

Seltene Ursache einer Dysurie

Robert Schorn^a, Daniel Max Schmid^b, Thomas Hodel^c, Markus Vogt^a

^a Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, ^b Urologische Klinik, Universitätsspital, Zürich, ^c Urologische Praxis, Zug

Summary

An uncommon cause of dysuria

Intravesical administration of Bacille-Calmette-Guérin (BCG) has become a mainstay of adjunctive therapy for superficial bladder cancer. We present the case of a 61-year-old male patient with dysuria six years after intravesical BCG immunotherapy as part of treatment for superficial bladder cancer. The patient developed further complications in addition to dysuria. We discuss the epidemiology and pathogenesis of this rare complication and the therapeutic options.

Fallbeschreibung

Ein 60-jähriger Patient wird im Oktober 2006 zur infektiologischen Standortbestimmung zugewiesen, nachdem er bei bekanntem Urothelkarzinom (pT1, G2, multifokal) über zunehmende Miktionsbeschwerden geklagt hatte. Erstmals war bei obgenannter Grundkrankheit 2000 eine transurethrale Resektion der Blase (TUR-B) sowie fünfmalig eine intravesikale Instillation von Bacille-Calmette-Guérin (BCG) durchgeführt worden. Sowohl 2002 als auch 2003 wurden erneut transurethrale Resektionen der Blase vorgenommen. Nach einer erneuten TUR-B im Juni 2006 ergab sich der Nachweis eines *Mycobacterium-bovis*-BCG-Stammes in der Urinkultur des asymptomatischen Patienten; histologisch aber ergab sich kein Nachweis säurefester Stäbchen. Das *Mycobacterium* war empfindlich auf Ethambutol, Isoniazid und Rifampicin sowie resistent auf Pyrazinamid. Bei fehlenden klinischen Symptomen zu diesem Zeitpunkt wurde auf eine tuberkulostatische Therapie verzichtet. Die weitere Patientenanamnese ist gänzlich unauffällig; es bestand keine regelmässige Medikamenteneinnahme.

Bei den klinischen Beschwerden im Sinne einer Dysurie im Oktober 2006 wurde eine tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid 5 mg/kg/Tag, Rifampicin 10 mg/kg/Tag und Ethambutol 25 mg/kg/Tag begonnen. Unter der Therapie mit Isoniazid und Rifampicin stiegen allerdings die Transaminasen auf das Doppelte der Norm an. Zudem entwickelte der Patient eine Abflussbehinderung beider Nieren; Pigtaileinlagen beidseits erwiesen sich als erfolglos. Dementsprechend und aufgrund des fehlenden klinischen Ansprechens mit weiterhin persistierenden Schmerzen wurde die tuberkulostatische Therapie sistiert.

Auswärtig erfolgte im Januar 2007 eine radikale Zystoprostatovesikulektomie mit erweiterter pelviner Lymphadenektomie und Anlage eines orthotopen Ileum pouches. Ein Lymphknoten iliakal

links war im Sinne einer Mikrometastase befallen. Der linke Ureter zeigte ein Carcinoma in situ (CIS). In der Blase und in der Prostata fand sich kein Nachweis eines Karzinoms mehr. Histologisch ergab sich eine ausgedehnte granulomatöse Prostatitis, eine ulzeröse Urozystitis sowie verkäsene Riesengranulome in der Harnblasenwand. Der weitere postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Auf eine adjuvante Chemotherapie wurde vorläufig verzichtet, da nur einer der 25 entfernten pelvinen Lymphknoten befallen war.

Kommentar

Die intravesikale Instillation von Bacille-Calmette-Guérin (BCG), ein veränderter Stamm vom *Mycobacterium bovis* und dem *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex zugehörig, ist eine effektive Therapie von oberflächlichen Blasenkarzinomen. Gemäss den aktuellen Guidelines der European Association of Urology (<http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines>) ist die intravesikale Therapie bei multifokalen T1G2-Tumoren, Ta-T1G3 mit oder ohne CIS sowie CIS allein indiziert (insgesamt alles High-risk-Tumore mit einer Progressionsrate von bis zu 15%). Der Einsatz bei Intermediate-risk-Tumoren mit einer Rezidivrate von 45% und einer Progressionsrate von 1,8% (multifokale T1G1-Tumore, TaG2-Tumore und singuläre T1G2-Tumore) wird kontrovers diskutiert. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht genau bekannt, wobei eine unspezifische Immunreaktion vermutet wird. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang eine Stimulation von CD-4-Zellen und Makrophagen, eine spezifische humorale Antwort gegen mykobakterielle Antigene sowie diverse Wirkungen durch erhöhte Zytokinkonzentrationen im Urin [1]. Die Applikation erfolgt mittels wöchentlicher Instillation über einen Katheter alle sechs Wochen, gefolgt von monatlichen Instillationen.


