

## In dieser Ausgabe:

### Fusionsgene

Neue prognostische Marker und therapeutische Angriffsziele beim Prostatakarzinom?

### Fachliteratur

Nachweis des *TMPRSS2:ERG*-Fusionsgens in zirkulierenden Prostatakrebszellen

Metabolische Risiken unter Androgendeprivation bei Prostatakrebs

Senkt Vitamin-K-reiche Kost das Prostatakrebs-Risiko?

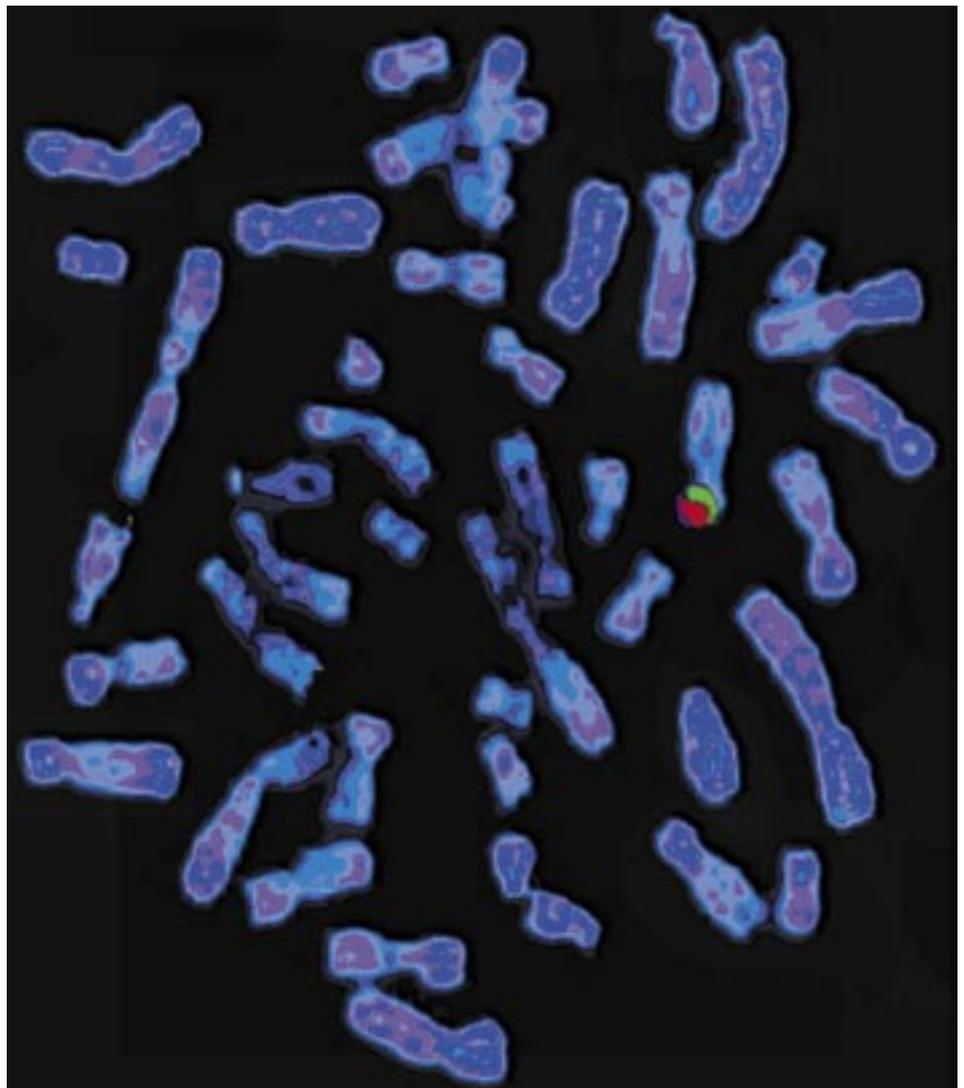
Entdeckung testikulärer Resttumoren bei Männern mit adrenogenitalem Syndrom

Verbindung zwischen kolorektalem Krebs und urologischen Krebsarten?

Besserung einer erektilen Dysfunktion bei Typ-2-Diabetikern durch Reduktion des kardiovaskulären Risikos?

### Studie

Minimalinvasive Therapie der Belastungsinkontinenz bei Männern mit titanisierten Polypropylen-schlingen





# Inhalt

**Fusionsgene** sind die häufigste Klasse somatischer Mutationen im Zusammenhang mit Krebs. Doch während sie bei Leukämien und Lymphomen sowie bei Knochen und Weichteilsarkomen, die nur etwa 10 % aller malignen Krankheiten beim Menschen ausmachen, vielfach nachgewiesen wurden, sind sie bei epitheliale Krebs bisher kaum in Erscheinung getreten. Dass Genfusionen aber auch in Karzinomen keine Seltenheit sind, haben unlängst Wissenschaftler an der



Arul M. Chinnaiyan

University of Michigan Medical School in Zusammenarbeit mit Kollegen am Harvard's Brigham and Women's Hospital sowie Mitarbeitern von der Universität Ulm herausgefunden. Sie durchforsteten mithilfe eines Algorithmus, COPA (Cancer Outlier Profile Analysis),

132 Datensätze, in denen die Genexpressionsmuster aus 10 486 Microarray-Experimenten enthalten sind, nach „Ausreißer“-Genen, d.h. Genen, die nur in einer Untergruppe von Karzinomen in hohem

Maße exprimiert werden. Dabei entdeckten sie ein rekurrentes Schema zerhackter und rearrangierter Chromosomen sowie anormaler Genaktivitäten, das nur in Prostatakarzinomen vorkommt. In der Folge dieser Entdeckung wird fieberhaft untersucht, inwieweit Genfusionen zu krebsauslösenden Expressionsphänotypen führen und den klinischen Verlauf einer Prostatakreberkrankung beeinflussen.



Scott A. Tomlins

Auch wenn es sich bei Prostatakrebs hierzulande um die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache handelt, verläuft die Krankheit in den meisten Fällen nicht letal. Das bedeutet, dass mit der vermehrten Entdeckung von Prostatakarzinomen in Verbindung mit verbesserten Therapien nicht nur vielfach Leben gerettet werden, sondern auch das Problem der Übertherapie anwächst. Um aber entscheiden zu können, welcher Patient guten Gewissens ohne Behandlung überwacht werden kann und welcher zwingend einer Therapie bedarf, muss die Tumorbiologie besser verstanden werden. Hierbei kann die Erforschung des Phänomens der Genfusion beim Prostatakarzinom womöglich einen wertvollen Beitrag leisten. *jfs* ◀

## Thema

- 198\_Fusionsgene  
Neue prognostische Marker und therapeutische Angriffsziele beim Prostatakarzinom?

## Fachliteratur

- 111\_Nachweis des *TMPRSS2:ERG*-Fusionsgens in zirkulierenden Prostatakrebszellen
- 112\_Metabolische Risiken unter Androgen-deprivation bei Prostatakrebs
- 113\_Senkt Vitamin-K-reiche Kost das Prostatakrebs-Risiko?
- 113\_Entdeckung testikulärer Resttumoren bei Männern mit adrenogenitalem Syndrom
- 114\_Spielen endogene Sexualhormone eine Rolle bei der Entstehung von Prostatakrebs?
- 115\_Verbindung zwischen kolorektalem Krebs und urologischen Krebsarten?
- 116\_Hat die tägliche Einnahme eines PDE5-Hemmers für ED-Patienten therapeutische Vorteile gegenüber der Anwendung bei Bedarf?
- 117\_Besserung einer erektilen Dysfunktion bei Typ-2-Diabetikern durch Reduktion des kardiovaskulären Risikos?
- 117\_Ist Detrusorhyperaktivität bei BPH-Patienten obstruktionsverursacht?
- 118\_Testosteronausgleich bei Männern mit Late-onset Hypogonadismus und Symptomen des unteren Hartraktes
- 119\_Suszeptibilitätsgen für androgenetische Alopezie auf Chromosom 3q26?

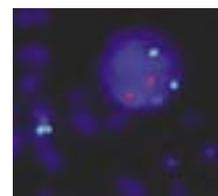
## Studie

- 120\_Minimalinvasive Therapie der Belastungsinkontinenz bei Männern mit titanisierten Polypropylenschlingen (TiLOOP® Male-Sling)

## Berichte

- 124\_Geschichte des Tuberkulosekrankenhauses Hohenkrug bei Stettin
- 125\_Gefälschte Medikamente – Wie ist die aktuelle Situation und wie kann man sich schützen?
- 126\_Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern auch nach kurativ behandeltem Prostatakrebs?
- 127\_Gutartige Prostatavergrößerung: Wahl der Therapie erfordert sorgfältige Abwägung

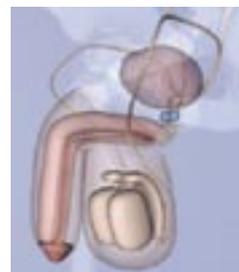
## 127\_Impressum



108\_Thema: Fusionsgene beim Prostatakarzinom



119\_Fachliteratur: Gen für Androgenetische Alopezie



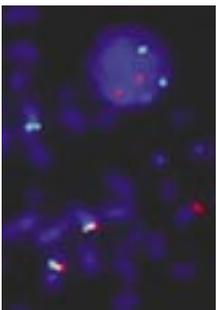
120\_Studie: TiLOOP Male-Sling



Titelbild: Exemplarische Darstellung einer Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH) an einem Metaphasen-Zellkern.

