is een literatuurstudie gedaan naar gerandomiseerde trials (RCT's), waarbij uiteindelijk slechts acht publicaties aan de zoekcriteria voldeden (drie abstracts en vijf gepubliceerde artikelen).

Botulinetoxine versus placebo

In drie RCT's is het effect van intravesicale Btx vergeleken met een placebobehandeling. Eén studie vergeleek 5.000 E Btx-B met een placebo⁵, de twee andere 200 E Btx-A met placebo⁶ en de derde heeft zowel 200 als 300 E Btx-A vergeleken met een placebo.⁷

Schurch et al. hebben in een groep van 59 patiënten met NDO en incontinentie gekeken naar het effect van Btx-A (200 of 300 E Botox®), en dit vergeleken met een placebo gedurende 24 weken.⁷ Er is op dertig plekken in de blaas, met uitzondering van het trigonum, geïnjecteerd met 10 ml opgelost Btx-A of placebo. Er werd een goede reactie gezien op de Btx-therapie: er was een significante daling in het aantal incontinentie-episoden, een significante verbetering van de blaasfunctie (gemeten tijdens urodynamisch onderzoek) en een significante verbetering in de levenskwaliteit van de patiënt. Tussen de groep die 200 of 300 E Botox® heeft gekregen was geen significant verschil aantoonbaar. Dit is tevens de grootste RCT-studie naar de werking van Btx-A.

De studie van Ghei et al. heeft gekeken naar het effect van Btx-B (5.000 E) bij twintig patiënten met therapieresistente DO (zowel NDO als IDO), versus placebo met een follow-up van dertien weken.⁵ Er is op tien plekken in de blaas geïnjecteerd, met uitzondering van het trigonum, met 2 ml in NaCl opgelost Btx-B of placebo. Na zes weken zijn de patiënten opnieuw geïnjecteerd, de patiënten die eerst met Btx-B zijn geïnjecteerd kregen na zes weken een placebo en vice versa. Er bleek een klinisch significante gepaarde verhoging in het gemiddeld volume bij cystometrie, verlaging van de mictiefrequentie en vermindering van het aantal incontinentie-episoden ten opzichte van een placebo. Door het korte interval tussen de twee behandelingen en korte follow-up (beide zes weken) is er geen informatie over de duur van de werking. Verder is in deze studie geen onderscheid gemaakt in het effect van Btx bij NDO- en IDO-patiënten.

Sahai et al. hebben gekeken naar de rol van Btx-A (200 E Botox®) ten opzichte van placebo bij 36 patiënten met IDO.⁶ Twintigmaal werd 1 ml Btx-A of placebo in de blaas geïnjecteerd, met uitzondering van het trigonum, met een geblindeerde follow-up van twaalf weken en een totale follow-up van 24 weken. Bij dit Btx-serotype, de dosering, aantal injecties en volume werden resultaten gezien als bij de studie van Ghei et al.

Dosis botulinetoxine

Er zijn twee gerandomiseerde studies die het effect van Btx-therapie bij verschillende doseringen onderzocht hebben.

Gousse et al. bekeken het effect van 100 of 150 E Botox® bij twintig patiënten met IDO, waarbij op tien verschillende plekken in de blaas werd geïnjecteerd; na zes maanden werd de behandeling herhaald.⁸ Tussen beide groepen zijn geen significante verschillen gevonden. In een recenter gepresenteerde abstract beschrijven Gousse et al. gelijksoortige resultaten uit een nog lopende prospectieve gerandomiseerde studie waar tevens 100 versus 150 E Botox® wordt vergeleken in patiënten met IDO.⁹ In de eerder genoemde studie van Schurch et al., waarbij patiënten werden geïnjecteerd met 200 of 300 E Botox®, werd ook geen verschil gevonden in effectiviteit tussen beide groepen.⁷

Injectiemethode

De studie van Karsenty et al. heeft 24 patiënten met NDO als gevolg van een traumatische dwarslaesie behandeld met 300 E Botox®.¹⁰ De eerste groep werd op dertig plekken geïnjecteerd met 10 ml in NaCl opgelost Btx-A en de andere groep op tien plekken met 30 ml opgelost Btx-A. Doel van de studie was om te kijken of diffusie kan leiden tot verschillende biologische activiteit van Btx-A in de detrusor. In beide groepen werd een goed effect gezien van de therapie, zonder verschil tussen de beide groepen. Uit deze studie werd geconcludeerd dat de effectieve dosis Btx op minder plaatsen in de blaas hoeft te worden geïnjecteerd.