Die Tabelle 1  zeigt anhand einer Analyse von 2602 Patienten die häufigsten Komplikationen [2]. Dysurie, Fieber und Unwohlsein sind in der Regel innert 48 Stunden selbstlimitierend. Als schwere lokale Nebenwirkung gelten die granulomatöse Prostatitis, Obstruktionen der Ureteren, Blasenkontraktionen und Nierenabszesse. PSA-Spiegel können nach BCG-Therapie ansteigen. Systemische Komplikationen sind selten, aber schwerwiegend; sie treten gehäuft nach schwieriger und traumatischer Katheterisierung sowie unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff auf [3]. Die Immunsuppression sowie das Einschwemmen

Tabelle 1. Komplikationen nach BCG-Instillation in 2602 Patienten [2].

Art der Komplikation	Anzahl der Patienten [n]	Häufigkeit in Prozent
Fieber	75	2,9
Hämaturie	24	1,0
Granulomatöse Prostatitis	23	0,9
Pneumonitis	18	0,7
Hepatitis	18	0,7
Arthralgien	12	0,5
Epididymitis	10	0,4
Sepsis	10	0,4
Rash	8	0,3
Ureterobstruktion	8	0,3
Blasenkontraktion	6	0,2
Nierenabszess	2	0,1
Zytopenien	2	0,1

von Mykobakterien in den Blutkreislauf sind die Hauptrisikofaktoren. Ein SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) entsteht als Hypersensitivitäts-Antwort durch die Einschwemmung hoher Zytokin-Mengen ins Blut. Beim Nachweis von zirkulierenden BCG-Keimen spricht man von einer BCG-Sepsis. Diese seltene Komplikation tritt rasch nach der Instillation auf. Als Früh- und Spätkomplizierung kann sich eine granulomatöse Hepatitis einstellen. Oft schwerwiegende systemische Komplikationen sind das Auftreten entzündlicher Lungeninfiltrate (Pneumonitis), Osteomyelitis, Knochenmarksinfiltrationen, mykotische Aneurysmen und Psoasabszesse.

Die Diagnose erfolgt durch Direktpräparate, Kulturen sowie Nukleinsäureamplifikationstechniken. Aber der Nachweis kann sich auch bei disseminierter Infektion als sehr schwer erweisen. Aus diagnostischen und therapeutischen Gesichtspunkten

ist es bedeutend, dass Kulturen oft erst nach vielen Wochen positiv werden. Daher muss bei Verdacht eine empirische Therapie etabliert werden.

Milde Dysurysymptome unmittelbar nach Instillation bedürfen keiner Therapie. *Mycobacterium bovis* ist sensibel auf die meisten Tuberkulostatika (mit Ausnahme von Pyrazinamid und Cycloserin) sowie auf bestimmte Fluorchinolone. Offizielle Leitlinien zur Therapie fehlen; in der Literatur wird aktuell nachfolgendes therapeutisches Vorgehen bei BCG-Infektion vorgeschlagen [3, 4]: Bei Patienten mit moderater bis schwerer Zystitis über 48 Stunden nach Instillation werden Levofloxacin 500 mg oder Isoniazid 300 mg einmal täglich empfohlen. Bei Symptompersistenz über ein bis zwei Wochen sollte die Therapie auf Isoniazid max. 300 mg und Rifampicin max. 600 mg je einmal täglich umgestellt werden. Eine rasche Symptomregredienz erlaubt eine Begrenzung der Therapie auf zwei Wochen. Persistieren die Beschwerden, muss die Therapie über drei Monate fortgeführt werden. Isoniazid max. 300 mg sowie Rifampicin max. 600 mg einmal täglich werden zudem bei Patienten mit einer Infektion ausserhalb der Blase für drei bis sechs Monate und bei BCG-Sepsis sowie disseminierter Infektion für sechs Monate empfohlen. Ethambuthol kann zusätzlich in einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag in die medikamentöse Therapie aufgenommen werden. Alternative therapeutische Regimes mit Ethambuthol, Fluorchinolonen und Amikacin können bei eingeschränkter Leberfunktion sowie Sorge vor einer Hepatotoxizität v.a. bei älteren Patienten eingesetzt werden. Die Rolle von Kortikosteroiden in der Therapie der disseminierten Erkrankung bleibt noch offen. Im Rahmen der Hypersensitivitätsreaktion wird ein positiver Effekt einer Kortikosteroidgabe (z.B. 40 mg Prednison/d) vermutet [2, 5].

Literatur

- 1 Prescott S, Jackson AM, Hawkyard SJ, Alexandroff AB, James K. Mechanisms of action of intravesical bacille Calmette-Guerin: local immune mechanisms. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 3: S91–3.
- 2 Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guerin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 3:S86–90.
- 3 Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am*. 1992;19:565–72.
- 4 O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C; National Bacillus Calmette-Guerin/Interferon Phase 2 Investigator Group. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol*. 2004;172(3):888–93
- 5 Steg A, Leleu C, Debre B, Boccon-Gibod L, Sicard D. Systemic bacillus Calmette-Guerin infection in patients treated by intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *Prog Clin Biol Res*. 1989;310:325–34.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Markus Vogt
Medizinische Klinik
Zuger Kantonsspital
Artherstrasse 27
CH-6300 Zug
markus.vogt@zgks.ch