## Fusionsgene

# Neue prognostische Marker und therapeutische Angriffsziele beim Prostatakarzinom?



Mit der Entdeckung rekurrenter Genfusionen eines Androgen-regulierten 5'-Gens mit einem Gen aus der *ETS*-Familie beim Prostatakarzinom, scheint ein bedeutender Mechanismus für die Überexpression von onkogen wirkenden *ETS*-Transkriptionsfaktoren gefunden zu sein. Hiervon werden bedeutende neue Einsichten in die Biologie dieser Tumorentität sowie Einflüsse auf den klinischen Umgang mit der Krankheit erwartet. Eine Reihe von Daten zeigt, dass durch Fusionsgene offenbar bestimmte molekulare Subtypen charakterisiert werden. Ferner mehren sich Indizien dafür, dass Genfusionen beim Prostatakarzinom einen charakteristischen klinischen Verlauf definieren, und ihr Nachweis somit als diagnostischer Test und Biomarker mit prognostischer Relevanz eingesetzt werden kann. Zudem besteht die Hoffnung, Genfusionen könnten sich für zielgerichtete Therapien als nützlich erweisen.

Das gestiegene Bewusstsein der Männer für Prostatakrebs in Verbindung mit der zunehmenden Anwendung des Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Tests hat dazu geführt, dass Prostatakrebs heute immer häufiger in einem frühen Stadium entdeckt wird. Unentdeckt verliefen solche Tumoren zu einem beträchtlichen Anteil nicht letal. Andererseits ist die Mortalitätsrate beim Prostatakarzinom noch immer sehr hoch. Prostatakrebs ist die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache beim Mann. Um Überbehandlungen zu vermeiden, aggressive Tumoren aber adäquat zu behandeln, fehlt es bislang an Möglichkeiten, verlässliche Aussagen über den Verlauf der Krankheit im Einzelfall machen

zu können. Die Forschung sucht daher unablässig nach klinisch relevanten Biomarkern, anhand derer der Verlauf einer Prostatakrebskrankung vorhersehbar ist.

Genfusionen sind ein häufiges Ereignis bei hämatologischen (Philadelphia-Chromosom) und mesenchymalen malignen Krankheiten. Ihr Vorkommen in Karzinomen war bis vor kurzem hingegen weitgehend unbekannt. Das hat sich seit ca. drei Jahren mit der Entdeckung zahlreicher rekurrenter genomischer Rearrangements in Prostatakarzinomen grundlegend geändert. An diesen Umlagerungen sind jeweils *ETS*-Gene beteiligt. Diese Gene kodieren für eine Gruppe von onkogen wirkenden Transkriptionsfaktoren. Als Partner in Genfusionen wurde hiervon

zunächst entweder *ERG* (Estrogen-reguliertes Gen), *ETV1* oder *ETV4* identifiziert [Reviews 1-3].

### Entdeckung der *TMPRSS2:ETS*-Genfusion beim Prostatakarzinom

Erst vor drei Jahren erschien der erste Bericht über rekurrente genomische Rearrangements beim Prostatakarzinom, die zur Fusion des 5'-nicht-translatierten Endes von *TMPRSS2* mit einem Gen aus der *ETS*-Familie führen [4]. Ihre Entdeckung gelang mithilfe des COPA (Cancer Outlier Profile Analysis)-Algorithmus. Die Methode wurde entwickelt, um Gene zu identifizieren, die nur in einer Untergruppe von Karzinomen in hohem Maße exprimiert werden.

Das *TMPRSS2*-Gen kodiert für eine Serin-Protease und wird prostataspezifisch stark Androgen-abhängig exprimiert. Eine niedrige intraprostatiche Konzentration an Dihydrotestosteron (DHT), wie sie unter einer Androgen-deprivationstherapie vorliegt, reicht aus, um eine *ETS*-Überexpression zu verursachen.

Häufigster Fusionspartner für *TMPRSS2* aus der Gruppe der *ETS*-Gene ist *ERG*. Beide Gene sind auf dem langen Arm von Chromosom 21 (21q22.2-3) lokalisiert. Als häufigster Fusionsmechanismus gilt die Deletion des kurzen Abschnitts zwischen den beiden Genen.

---

Bei Vorliegen einer *TMPRSS2:ETS*-Genfusion im Prostatakarzinom reicht eine niedrige intraprostatiche Konzentration an Dihydrotestosteron, wie sie unter einer Androgen-deprivationstherapie vorliegt, aus, um eine *ETS*-Überexpression und damit die Überproduktion eines onkogenen Transkriptionsfaktors zu bewirken.

---

*TMPRSS2:ERG*-Fusionen kommen bei ca. jedem zweiten Prostatakarzinom vor. Dieser hohe Anteil ergibt sich aus den gemittelten Ergebnissen von mehr als zwei Dutzend Studien mit insgesamt etwa 1 500 analysierten Fällen von lokalisiertem Prostatakrebs. Er kann je nach untersuchtem Krankengut in weiten Grenzen variieren. Angesichts der hohen Prävalenz von Prostatakrebs ist die *TMPRSS2:ERG*-Genfusion aber in jedem Fall eine der häufigsten somatischen, genetischen Alterationen im Zusammenhang mit malignen Krankheiten.

Die *TMPRSS2:ERG*-Fusion kommt häufig in Verbindung mit morphologischen Merkmalen eines ag-

gressiven Prostatakarzinoms vor. Hierzu zählen bläulich getönter Schleim, siebförmige Wachstumsmuster, Makronukleoli, intraduktale Tumorausbreitung sowie Charakteristika von Siegelringzellen. Nur 24 % der Tumoren, die keines dieser Merkmale aufweisen, enthalten die *TMPRSS2:ERG*-Fusion [5].

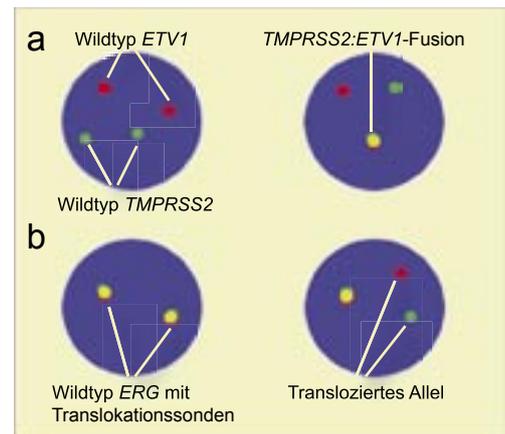
Rajput et al. (2007) entdeckten *TMPRSS2:ERG*-Fusionen vorwiegend in mäßig bis schlecht differenzierten Tumoren. Keine Genfusionen fanden sich dagegen in hyperplastischen Prostatae [6].

#### Nachweis von *TMPRSS2-ETS*-Genfusionen beim Prostatakarzinom

Die *TMPRSS2:ETS*-Genfusion kann im Prostatagewebe, in zirkulierenden Prostatakrebszellen und in Urinproben nach Prostata-massage nachgewiesen werden. Für den Nachweis eignen sich zwei Techniken, die auf unterschiedlichen Ebenen agieren:

- Auf genomischer Ebene dient die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-zur Entdeckung chromosomaler Veränderungen.
- Auf Transkriptomebene dienen Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-basierte Assays zur Entdeckung und Quantifizierung von Fusions-transkripten.

Die Gene für *ETV1* und *ETV4* liegen jeweils auf einem anderen Chromosom als *TMPRSS2*. Die FISH-Signale für jedes Gen beider Allele liegen im Zellkern räumlich getrennt voneinander. Durch unterschiedlich farbliche (grün, rot) Markierung von *TMPRSS2* und *ETV1* bzw. *ETV4* lassen sich die Genpaare in Zellen ohne Genfusion (Wildtyp) deutlich unterscheiden. Beim Auftreten eines Signals aus zwei eng beieinanderliegenden Markierungen (grün und rot), dessen Überschneidung gelb erscheint, kann auf eine heterozygote Fusion geschlossen werden (**Abb. 1a**).



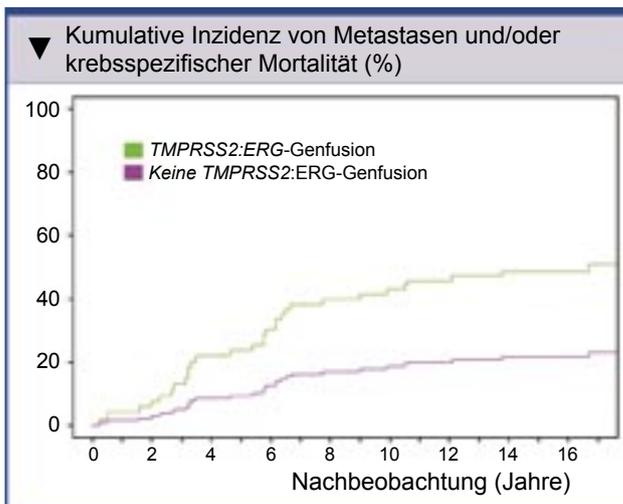
**Abb. 1a, b:** Assays zur Detektion von Fusionsgenen zwischen *TMPRSS2* und *ETS*-Genen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. **a)** Beispiel für *ETV1* bzw. *ETV4*. **b)** Beispiel für *ERG*.

Um mit FISH eine *TMPRSS2:ERG*-Genfusion entdecken zu können, werden Translokationsassays (break-apart assays) angewandt. Denn die beiden Gene liegen auf Chromosom 21 zu eng beieinander, als dass die Fusion mittels eines Fusionsassays einwandfrei unterschieden werden könnte. Aus einer Translokation wird in diesem Fall auf eine Fusion zwischen *TMPRSS2* und *ERG* geschlossen (**Abb. 1b**).