Herinjecties

Er is één (lopende) prospectieve gerandomiseerde studie die de effectiviteit en veiligheid evalueert van herhaalde Btx-A-injecties bij patiënten met IDO.¹¹ Een groep van 38 patiënten met IDO (22 met, zestien zonder incontinentie) zijn geïnjecteerd met 100 of 150 E Botox®. Deze behandeling is een- tot zesmaal herhaald, met een maximale totale follow-up van drie jaar. Uit tussentijdse resultaten bleek een goede reactie op Btx-A, zowel bij incontinentie als niet-incontinentie patiënten met IDO. Herhaalde behandelingen hadden geen verschillende effecten op de uitkomst. Echter, het aantal patiënten met meer dan twee behandelingen is erg klein. Verder worden in het abstract geen urodynamische uitkomstmaten vermeld.

In een non-RCT van Karsenty et al. is eveneens gekeken naar het effect van herhaalde intravesicale Btx-A-injecties, maar in deze studie gaat het om patiënten met NDO en incontinentie.¹⁰ Zeventien patiënten werden op dertig plekken in de blaas geïnjecteerd met 300 E Botox®, met uitzondering van het trigonum. Gemiddeld werd de behandeling 5,4 keer herhaald (range 3-9). Als uitkomstmaat voor effectiviteit is gekeken naar het aantal incontinentie-episoden per dag. Uit deze studie werd geconcludeerd dat de effectiviteit van Btx-A na herhaaldelijke injecties gelijk is aan de eerste injectie, zonder negatieve effecten op urodynamische parameters. Echter, ook in deze studie is het aantal deelnemers klein. Daarnaast geeft het abstract geen informatie over het interval tussen behandelingen en follow-up. Del Popolo et al. beschrijven ook in hun non-RCT-serie van 199 patiënten met NDO, een goede effectiviteit van Btx-A injecties (500, 750 of 1000 E Dysport®; twintig injecties, met uitzondering van trigonum; maximale follow-up na acht jaar) met blijvend goed resultaat, ook na herhaaldelijke injecties.¹² Als uit-

komstmaat is gekeken naar aantal incontinentie-episoden, veranderingen in urodynamische parameters en QoL-score.

Trigonuminjecties

In bijna alle studies naar gebruik van intravesicale Btx wordt het trigonum gespaard bij injecties. Btx zou theoretisch van invloed kunnen zijn op de cholinerge controle van het gladde spierweefsel van het intramuraal deel van de ureters en het trigonum, die een belangrijke rol spelen in het anti-refluxmechanisme. Bij Btx-toediening in het trigonum zou hierdoor vesico-ureterale reflux (VUR) kunnen optreden. Er zijn slechts enkele studies die gekeken hebben naar het effect van Btx-injecties in het trigonum.

In een studie van Karsenty et al. zijn elf patiënten met idiopathische OAB behandeld met Btx-A-injecties in het trigonum.¹³ Er is onder lokale anesthesie 200 E Botox® toegediend, verdeeld over tien injecties. Van de elf patiënten had één patiënt pre-existente VUR. Er werd geen de novo VUR gezien, bij de patiënt met pre-existente VUR was de reflux onveranderd. Slechts vier van de elf patiënten hadden een klinisch positieve reactie op de behandeling. Uit deze studie werd geconcludeerd dat trigonuminjecties geen de novo VUR veroorzaken maar dat het behandelingseffect, met deze dosis, minder effectief is dan in eerder beschreven Btx-studies waarbij niet in het trigonum werd geïnjecteerd. In tegenstelling tot de andere beschreven studies hadden niet alle patiënten een bewezen DO.

Gomes et al. beschrijven in een abstract de resultaten van de behandeling van 21 patiënten met NDO, met 300 E Botox®, bij wie 50 E in het trigonum werd geïnjecteerd.¹⁴ Bij screening hadden twintig patiënten geen VUR en één patiënt had een unilaterale graad-II-VUR. Postoperatieve evaluatie liet geen de novo of verergerende VUR zien. Kuo et al. hebben 45 patiënten met IDO gerandomiseerd in drie groepen en behandeld met 100 E Botox®.¹⁵ De patiënten kregen veertig injecties in de detrusor, veertig injecties suburotheliaal of tien injecties in de blaasbodem (rond het trigonum). De totale follow-up van de studie was drie maanden. In alle drie groepen werd een goede effectiviteit gezien, maar de effectiviteit bij de detrusor- en suburotheliale injecties waren van langere duur.