#### Entdeckung weiterer 5'- und 3'-Fusionspartner

Tomlins et al. (2007) berichteten über weitere 5'-Fusionspartner von *ETV1*: *SLC45A3*, *HERV-K\_22q11.23*, *C15ORF21*, *HNRPA2B1* [7]. Diese sind auf unterschiedliche Weise Androgen-reguliert (Androgen-induziert, Androgen-supprimiert, Androgen-insensitiv).

Zunächst waren nur Fusionsgene mit *ETV1* und den neuen 5'-Partnern bekannt. Jüngst wurde auch *ETV5* als Fusionspartner von *TMPRSS2* und *SLC45A3* identifiziert. Damit ist neben *ETV1* und *ETV4* das dritte und letzte Mitglied aus der PEA3-Unterfamilie von *ETS*-Genen an Genfusionen in Prostatakarzinomen beteiligt [8].

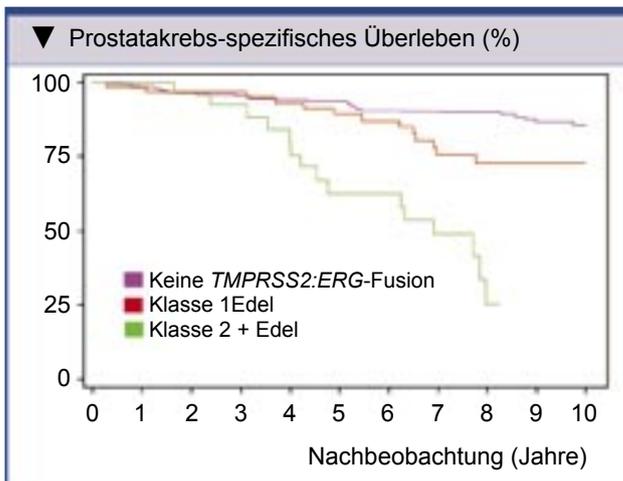


**Abb. 2:** *TMPRSS2:ERG* ist bestimmender Faktor für die kumulative Inzidenz der Metastasierung und Prostatakrebs-spezifischen Mortalität (nach Demichelis F, et al. 2007).

Bislang waren stets nur Transkripte der Fusionsgene identifiziert worden. Mit DDX5-ETV4 wurde erstmals ein Gesamtfusionsprotein identifiziert [9].

### Haben Fusionsgene eine Rolle in der Ätiologie von Prostatakrebs?

Genfusionen kommen in den meisten Prostatakarzinomen vor, so dass mit ihrer Entdeckung sogleich über



**Abb. 3:** Kaplan-Meier-Analyse zum Vergleich des Prostatakrebs-assoziierten Überlebens bei Patienten mit einem Prostatakarzinom ohne *TMPRSS2:ERG*-Fusion sowie mit einer 1Edel- oder einer 2 + Edel-Mutation (siehe Erklärung im Text) (nach Attard G, et al. 2007).

ihre mögliche Rolle bei der Tumorigenese spekuliert wurde. Es wird hypothetisiert, dass die 5'-nicht-translatierte Region von *TMPRSS2*, die die Elemente für die prostataspezifische Expression der kodierten Serin-Protease enthält, in *TMPRSS2:ETS*-positiven Prostatakrebszellen die Überexpression von ETS-Transkriptionsfaktoren vorantreibt.

Perner et al. (2007) analysierten Gewebeproben von Patienten mit benigner Prostataerkrankung, Prostatakrebs-Vorstufen, klinisch lokalisierten Prostatakarzinomen, sowie Hormonaive und Hormon-refraktäre Metastasen. In ca. jedem zweiten lokalisiertem Prostatakarzinom (48,5 %) sowie in 30 % der Hormon-naiven und 33 % der Hormon-refraktären Metastasen wurde die *TMPRSS2:ERG*-Fusion nachgewiesen. Keine Genfusionen wurden in den Gewebeproben bei benigner Prostataerkrankung vorgefunden. Aber in 19 % der prostatistischen intraepithelialen Neoplasien (PIN) mit hohem Tumorgrad waren *TMPRSS2-ERG*-Fusionen nachweisbar (allerdings nur vermischt mit Krebsherden, die das gleiche *ERG*-Rearrangement aufwiesen). Offenbar führen genetische Schäden zu deregulierter Proliferation und dem Erscheinungsbild von PIN, während *TMPRSS2:ERG*-Fusionen ein frühes Ereignis in der Entwicklung eines invasiven Adenokarzinoms der Prostata sind [10].

### *TMPRSS2:ERG*-Genfusion ein prognostischer Faktor für Progression

In einer Reihe von Studien wurde bereits untersucht, ob bzw. inwieweit sich *TMPRSS2:ERG* eignet, Aussagen über den Krankheitsverlauf machen zu können. Die Ergebnisse sind nicht frei von Widersprüchen. Doch mehrheitlich wurde das Vorkommen des Fusionsgens mit einer schlechteren Prognose in Zusammenhang gebracht als das Fehlen des Fusionsgens.

Nam et al. (2007) untersuchten bei 26 Patienten mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom gleichen histologischen Grades (Gleason Score 7) das Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie. In elf der Fälle (42,3 %) wurde das *TMPRSS2:ERG*-Fusionsgen nachgewiesen. Bei diesen Patienten war die 5-Jahres-Rezidivrate signifikant höher als bei den Patienten ohne die Genfusion (79,5 versus 37,5 %) [11].

Ergebnisse von Demichelis et al. (2007) lassen erkennen, dass die *TMPRSS2:ERG*-Fusion beim Prostatakarzinom zur Entwicklung eines ag-

---

**Eine Reihe von Indizien spricht dafür, dass Genfusionen beim Prostatakarzinom als wertvolle Biomarker eingesetzt werden können, anhand derer ein charakteristischer klinischer Verlauf der Krankheit prognostiziert werden kann.**

---

gressiven Phänotyps beiträgt. Zugleich wird die kritische Rolle von *ERG* als ein Onkogen bei Prostatakrebs beleuchtet. In einer Kohorte von Prostatakrebs-Patienten unter aktiver Überwachung (Watchful Waiting) war die kumulative Inzidenz von Metastasierung und/oder krebsspezifischer Mortalität in Fällen mit nachgewiesener *TMPRSS2:ERG*-Fusion signifikant höher (**Abb. 2**) [12].

Attard et al. (2008) identifizierten eine neue Kategorie von Prostatakarzinomen, die sich durch eine Duplikation der Fusion von *TMPRSS2* mit *ERG*-Sequenzen in Verbindung mit interstitiellen Deletionen von Sequenzen 5' von *ERG* auszeichnet. Diese als 2 + Edel bezeichnete *ERG*-Modifikation wird durch zwei oder mehr solitäre 3'-*ERG*-Kopien pro Zelle in FISH-Analysen definiert. Ihr Auftre-

ten bei 6,6 % der untersuchten Fälle war mit einer wesentlich ungünstigeren Prognose behaftet als bei Vorliegen nur einer 3'-*ERG*-Kopie (1Edel) pro Zelle (**Abb. 3**) [13].

Es existieren bereits Tests, um Genfusionen in Prostatabiopsien oder Urinproben nachweisen zu können. Inwieweit ihrer Entdeckung prognostische Bedeutung zukommt, muss noch in umfangreichen weiteren Untersuchungen erforscht werden. *jfs* ◀

#### Literatur:

[1] Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM, 2008. Recurrent gene fusion in prostate cancer. *Nature Reviews Cancer* 8:497-511.  
[2] Morris DS, Tomlins SA, Montie JE, Chinnaiyan AM, 2008. The discovery and appli-

cation of gene fusion in prostate cancer. *BJU Int* 102:276-282.

[3] Perner S, Schmidt FH, Hofer MD, et al. 2007. Die *TMPRSS2-ETS*-Genfusion beim Prostatakarzinom. *Urologe* 46:754-760.

[4] Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. 2005. Recurrent fusion of *TMPRSS2* and *ETS* transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 310:644-648.

[5] Mosquera J-M, Perner S, Demichelis F, et al. 2007. Morphological features of *TMPRSS2-ERG* gene fusion prostate cancer. *J Pathol* 212: 91-101.

[6] Rajput AB, Miller MA, De Luca A, et al. 2007. Frequency of the *TMPRSS2:ERG* gene fusion is increased in moderate to poorly differentiated prostate cancers. *J Clin Pathol* 60: 1238-1243.

[7] Tomlins SA, Laxman B, Dhanasekaran SM, et al. (2007). Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic *ETS* gene fusions in prostate cancer. *Nature* 448: 595-599.

[8] Helgeson BE, Tomlins SA, Shah N, et al. 2008. Characterization of *TMPRSS2:ETV5*

and *SLC45A3:ETV5* gene fusion in prostate cancer. *Cancer Res* 68:73-80.

[9] Han B, Mehra R, Dhanasekaran SM, et al. 2008. A fluorescence *in situ* Hybridization screen for E26 transformation-specific aberrations: identification of *DDX5-ETV4* fusion protein in prostate cancer. *Cancer Res* 68:7629-7637.

[10] Perner S, Mosquera J-M, Demichelis F, et al. 2007. *TMPRSS2-ERG* fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *Am J Surg Pathol* 31:882-888.

[11] Nam RK, Sugar L, Wang Z, et al. 2007. Expression of *TMPRSS2:ERG* gene fusion in prostate cancer cells is an important prognostic factor for cancer progression. *Cancer Biol Ther* 6:40-45.

[12] Demichelis F, Fall K, Perner S, et al. 2007. *TMPRSS2:ERG* gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene* 26:4596-4599.

[13] Attard G, Clark J, Ambroisine L, et al. 2008. Duplication of *TMPRSS2* to *ERG* sequences identifies fatal human prostate cancer. *Oncogene* 27:253-263.

## Nachweis des *TMPRSS2:ERG*-Fusionsgens in zirkulierenden Prostatakrebszellen

Fusionsgene entstehen durch Gen-Translozierung in Krebszellen. Sie können als Marker genutzt werden, um Krebszellen bei minimal residuierender Krankheit nachzuweisen. In einer aktuellen Studie wurde geprüft, ob das *TMPRSS2:ERG*-Fusionsgen in zirkulierenden Tumorzellen von Prostatakrebspatienten nachzuweisen ist, und ob es gegebenenfalls geeignet ist, die Tumormetastasierung zu markieren (Mao X, et al. 2008):

Zahlreiche verschiedene Kombinationen von *TMPRSS2*- und *ERG*-Gensequenzen wurden identifiziert. Von diesen kodieren einige für verkürzte *ERG*-Proteine oder ein *TMPRSS2:ERG*-Fusionsprotein. Ferner scheinen unterschiedliche Fusionen unabhängig voneinander in verschiedenen Regionen der Prostata zu entstehen (Clark J, et al. 2007).

Für die Analysen standen 27 Proben von Biopsien aus Prostataektomien und 15 Proben aus dem peripheren Blut von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs (PSA >40 ng/ml) zur Verfügung. In den Biopsieproben und den zirkulierenden Krebszellen sollten *TMPRSS2:ERG*- und *TMPRSS2:ETV1*-Transkripte mit Hil-

fe von Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) aufgespürt werden. Mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) wurde die genomische Trunkation von *ERG* analysiert.

### Nachweis genomischer Trunkation des *ERG*-Gens in zirkulierenden Tumorzellen

Von den Biopsieproben waren 12 (44 %) positiv auf das *TMPRSS2:ERG*-Fusionsgen. In sieben Fällen wurde mehr als eine Form der Fusionsgen-Transkripte nachgewiesen. Das *TMPRSS2:ETV1*-Fusionsgen konnte in keiner der Proben entdeckt werden.

Für Analysen zum Nachweis genomischer Trunkation des *ERG*-Gens (sie entsteht als Ergebnis der *TMPRSS2:ERG*-Fusion) standen isolierte zirkulierende Tumorzellen von zehn der 15 Blutproben zur Verfügung. In sechs der zehn Proben wurde genomische Trunkation von *ERG* entdeckt.

*TMPRSS2-ERG*-Transkripte konnten in keiner der Proben von zirkulierenden Tumorzellen nachgewiesen werden.

**FAZIT:** Der Nachweis genomischer Trunkation beim *ERG*-Gen als Ergebnis der *TMPRSS2-ERG*-Fusion könnte helfen, zirkulierende Krebszellen zu entdecken und das Potenzial der Metastasierung von Prostatakrebs zu kontrollieren.

→ Falls solche Fusionsgene – insbesondere das häufig auftretende *TMPRSS2:ERG* – bei der Progression und der Metastasierung von Prostatakrebs eine Rolle spielen, wären sie wertvolle Marker unter anderem auch zur Therapiestratifizierung. *jfs* ◀

Mao X, Shaw G, James SY, et al. 2008. Detection of *TMPRSS2:ERG* fusion gene in circulating prostate cancer cells. *Asian J Androl* 10: 467-473.

Clark J, Merson S, Jhavar S, et al. 2007. Diversity of *TMPRSS2-ERG* fusion transcripts in the human prostate. *Oncogene* 26:2667-2673.

## Metabolische Risiken unter Androgendeprivation bei Prostatakrebs

Adjuvante Androgendeprivationstherapie (ADT) trägt zur Lebensverlängerung von Prostatakrebs-Patienten bei. Als Komplikationen der Behandlung sind Osteoporose, Sexualstörungen, Gynäkomastie und negative Veränderungen der Körperzusammensetzung seit längerem gut dokumentiert. Weniger erforscht waren bis vor kurzem die metabolischen Deviationen unter einer ADT wie Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und metabolisches Syndrom (Shahani S, et al. 2008):

Publikationen der letzten 20 Jahre mit den Schlüsselwörtern Androgendeprivationstherapie UND Insulinresistenz, Hyperglykämie, Diabetes, Dyslipidämie, metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Krankheit wurden anhand einer MEDLINE-Suche identifiziert und ausgewertet.

### Insulinresistenz und Hyperglykämie

Kurzzeitige ADT führt zu keiner Veränderung des Blutzuckerspiegels. Allerdings entwickelt sich innerhalb weniger Wochen eine Insulinresistenz. Kompensatorisch steigt der Serum-Insulinspiegel an, so dass der eugly-

kämische Zustand zunächst aufrechterhalten werden kann.

Bei einer längerfristigen ADT steigt die Prävalenz eines erhöhten Nüchtern-Blutzuckerspiegels gegenüber Kontrollen deutlich an (Abb.). Er liegt in zahlreichen Fällen oberhalb 126 mg/dl, so dass der Verdacht auf Diabetes mellitus besteht.

### Metabolisches Syndrom

Heute liegen Beweise dafür vor, dass Hypogonadismus ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms ist. In einer Querschnittsstudie hatten mehr als die Hälfte der Patienten unter einer ADT ein metabolisches Syndrom,

während die Inzidenz bei den Kontrollen nur ca. 20 % betrug (Abb.).

### Dyslipidämie

Epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass ein niedriger Testosteronspiegel bei Männern mit einem ungünstigen Lipidprofil assoziiert ist. Das zeigen auch Interventionsstudien, in denen bei hypogonadalen Männern nach Testosteronausgleich eine Verbesserung der Lipdwerte registriert wurde.

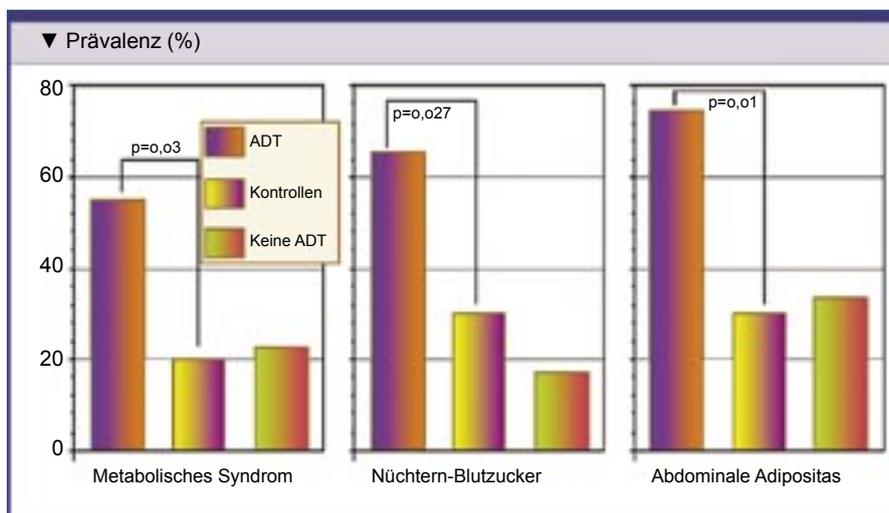
Die Veränderungen der Plasmalipoprotein-Spiegel unter einer ADT unterschieden sich je nach Art der Therapie. Am günstigsten war das Lipidprofil unter einer Kombinationstherapie (GnRH-Analoga mit Androgenrezeptor-Antagonisten).

### Kardiovaskuläre Mortalität

Bei Prostatakrebs-Patienten ist die kardiovaskuläre Mortalität sehr hoch. Sie nimmt hinter der Krebs-spezifischen Mortalität den zweiten Rang ein, oder übertrifft sie neueren Daten zufolge sogar noch. Ferner wurde für Männer unter einer ADT eine 20 % höhere kardiovaskuläre Mortalität ermittelt als bei Prostatakrebs-Patienten ohne ADT. Selbst bei einer nur 6-monatigen ADT, erlitten die Männer vermehrt frühzeitig einen Myokardinfarkt.

**FAZIT:** Metabolische Deviationen unter einer ADT wie Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und metabolisches Syndrom könnten im Zusammenhang mit der erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Prostatakrebs-Patienten stehen.

→ Vor Einleitung einer ADT sollten Nutzen und Risiken für den Patienten auch hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos abgewogen werden. jfs ◀



Prävalenz des metabolischen Syndroms und zwei seiner Komponenten bei Prostatakrebs-Patienten, die sich einer langfristigen Androgendeprivationstherapie (ADT) unterziehen, bei Prostatakrebs-Patienten ohne ADT und gesunden Kontrollen (nach Braga-Basaria M, et al. 2006. J Clin Oncol 24: 3079-3983).

Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. 2008. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 93:2042-2049.