Botulinetoxine versus alternatieve farmacologische interventies

Er is één gerandomiseerde studie die het effect van Btx-A heeft vergeleken met een andere intravesicale therapieën. Giannantoni et al. vergeleken het effect van Botox® (300 E, dertig injecties) met intravesicale instillaties met resiniferatoxine (Rtx) bij 25 patiënten met NDO als gevolg van een traumatische dwarslaesie.¹⁶ De resultaten in de Btx-A-groep waren significant beter vergeleken met de Rtx-groep. In beide groepen werd een significante daling gezien van het aantal incontinentie-episoden vóór en na behandeling. Maar in de Btx-groep werd een significant beter effect gezien op de frequentie van het aantal incontinentie-episoden, het aantal onwillekeurige detrusorcontracties, de maximale blaascapaciteit en de amplitude van de onwillekeurige detrusorcontracties.

Tot besluit

Uit de diverse studies blijkt een goed resultaat van Btx-therapie bij patiënten met DO in vergelijking met een placebo- of geen behandeling. Het is echter lastig om de verschillende studies te

Tabel 2. Deelnemende centra van de nieuwe botulinetoxine-A-studie bij patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit door dwarslaesie of multiple sclerose.

Stad	Ziekenhuis	Contactpersoon	Telefoon
Amsterdam	VU Medisch Centrum	Prof. dr. B.L.H. Bemelmans	(020) 444 02 72
Groningen	Universitair Medisch Centrum	Drs. E.J. Messelink	(050) 361 23 80
Heerlen	Atrium Medisch Centrum	Dr. K.P.J. Delaere	(045) 576 64 26
Maastricht	Academisch Ziekenhuis Maastricht	Dr. G. A. van Koeveringe	(043) 387 52 54
Nijmegen	Universitair Medisch Centrum St. Radboud	Dr. J.P.F.A. Heesakkers	(024) 361 37 35
Rotterdam	Erasmus Medisch Centrum	Dr. B.F.M. Blok	(010) 463 30 95
Utrecht	Universitair Medisch Centrum	Dr. L.M.O de Kort	(030) 250 80 79

vergelijken, door de vele verschillen in studieopzet. Er bestaat geen twijfel over de effectiviteit van Btx-A-injecties bij patiënten met detrusoroveractiviteit. In alle studies wordt een goede effectiviteit en veiligheid van Btx-A aangetoond. Ondanks deze algemene acceptatie van Btx-A-therapie bij patiënten met DO zijn er echter nog veel onduidelijkheden.

Bij de literatuur kunnen de volgende kanttekeningen worden gezet.

- 1 Er is nog niet veel onderzoek gedaan naar de werking van Btx-A en er zijn slechts vijf RCT's die naar dit onderwerp gekeken hebben. De overige publicaties bestaan uit niet-gerandomiseerde of niet-geblindeerde studies, waarbij in enkele gevallen slechts een publicatie in de vorm van een abstract. Verder is het lastig de verschillende studies te vergelijken, door de vele verschillen in studieopzet.
- 2 Het aantal deelnemers in de verschillende studies is klein. Er is vaak geen berekening gedaan om de steekproefgrootte te bepalen, die nodig is om een bepaalde power te bereiken bij een van belang geacht effect en gewenst significantieniveau. De studies zijn in feite pilotstudies.
- 3 In de onderzoeken zijn patiënten geïncludeerd met verschillende pathologie: in de ene studie patiënten met IDO, in een andere patiënten met NDO. Weer andere studies includeren alle patiënten met onbehandelbare DO.
- 4 Het is niet duidelijk hoeveel Btx-A er nodig is voor maximale effectiviteit en minimale bijwerkingen. De verschillende studies hebben goede resultaten, maar met diverse doseringen, verschillende Btx-A-serotypen, verschillende injectietechnieken en verschillende injectievolumina en soms ook verschillende patiëntenpopulaties.
- 5 Het is niet duidelijk hoe vaak er geïnjecteerd kan worden, met welk interval en wat het lange-termijneffect is van multiple behandelingen. De 'response rate' varieert in verschillende studies van 75-100% met een continentie-incidentie na behandeling variërend van 33-100%.¹⁷ De duur van het effect van Btx-A-injecties varieert van drie tot veertien maanden.¹⁷
- 6 Er is weinig bekend over de injectiemethode. Op hoeveel en welke plekken moet er worden geïnjecteerd? Met welke anesthesie en welke instrumentaria? Ook bij bovengenoemde punten zijn er veel verschillen tussen de studies. Er zijn verschillen in het aantal injecties ($n=10-40$), diepte van injectie (detrusor of submucosa), plaats van de injecties (wel/geen trigonum), er zijn verschillende vormen van anesthesie gebruikt (variërend van lokaal tot algehele anesthesie) en er is verschil in het gebruikte instrumentarium (flexibele of starre scoop).