## Senkt Vitamin-K-reiche Kost das Prostatakrebs-Risiko?

Aufgrund seiner Quinonstruktur, wie sie auch als funktionelle Einheit in verschiedenen Chemotherapeutika vorhanden ist, kommt Vitamin K in der Prävention und in der Behandlung von Krebserkrankungen eine Rolle zu. Aktuell wurde die Hypothese überprüft, wonach mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin K der Entwicklung von Prostatakrebs vorbeugen kann (Nimptsch K, et al. 2008):

Die fettlöslichen K-Vitamine sind Kofaktoren bei der Vitamin-K-abhängigen Carboxylierung spezifischer Glutamylreste, die zur Aktivierung bestimmter Proteine beiträgt. In der Nahrung findet sich Vitamin K in zwei Formen:

- Phylloquinone (Vitamin K1) kommen vorwiegend im grünen Blattgemüse vor.
- Menaquinone (Vitamin K2) sind in fermentierten Produkten wie Käse und im Fleisch vorhanden.

Antitumor-Aktivität von Vitamin K (insbesondere von Phylloquinonen) wurde in verschiedenen Krebs-Zelllinien nachgewiesen. Die Wachstumsrate von Prostatakrebs ließ sich mit Menadion, einem synthetischen Vitamin K, sowohl in vitro als auch in vivo reduzieren.

Bei 11 319 männlichen Teilnehmern der Heidelberger Kohorte der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg) wurde der gewohnheitsmäßige Verzehr Vitamin-K-haltiger Nahrungsmittel anhand eines Fragebogens ermittelt. Hieraus ließ sich die Aufnahme an Phylloquinonen sowie die von Menaquinonen gesondert nach Molkerei- und Fleischprodukten errechnen.

**Insbesondere weniger fortgeschrittene Prostatakarzinome bei reichlicher Menaquinon-Zufuhr**

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8,6 Jahren traten 268 Fälle von Prostatakrebs auf – hierunter 113 fortgeschrittene Pro-

statakarzinome. Zwischen der Prostatakrebs-Inzidenz insgesamt und der Gesamtmenaquinon-Aufnahme bestand ein nicht signifikantes umgekehrtes Verhältnis. Dieser Zusammenhang war für fortgeschrittene Prostatakarzinome stärker ausgeprägt (0,37; 95%CI 0,16-0,88). Menaquinone aus Molkereiprodukten hatten eine stärker ausgeprägte inverse Beziehung zu fortgeschrittenen Prostatakarzinomen als Menaquinone aus Fleischprodukten.

Die Aufnahme von Phylloquinonen stand nicht im Zusammenhang mit dem Prostatakrebs-Risiko.

**FAZIT:** Insbesondere das in fermentierten Molkereiprodukten reichlich vorhandene Vitamin K2 ist mit einem verminderten Prostatakrebs-Risiko verbunden.

→ Die deutlich erniedrigte Rate an fortgeschrittenen Prostatakarzinomen bei reichlicher Zufuhr von Vitamin K deutet weniger auf eine Rolle der Menaquinone bei der Entstehung von Tumoren als vielmehr auf eine Rolle bei deren Progression hin. *jfs* ◀

**Nimptsch K, Rohrmann S, Linseisen J, 2008.** Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr* 87:985-992.



## Entdeckung testikulärer Resttumoren bei Männern mit adrenogenitalem Syndrom

Erwachsene männliche Patienten mit adrenogenitalem Syndrom (AGS) weisen auch bei adäquater Steroidsubstitution häufig testikuläre adrenale Resttumoren (TART) auf. Diese Resttumoren werden als Ursache für die eingeschränkte Fruchtbarkeit dieser Männer angesehen. Zur Entdeckung von TART sind Ultraschall und Magnetresonanztomographie (MRT) der Palpation eindeutig überlegen. Eine Differenzialdiagnostik erfordert allerdings eine histologische Biopsie (Knape P, et al. 2008):

Der 21-Hydroxylasedefekt kommt – abhängig von der Restaktivität des Enzyms – als AGS mit oder ohne

Salzverlust vor und bewirkt eine fehlende oder unzureichende Synthese von Kortisol. Durch negative Rück-

koppelungsmechanismen wird die ACTH-Ausschüttung gesteigert. Es resultiert ein Androgenexzess.

Der adrenale Hyperandrogenismus tritt bei erwachsenen Männern – im Gegensatz zu Frauen – klinisch nicht in Erscheinung. AGS-Patienten entziehen sich deshalb im Erwachsenenalter häufig den Nachsorge-Untersuchungen, so die Autoren. Dies fiel früher auch nicht weiter auf, da die Steroid-Substitution meist nach Abschluss des Längenwachstums und der Pubertät beendet wurde. Mit Fortführung einer individuell angepassten Therapie lassen sich jedoch Langzeit-Komplikationen vermindern und die Fertilität erhalten.

### Regelmäßiger Ultraschall hilft Infertilität vorzubeugen

Obwohl nur wenige Studien zur Fertilität der erwachsenen AGS-Patienten vorliegen, scheint die Fruchtbarkeit zum Teil stark eingeschränkt zu sein und mit den TART im Hoden zu korrelieren. Selbst bei optimaler ACTH-Supprimierung wurden verminderte Spiegel von Testosteron und erhöhte Gonadotropin-Werte beschrieben – ein Hinweis auf einen Funktionsverlust der Leydig-Zellen.

Als Pathomechanismen werden eine parakrine Schädigung der Zellen durch Androgenüberschuss und eine mechanische Obstruktion der Tubuli seminiferi durch die TART oder die Suppression der Gonadotropine durch den Androgenexzess (adrenal oder aus den TART) diskutiert.

Je nach Empfindlichkeit der Untersuchungsmethode schwanken die

Angaben zur Prävalenz von TART in weiten Grenzen – von 5 % bei der Palpation bis 94 % bei bildgebenden Verfahren, da hierbei vermehrt nicht-palpable testikuläre Veränderungen erfasst werden.

Das bestätigt auch eine Studie aus München mit 22 AGS-Patienten, die alle ein pathologisches Spermogramm aufweisen: In 14 Fällen wurde mittels Sonographie oder dem MRT zumindest ein TART entdeckt – allesamt nicht palpabel. Auch von den gut eingestellten Patienten wiesen immerhin zehn diese Resttumoren auf, wie einem Poster (Reisch N, et al. 2008) beim diesjährigen Internistenkongress zu entnehmen war.

Bei Kinderwunsch-Patienten mit diesen „therapierefraktären“ Tumoren kann anstelle einer kompletten Orchiectomie eine Testis-schonende Chirurgie durchgeführt werden. Dadurch sind die Herde vollständig zu entfernen, es treten auch keine Rezidivtu-

moren auf. Allerdings ist es nach bisherigem Wissenstand nicht möglich, die Fruchtbarkeit wieder herzustellen, wenn der Patient bereits infertil geworden ist. Regelmäßige bildgebende Kontrollen dienen bei AGS-Patienten nach der Pubertät somit auch dem Schutz der Fruchtbarkeit.

**FAZIT:** Bei der Entdeckung testikulärer Resttumoren bei Männern mit adrenogenitalem Syndrom sind bildgebende Verfahren der Palpation eindeutig überlegen. *Le ◀*

**Knape P, Reisch N, Dörr H-G, et al. 2008:** Behandlung des klassischen adrenogenitalen Syndroms mit 21-Hydroxylase-Defekt bei erwachsenen Männern. Dtsch Med Wochenschr 133:1025-1029.

**Reisch N, Flade L, Reinicke M, Beuschlein F. 2008.** Eingeschränkte Fertilität und hohe Prävalenz von testikulären adrenalen Resttumoren (TART) bei männlichen AGS-Patienten. Poster PS126 beim 114. Kongress der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden.

## Spielen endogene Sexualhormone eine Rolle bei der Entstehung von Prostatakrebs?



Prof. Abraham Morgentaler, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Seit mehr als einem halben Jahrhundert ist bekannt, dass Entwicklung und Wachstum der Prostata durch Androgene stimuliert werden und sich Prostatakarzinome unter Androgendeprivation zurückbilden. Ferner war berichtet worden, dass die Gabe von Testosteron das Wachstum von Prostatakrebs anregt. Damit war zugleich die „Hormon-Hypothese“ in die Welt gesetzt, bei der Androgene eine wesentliche Rolle in der Pathogenese sowohl der benignen Prostatahyperplasie (BPH) als auch von Prostatakrebs spielen. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wurde die Beweislage aus klinischen Prüfungen und epidemiologischen Studien hinsichtlich einer Verbindung zwischen Testosteron und Prostatakrebs-Risiko dargestellt (Imamoto T, et al. 2008):

### Ist die „Hormon-Hypothese“ haltbar?

Nach Morgentaler (2006) besteht weder aus historischer noch aus gegenwärtiger Perspektive eine wissenschaftliche Grundlage für die Annahme, höhe-

re Testosteronspiegel könnten zu verstärktem Wachstum von Prostatakarzinomen führen. Dieser vermeintliche Effekt – so eine Reevaluierung der damals publizierten Daten durch Morgentaler (2006) – beruhte auf der Befundung an einem einzelnen Patienten.

Mehrere spätere Untersucher fanden hingegen keine Progression von Prostatakrebs bei einer Zufuhr von Testosteron. Erklärbar wird dieses Phänomen durch einen Sättigungseffekt, was besagt, dass es eine obere Grenze für die Serum-Testosteronkonzentration gibt, über die hinaus keine weiteren Androgeneffekte in der Prostata bewirkt werden.

### Epidemiologische Daten

Epidemiologische Studien, aus denen ein Zusammenhang zwischen einem hohen Serum-Testosteronspiegel und einem erhöhten Prostatakrebs-Risiko hergeleitet werden könnte, sind ausgesprochene „Mangelware“:

Epidemiologische Studien lassen aber einen eindeutigen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Serum-Testosteronspiegel und einer schwerer verlaufenden Krebserkrankung erkennen. In den letzten Jahren erschienen zahlreiche Publikationen,

in denen ein niedriger Testosteronspiegel mit einem hochgradigen Prostatakarzinom, einem aggressiven Tumorstadium, einem fortgeschrittenen pathologischen Stadium und einem kürzeren Überleben in Verbindung gebracht worden ist.

### Klinische Studien

Einige prospektive Studien zum Risiko für Prostatakrebs in Abhängigkeit vom Serum-Testosteronspiegel wurden mit zumeist sehr begrenzter Teilnehmerzahl durchgeführt. Die Ergebnisse waren uneinheitlich. In einigen Untersuchungen wurde ein mäßig positiver und in einigen ein mäßig ne-

gativer Zusammenhang ermittelt. In keiner Studie ergab sich aber eine signifikante Korrelation zwischen zirkulierendem Testosteron und dem Prostatakrebs-Risiko.

Morgentaler und Rhoden (2006) ermittelten eine erhöhte Prävalenz von Prostatakrebs bei hypogonadalen Männern mit einem PSA-Wert 40 ng/ml. Unter ihren 345 aufeinander folgenden Patienten, die sich vor Einleiten einer Testosteron-Substitutionstherapie digital rektal untersuchen ließen und sich einer Prostatabiopsie unterzogen, fanden sie bei 15,1 % der Männer ein Prostatakarzinom. Positive Biopsiebefunde hatten 21 % der Patienten mit einem Serum-

Testosteronspiegel  $\leq 2,5$  ng/ml und 12 % der Patienten mit einem Serum-Testosteronspiegel  $> 2,5$  ng/ml.

**FAZIT:** Für die traditionelle Ansicht, höhere Testosteronspiegel stellten einen Risikofaktor für Prostatakrebs dar, gibt es so gut wie keine stichhaltigen Indizien. *jfs* ◀

**Imamoto T, Suzuki H, Yano M, et al. 2008.** The role of testosterone in the pathogenesis of prostate cancer. *Int J Urol* 15:272-480.

**Morgentaler A, 2006.** Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 50:935-939.

**Morgentaler A, Rhoden EL, 2006.** Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4,0 ng/ml or less. *Urology* 68:1263-1267.

## Verbindung zwischen kolorektalem Krebs und urologischen Krebsarten?

Verschiedentlich ist über eine Verbindung zwischen urologischen Krebsarten und hereditärem, nicht-polypösen kolorektalen Krebs berichtet worden. Aktuell sollen die Risiken für kolorektalen Krebs nach zuerst erlittenem urologischen Krebs und umgekehrt bei Patienten ohne bekanntes genetisches Syndrom bestimmt werden (Calderwood AH, et al. 2008):

Mit Hilfe der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank der USA ließen sich Patienten mit einem urologischen Krebs und solche, die nachfolgend noch an kolorektalem Krebs erkrankt waren, identifizieren. Es wurden standardisierte Inzidenzverhältnisse (SIR) der beobachteten und der erwarteten Fälle für die unterschiedlichen urologischen Krebsarten errechnet. Die gleiche Analyse wurde auch in umgekehrter Richtung durchgeführt.

### Risiko für urologischen Krebs nach kolorektalem Krebs

Aus den Datenbanken wurden insgesamt 357 597 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom identifiziert:

Kolon 251 946 und Rektum 105 651. Es handelte sich mehrheitlich um Männer mit weißer Hautfarbe.

Für Patienten mit kolorektalem Krebs war das Risiko für einen nachfolgenden urologischen Krebs allgemein erhöht (SIR 1,24). Insbesondere hoch waren die Risiken für sekundären Krebs des Nierenbeckens und der Ureteren bei Patienten zwischen 50 und 60 Jahren sowie bei Patienten mit multiplen primären kolorektalen Karzinomen.

### Risiko für kolorektalen Krebs nach urologischem Krebs

Aus den Datenbanken wurden insgesamt 186 972 Patienten mit einem urologischen Krebs identifiziert: Nierenparenchym 52 449, Nierenbecken

6 403, Harnleiter 3 744 und Harnblase 124 376. Es handelte sich mehrheitlich um Männer mit weißer Hautfarbe. Das Risiko für kolorektalen Krebs war für Patienten, die zuvor bereits an Harnleiterkrebs oder Nierenbeckenkrebs erkrankt waren, signifikant erhöht (SIR 1,80 bzw. 1,44). Am größten waren beide Risiken, wenn die Diagnose der urologischen Krebserkrankung schon vor dem 60. Lebensjahr gestellt worden war. Für Patienten mit Krebs des Nierenparenchyms oder der Harnblase war das Risiko für kolorektalen Krebs nur minimal erhöht.

**FAZIT:** Bei Patienten mit behandeltem Karzinom des Nierenbeckens oder der Urethra ist das Risiko für nachfolgenden kolorektalen Krebs signifikant erhöht – und umgekehrt.

→ Erklärungen für die bidirektionelle Assoziation zwischen urologischen Krebsarten und kolorektalem Krebs suchen die Autoren insbesondere bei genetischen Faktoren, die für Krebserkrankungen des Enddarms und des Harntraktes gleichermaßen prädestinieren. *jfs* ◀

**Calderwood AH, Huo D, Rubin DT, 2008.** Association between colorectal cancer and urologic cancers. *Arch Intern Med* 168:1003-1009.

# Hat die tägliche Einnahme eines PDE5-Hemmers bei ED therapeutische Vorteile gegenüber der Anwendung bei Bedarf?

Etwa im Sinne einer Art „Training für den Penis“ wurde hypothetisiert, dass die tägliche Einnahme eines Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmers in der Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) über die Anwendungsdauer hinausgehende Vorteile brächte. Diese Hypothese wurde in zwei großen Studien, RESTORE und REINVENT, bei unterschiedlichem Patientengut mit Vardenafil (Levitra®) überprüft (Zumbé J, et al. 2008; Montorsi F, et al. 2008):

In RESTORE wurde bei Männern mit leichter bis mäßiger ED anhand der Erectile Function Domain of the International Index of Erectile Function (IIEF-EF) ge-

gen im IIEF-EF-Score vom Studienbeginn bis zum Ende der Auswaschphase registriert (Abb. 2).

In der Auswaschphase unterschieden sich die Bewertungen zu den Fragen 2 (Penetration), 3 (Aufrechterhalten) und 5 (Erfolg) des Sexual Encounter Profile zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant.

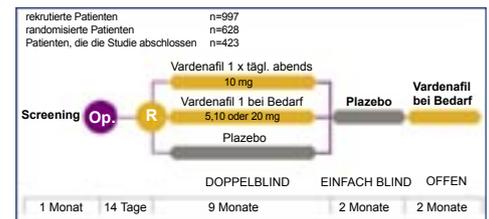
**FAZIT:** Bei ED-Patienten, die auf die Behandlung mit einem PDE5-Hemmer ansprechen, bewirkt die tägliche Einnahme des Medikaments offenbar keine anhaltende Besserung der erektilen Funktion, die über die bei bedarfsorientierter Anwendung hinausgeht.

In der REINVENT-Studie wurde der Einuss von Vardenafil 1 x täglich am Abend gegenüber Bedarfstherapie auf die Wiederherstellung der erektilen Funktion bei Männern nach beidseitig nervschonender radikaler Prostatektomie untersucht (Abb. 3).

## Effektive Behandlung der ED nach radikaler Prostatektomie mit PDE5-Hemmer bei Bedarf

Am Ende der Wash-out-Phase konnte sowohl bei den einmal allabendlich mit Vardenafil behandelten Männern als auch bei denen, die Vardenafil bei Bedarf eingenommen hatten, keine nachhaltige Besserung der erektilen Funktion festgestellt werden (Abb. 4a).

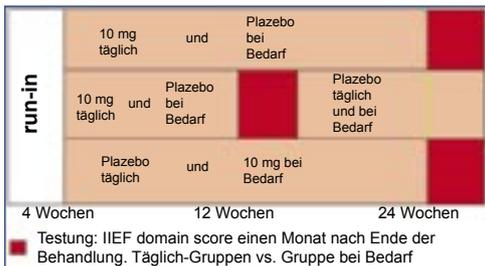
Im Vergleich zu Plazebo bewirkte die Gabe von Vardenafil bei Bedarf über die gesamte Behandlungsdauer aber eine si-



**Abb. 3:** REINVENT: Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie im Double-Dummy-Design. R = Randomisierung

gnifikante Verbesserung der erektilen Funktion (Abb. 4b).

In der zweimonatigen, einfachblinden Auswaschphase gab es insgesamt keine signifikanten Unterschiede im Anteil der Patienten mit einem IIEF-EF Score

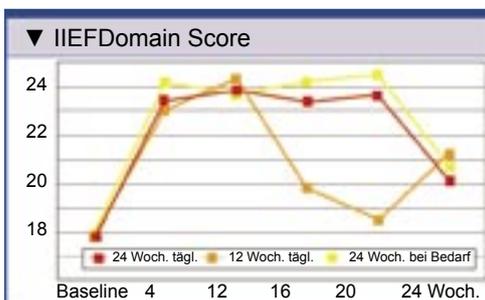


**Abb. 1:** RESTORE: Randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, multizentrische Parallelgruppenstudie.

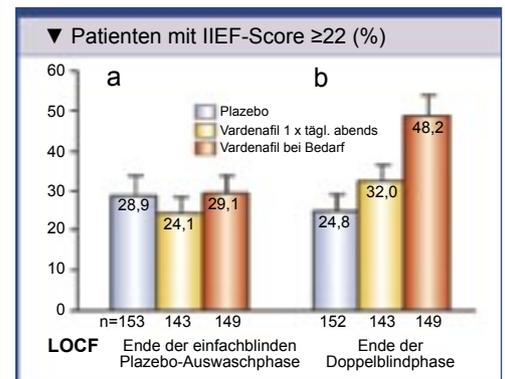
prüft, ob nach 12- und 24-wöchiger Einnahme von 10 mg Vardenafil einmal pro Tag gegenüber der Anwendung nach Bedarf eine anhaltende Wirksamkeit besteht (Abb. 1).