Uit alle studies mag worden geconcludeerd dat de indicatie bestaat voor intravesicale Btx-therapie in de behandeling van DO; dit onderwerp behoeft geen verdere discussie. Echter, er bestaat nog geen officiële registratie van urologische aandoeningen en alle behandelingen tot die tijd zijn 'off-label'. Om deze registratie te realiseren is het noodzakelijk de Btx-therapie bij detrusoroveractiviteit te standaardiseren. Aangezien tot nu alleen duidelijk is dat Btx werkzaam is bij DO, maar er nog onduidelijkheid is over onder andere dosering, injectiemethode en lange-termijneffecten, is verder onderzoek nodig. Er is gebrek aan grote gerandomiseerde placebogecontroleerde trials, die meer duidelijkheid kunnen verschaffen. Deze duidelijkheid is noodzakelijk voor eventuele toekomstige registratie.

Op dit moment is er een lopende gerandomiseerde placebogecontroleerde studie in Nederland naar de veiligheid en effectiviteit van Btx-A in patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit en urine-incontinentie, bij patiënten met een dwarslaesie of multiple sclerose die niet adequaat kunnen worden behandeld met de standaard-anticholinerge behandelingen. De inclusie- en exclusiecriteria van deze studie zijn in grote lijnen weergegeven op www.clinicaltrials.gov (referentienummer NCT00461292). In totaal nemen in Nederland zeven centra deel aan deze studie.

Tabel 2 geeft een overzicht van de deelnemende centra en de respectieve contactpersonen. Graag willen wij u, namens de deelnemende Nederlandse studiecentra, vragen patiënten naar de centra te verwijzen.

LITERATUUR

1. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006; 49: 644-50.
2. Commissie Farmaceutische Hulp. Spierrelaxantia en antagonist. *Farmacotherapeutisch kompas*. Diemen: Commissie Farmaceutische Hulp, 2007, 198-202.
3. Duthie J, Wilson D, Herbison G, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005493.
4. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919-22.
5. Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, et al. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 2005; 174: 1873-7.
6. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007; 177: 2231-6.

7. Schurch B, De Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174: 196-200.
8. Gousse A, Tunuguntla HSGR, Rodriquez D, Velazquez D. Dose-finding prospective randomized study to evaluate the efficacy and safety of botulinum-A toxin for refractory idiopathic overactive bladder. Abstract #254 ICS, Montreal 2005.
9. Gousse A, Cohen B, Rodriquez D, Barboglio P. Botulinum toxin A 100 vs 150 units in idiopathic overactive bladder patients: is there any difference? *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 726.
10. Karsenty G, Lindemann G, Reitz A, Roy S, Boy S, Schurch B. The Effect of repeated injections of botulinum toxin type A on the efficacy of the treatment and the urinary bladder. Abstract #242 ICS, Montreal 2005.
11. Gousse A, Cohen B, Rodriquez D, Barboglio P. Botulinum toxin A: intradetrusor re-injections in idiopathic overactive bladder every 6 months - 3 years follow up. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 728.
12. Del Popolo G, Filocamo MT, Li MV, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with English botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008; 53: 1013-20.
13. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type A injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007; 177: 1011-4.
14. Gomes C, Mascarehas F, Cocuzza M. Trigonal injections of botulinum toxin type A does not cause vesicoureteral reflux in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 733.
15. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007; 178: 1359-63.
16. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol* 2004; 172: 240-3.
17. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: a critical analysis of results. *Eur Urol* 2006; 50: 684-709.

Richtlijnen voor auteurs

Aanlevering

Het manuscript wordt bij voorkeur als Word-bestand aangeboden per e-mail (redactie.ntu@reedbusiness.nl), vergezeld van een begeleidende brief. Is verzending per e-mail niet mogelijk, dan dient het bestand op cd-rom aangeleverd te worden. Het NTvU accepteert zowel manuscripten in het Nederlands als in het Engels. Vermeld of het gaat om een wetenschappelijk onderzoek, review, patiëntenbespreking of praktische tips.