## Keine Vorteile bei täglicher Einnahme gegenüber Anwendung bei Bedarf

Zwischen den Gruppen wurden keine signifikant unterschiedlichen Veränderun-



**Abb. 2:** Primärer Endpunkt RESTORE: „1 x täglich“-Gruppen jeweils im Monat nach Absetzen einer 12- bzw. 24-wöchigen allabendlichen 1x-Gabe von 10 mg Vardenafil (nach Zumbé J, et al., 2008).



**Abb. 4:** Primärer **a** und sekundärer **b** Endpunkt der REINVENT-Studie:  
**a** Prozent der Patienten mit einem IIEF-EF Score  $\geq 22$  am Ende der Wash-out-Phase.  
**b** Prozent der Patienten mit einem IIEF-EF Score  $\geq 22$  am Ende der Doppelblindphase. (nach Montorsi F, et al. 2008).

$\geq 17$  oder  $\geq 26$  sowie in der Erfolgsrate pro Patient im Sexual Encounter Profile 3 (SEP 3) zwischen den drei Gruppen.

**FAZIT:** Durch die Ergebnisse wird das Konzept des Erhalts der erektilen Funktion bei Patienten nach nervschonender Prostatektomie durch frühe Intervention mit kontinuierlicher abendlicher Gabe eines PDE5-Inhibitors nicht gestützt. jfs ◀

Zumbé J, Porst H, Sommer F, et al. 2008. Comparable efficacy of once-daily versus on-demand vardenafil in men with mild-to-moderate erectile dysfunction: findings of the RESTORE study. Eur Urol doi:10.1016/j.eururo.2008.03.056

Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. 2008. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol 54:924-931.

## Besserung einer erektilen Dysfunktion bei Typ-2-Diabetikern durch Reduktion des kardiovaskulären Risikos?

Diabetiker haben ein gegenüber Nicht-Diabetikern mehrfach erhöhtes Risiko für erektile Dysfunktion, verbunden mit vermehrten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten. Hierzu zählen erhöhte Werte für HbA<sub>1c</sub>, den Blutdruck und das Gesamtcholesterin. Bei einer Normalisierung dieser Werte durch verhaltenstherapeutische Maßnahmen und medikamentöse Behandlung sollte sich auch eine ED bessern (Khatana SAM, et al. 2008):

Der Teilnehmerkreis der Studie umfasste 41 Männer älter als 18 Jahre mit einem Diabetes mellitus Typ II und einem HbA<sub>1c</sub> von 7 bis 9 % seit mindestens sechs Monaten. Im ersten Monat nahmen die Männer wöchentlich an einer Gruppensitzung teil, in der ihnen Verhaltensmaßnahmen bezüglich Ernährung, körperlicher Aktivitäten, des Umgangs mit ihrer Krankheit, Rauchentwöhnung und Vermeidung von Komorbiditäten beigebracht wurden. Das Follow-up erfolgte nach weiteren drei Monaten.

Als Ziele der Intervention wurden Höchstwerte für HbA<sub>1c</sub>: 7,0 %, Blutdruck: 130/80 mmHg und Gesamtcholesterin: 160 mg/dl festgelegt.

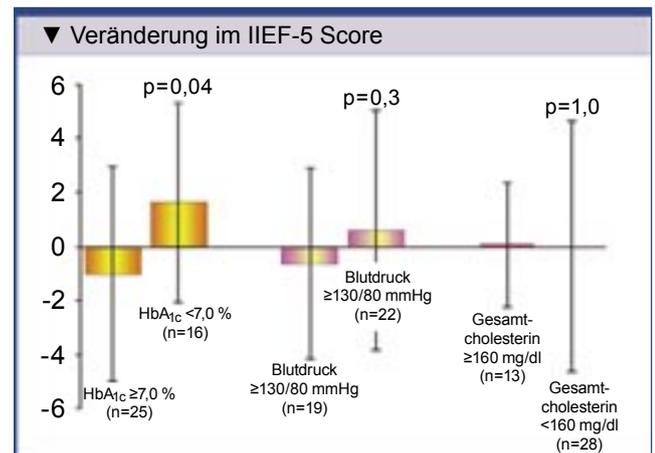
Die Bewertung der ED erfolgte anhand der 5-Punkte-Version des Interna-

tional Index of Erectile Function (IIEF-5) zu Beginn der Studie und nach viermonatigem Follow-up.

### Besserung der erektilen Funktion durch verbesserte Blutdruck- und Blutzuckerkontrolle

Von den 41 Teilnehmern erreichten 16 das angestrebte Ziel für HbA<sub>1c</sub>, 22 das für den Blutdruck und 28 das für Gesamtcholesterin. Nur bei ersteren wurde bei univariater linearer Regression eine signifikante Verbesserung des IIEF-5 Score registriert (Abb.).

Nach Korrekturen für Alter und den Gebrauch von PDE5-Hemmern waren der systolische und diastolische Blutdruck sowie HbA<sub>1c</sub> signifikante Prädiktoren für die Veränderung im IIEF-5 Score.



Veränderung des IIEF-5 Score gesondert nach Erreichen oder Nicht-Erreichen der Ziele für HbA<sub>1c</sub>, Blutdruck und Gesamtcholesterin (nach Khatana SAM, et al. 2008).

Männer, die sowohl das Ziel für HbA<sub>1c</sub> als auch das für den Blutdruck erreichten, wiesen die höchste Verbesserung im IIEF-5 Score auf.

**FAZIT:** Bei Diabetikern kann sich eine ED durch verbesserte Blutdruck- und Blutzuckerkontrolle bessern.

→ Aus tierexperimentellen Arbeiten ist bekannt, dass die Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion bei Hyperglykämie verringert ist. Bei Hypertonie kommt es auf längere Frist zu vaskulären Schäden. jfs ◀

**Khatana SAM, Taveira TH, Miner MM, et al. 2008.** Does cardiovascular risk reduction alleviate erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus? Int J Impot Res doi:10.1038/ijir.2008.36.

## Ist Detrusorhyperaktivität bei BPH-Patienten obstruktionsverursacht?

Die Beziehung zwischen Detrusorüberaktivität und klinischen wie auch urodynamischen Parametern bei Männern mit höchstwahrscheinlich auf eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) zurückzuführenden Symptomen sollte geklärt werden (Oelke M, et al. 2008):

Männer mit BPH können eine benigne Prostatavergrößerung, eine Blasen- auslassobstruktion, Symptome des unteren Harntraktes (LUTS) oder eine Kombination dieser Komponenten haben (Madersbacher S, et al. 2004). Die Schwere der Symptomatik nimmt mit dem Alter zu.

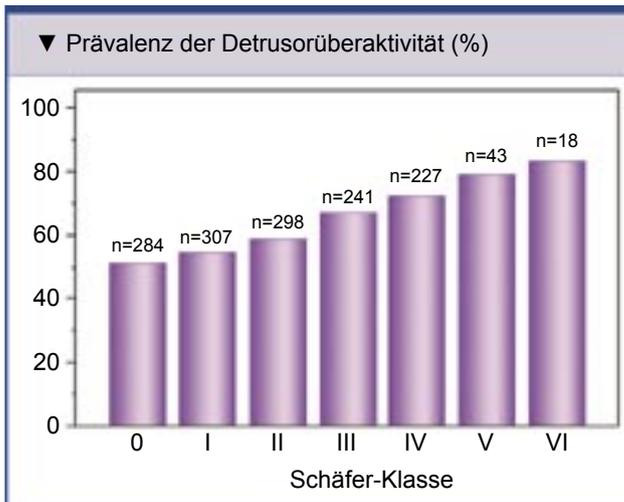
Kontrovers ist indes, ob Detrusorüberaktivität nur vom Alter abhängig ist, oder auch unabhängig mit einer Blasen- auslassobstruktion oder einer Prostatavergrößerung im Zusammenhang steht.

Teilnehmer der Studie waren alle Patienten mit klinischer BPH, die zwischen April

1993 und November 2003 die urologische Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover konsultierten, und bei denen urodynamische Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Bestimmung des Grades der Blasen- auslassobstruktion erfolgte anhand des Schäfer-Algorithmus.

### Alter und Blasen- auslassobstruktion mit Detrusorhyperaktivität assoziiert

Insgesamt wurden 1 418 Männer (mittleres Alter 63 Jahre) untersucht. Bei 864 (60,9 %) dieser Männer wurde mittels Füllungszystoskopie Detrusorhyperaktivität festgestellt. Die Prävalenz der De-



Prävalenz der Detrusorüberaktivität in Abhängigkeit zum Grad der Blasenaußlassobstruktion (nach Oelke M, et al. 2008).

trusorüberaktivität nahm mit dem Grad der Blasenaußlassobstruktion kontinuierlich zu (Abb.).