Door het aanbieden van kopij verklaart de auteur:

- dat hij/zij het recht van publicatie aan dit tijdschrift overdraagt;
- dat het manuscript niet tegelijkertijd aan een ander tijdschrift ter publicatie is aangeboden en niet reeds eerder is gepubliceerd, tenzij anders overeengekomen met de redactie;
- dat hij/zij ermee instemt dat de redactie, in samenspraak met de referenten, beoordeelt of het artikel gepubliceerd wordt;
- dat de met name genoemde personen, die op enigerlei wijze aan het tot stand komen van het artikel hebben bijgedragen, akkoord gaan met de vermelding van hun naam;
- dat de betrokkenen toestemming hebben gegeven voor het publiceren van reeds eerder gepubliceerd materiaal of van foto's waarop een persoon herkenbaar is;
- dat de redactie en de uitgever niet aansprakelijk zijn voor eventuele nadelige gevolgen door toepassing van in het tijdschrift beschreven diagnostiek en behandeling. Wel neemt de redactie het op zich de kopij in dit opzicht zeer kritisch te beoordelen.

Indeling

Lever de tekst aan in de hierna genoemde volgorde.

- 1 Titel (zo kort mogelijk).
- 2 Auteur(s), met initialen, voornamen en titulatuur.
- 3 Correspondentieadres.
- 4 Nederlandse samenvatting (max. 75 woorden) en drie tot zes trefwoorden.
- 5 Engelse samenvatting (max. 75 woorden) met Engelse titel en drie tot zes 'keywords' (vereist voor indexering in de EMBase).
- 6 Tekst (max. 3500 woorden).
- 7 Literatuurlijst (max. 40 referenties).
- 8 Tabellen en figuren met bijschriften (los van het tekst-bestand).

Literatuur

Als in de tekst naar de literatuurlijst wordt verwezen om een bewering te staven, gebeurt dat door een nummer als noot in de tekst te plaatsen (achter de punt van de zin, niet tussen haakjes). De nummering verloopt in de volgorde van de verwijzing in de tekst. Wordt meermalen naar dezelfde bron verwezen, dan telt de eerste verwijzing. De redactie volgt de regels van de

Vancouver *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*.

De literatuurlijst wordt gerangschikt naar het nummer van de verwijzingsnoot. Elk nummer krijgt een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters van alle auteurs (indien meer dan zes alleen de eerste drie noemen, daarna et al.), volledige titel van de publicatie, de naam van het tijdschrift in de standaardafkorting volgens de Index medicus (bij twijfel voluit), jaartal, deelnummer, eerste en laatste bladzijde.

Voorbeelden

Volg onderstaande voorbeelden voor een publicatie van een commissie (1), ongesigneerd artikel (2), gewoon tijdschrift-artikel (3), boek (4), hoofdstuk van boek onder redactie (5), publicatie van een instantie (6).

1. International Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Br Med J* 1982; 284: 1766-70.
2. Anonymus. Nieuwe richtlijnen voor inzenders kopij. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1849-52.
3. Polee JRB, Vegter JJM, Helleman N, Nieweg HO. De d-xyloseproef bij aandoeningen van de dunne darm. *Ned Tijdschr Geneesk* 1960; 104: 1989-94.
4. Lindeboom GA. Begrippen in de geneeskunde. 3e ed. Amsterdam: Rodopi, 1982.
5. Veen J van der. Adenovirussen. In: Wilterdink JB, red. Medische virologie, 2e ed. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1979: 41-50.
6. Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad. Farmacotherapeutisch Kompas 1982. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1982.

Figuren en tabellen

Lever tabellen en figuren apart van het tekstbestand aan. Zend afbeeldingen als jpg-bestand (minimale resolutie 300 dpi, minimaal 5 × 5 cm op beeldscherm), bij voorkeur in kleur. Is dit niet mogelijk, dan kunnen contrastrijke foto's of dia's per post worden gestuurd. Geef de afbeeldingen een duidelijke naam (bijv. met watervast pen op de achterkant), die correspondeert met een vermelding in de tekst.

Spelling

Voor de spelling van de Nederlandse taal wordt de voorkeurspelling gevolgd van de Woordenlijst van de Nederlandse taal (het 'groene boekje'), voor de medische terminologie de laatste editie (1998) van het Geneeskundig woordenboek (de 'Pinkhof'). De redactie behoudt zich het recht voor zo nodig veranderingen aan te brengen in woordgebruik, zinsbouw, spelling en indeling. Essentiële veranderingen geschieden in overleg met de auteur.