Multivariate Analysen zeigten, dass einzig das Alter des Patienten und die Blasenaußlassobstruktion bei der Füllungszystometrie jeweils unabhängig mit der Detrusorhyperaktivität im Zusammenhang standen. Ab wel-

chem Füllungsgrad und mit welcher Amplitude sich Detrusorhyperaktivität bemerkbar machten, hing vom Grad der Blasenaußlassobstruktion ab. Das Prostatavolumen und weitere Patienten-bezogene Merkmale waren nicht unabhängig mit Detrusorhyperaktivität verbunden.

**FAZIT:** Bei Patienten mit klinischer BPH steht Detrusorhyperaktivität bei der Füllungszystometrie unabhängig mit dem Alter und der Blasenaußlassobstruktion im Zusammenhang.

→ Für das Verständnis von Speichersymptomen und Detrusorhyperaktivität wird das Hauptaugenmerk heute auf die Blase selbst gelegt, obwohl die Blasenaußlassobstruktion bei BPH-Patienten auf die Obstruktion der prostatatischen Urethra durch die Prostatavergrößerung zurückzuführen ist. Die Blasenaußlassobstruktion führt in der Blasenwand zu strukturellen (Verdickung, erhöhter Kollagengehalt, Hypertrophie von Neuronen, Erhöhung der Zahl und Veränderung von Adrenozeptoren) und funktionellen (Ischämie, teilweise Denervierung, Überemp-

findlichkeit von Muskarinrezeptoren gegenüber Acetylcholin, Ungleichgewicht der Neurotransmitter, veränderte elektrische Eigenschaften der glatten Detrusor-Muskelzellen, Reorganisation des spinalen Mikturationsre-exes) Veränderungen. Die spontane Depolarisation der Detrusorzellen, durch die unwillentlich synchrone Kontraktionen der Muskelzellen entstehen, wird – wie mikroskopische Untersuchungen erkennen ließen – vermutlich durch anormale Zell-zu-Zell-Verbindungen bewirkt. Nach chirurgischer Behebung der Blasenaußlassobstruktion verringert sich bei abnehmender Wanddicke der Blase die Wahrscheinlichkeit von Detrusorhyperaktivität. *jfs* ◀

**Oelke M, Baard J, Wijkstra H, et al. 2008.** Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 54:419-426.

**Madersbacher S, Alvizatos G, Nordling J, et al. 2004.** EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 46:547-554.

## Testosteronausgleich bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus und Symptomen des unteren Harntraktes

Symptome des unteren Harntraktes (LUTS) treten bei Männern zumeist in einem Alter auf, in dem der Testosteronspiegel vielfach auf ein hypogonadales Niveau absinkt. In einer Pilotstudie wurde untersucht, ob sich bei Männern mit LUTS und einem Testosteronspiegel unterhalb des Normbereichs unter Testosteronausgleich eine Besserung ihrer Beschwerden einstellt (Kalinchenko S, et al. 2008):

**E**s wurden 30 Männer (41 bis 65 Jahre) mit LUTS und Symptomen eines Testosteronmangels (Testosteronspiegel <10,8 nmol/l) rekrutiert. Bei 70 % der Teilnehmer waren die LUTS zuvor weitgehend erfolglos medikamentös behandelt worden.

Zehn Männer erhielten 26 Wochen lang Testogel® (50 mg/die). Die restlichen 20 Männer wurden über den gleichen Zeitraum mit 1 000 mg Testosteronundecanoat i.m. (TU, Nebido®) behandelt. Die Auswirkung der Behandlungen auf LUTS wurde an-

hand des International Prostate Symptoms Score (IPSS) bewertet. Ferner wurden anhand der Aging Males Symptoms (AMS) Scale Veränderungen der Testosteronmangel-Symptomatik registriert und anhand der 5-Punkte-Version des International Index of Erectile Function (IIEF-5) Effekte auf die erektile Funktion ermittelt.

### Besserung der LUTS durch Testosteronausgleich

In beiden Behandlungsgruppen stiegen die Testosteronspiegel auf Werte innerhalb des Normbereichs – mit TU etwas mehr als mit Testosterongel.

Unter der Testosteronsubstitution besserten sich die LUTS in beiden Behandlungsgruppen signifikant. Der IPSS Score sank bei den mit Testo-

steron-Gel behandelten Männern im Mittel von 11,0 auf 4,0 ( $p < 0,00001$ ). Die Punktwertungen für irritative und obstruktive Symptome sanken von jeweils 5,5 auf 2,0 bzw. 1,0. In der TU-Gruppe fiel der IPSS von 12 auf 6,5 ( $p = 0,004$ ) – für irritative Symptome von 7,5 auf 3,5 und für obstruktive Symptome von 4,5 auf 3,5.

Verbesserungen des AMS Score fielen in beiden Gruppen mit 16 Punkten gleich stark aus. Innerhalb von 26 Wochen stieg der IIEF-5 Score

unter der Behandlung mit Testogel<sup>®</sup> von durchschnittlich 14,5 auf 22,5 ( $p < 0,016$ ). In der TU-Gruppe wurde eine Verbesserung von 12 auf 19,5 registriert ( $p = 0,004$ ).

**FAZIT:** Bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus und LUTS besserten sich die Symptome unter einer Testosteron-Substitutionstherapie.

→ Die Ergebnisse implizieren, dass LUTS auch als Komponente des Testosteronmangel-Syndroms bei Late-

onset-Hypogonadismus zu betrachten ist. Allerdings liegen über pathophysiologische Einflüsse des Testosteronmangels auf den unteren Harntrakt bislang keine gesicherten Erkenntnisse vor.

*jfs* ◀

**Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN, et al. 2008.** Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male* 11:57-61.

## Suszeptibilitätsgen für androgenetische Alopezie auf Chromosom 3q26?

Androgenetische Alopezie gilt als die häufigste Form des Verlustes an Haupthaar – bei Männern und bei Frauen. Die genetische Disposition für dieses Merkmal ließ sich bislang nur mit dem Androgenrezeptor (AR)-Gen auf dem X-Chromosom in Verbindung bringen. Doch das häufig beobachtete familiäre Auftreten von frühzeitigem Haarausfall in der männlichen Linie legt nahe, dass auch autosomale Chromosomen an der Entwicklung einer androgenetischen Alopezie beteiligt sind. Das zu klären unternahm eine Arbeitsgruppe aus Bonn, Düsseldorf, Köln und München genomweite Kopplungsstudien und eine Feinkartierung „verdächtiger“ autosomaler Regionen (Hillmer AM, et al. 2008):

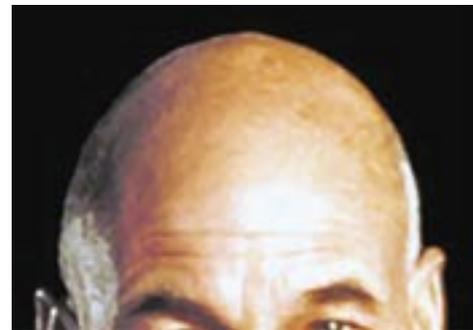
Es wurden genomweite Kopplungsanalysen mit dem Erbmaterial (aus Leukozyten) von 95 Familien durchgeführt. In allen Familien waren jeweils mindestens zwei Söhne von frühzeitigem Haarausfall betroffen. Darüber hinaus wurden unter Einbeziehung weiterer 125 Familien auch Feinkartierungen von vier autosomalen Regionen mit den höchsten Kopplungsscores angefertigt.

### Erbanlagen für Haarwachstum und Haarausfall möglicherweise in 14 chromosomalen Regionen

Insgesamt wurden mit den genomweiten Kopplungsanalysen 14 Regionen (13 autosomal und eine X-chromosomal) identifiziert, in denen sich möglicherweise Erbanlagen für Haar-

wachstum und Haarausfall befinden. Anhand des nicht-parametrischen Kopplungs-Score ergaben sich vier besonders „verdächtige“ autosomale Regionen auf den Chromosomen 3, 11, 18 und 19. Bei Feinkartierungsanalysen dieser Regionen kristallisierte sich der Locus 3q26 als „heißer“ Kandidat für eine Verbindung zur Biologie des Haupthaars heraus. Bislang war keines der in diesem Abschnitt enthaltenen 34 Erbmerkmale mit Alopezie in Verbindung gebracht worden.

**FAZIT:** Von 13 identifizierten autosomalen Regionen, in denen sich möglicherweise Erbanlagen für Haarwachstum und Haarausfall befinden, erwies sich 3q26 als viel versprechendster Kandidat.



→ Das AR-Gen auf dem X-Chromosom ist das einzige bekannte Suszeptibilitätsgen für androgenetische Alopezie. Das führte zu der weithin gehegten Auffassung, dass frühzeitige Glatzenbildung im Wesentlichen nur über die Mutter vererbt wird.

Die Suche nach Suszeptibilitätsgenen für androgenetische Alopezie kann sich auch in anderer Hinsicht als nützlich erweisen. Es ist seit längerem bekannt, dass Haarverlust häufig mit einem erhöhten Risiko für eine Reihe von Krankheiten bzw. Risikofaktoren für diese Krankheiten einhergeht. Es werden Verbindungen zu koronaren Herzkrankheiten, Hypertonie, Insulinresistenz, benigner Prostatahyperplasie und Prostatakrebs (allerdings kontrovers) diskutiert.

*jfs* ◀

**Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S, et al. 2008.** Genome-wide scan and fine mapping linkage study of androgenic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet* 82:737-743.

# Minimalinvasive Therapie der Belastungsinkontinenz bei Männern mit titanisierten Polypropylenschlingen (TiLOOP® Male-Sling)

Jörg Neymeyer, Waleed Abdul-Wahab Al-Ansari, Sandra Kassin, Thomas Wülfing und Manfred Beer

## Die Problemstellung ...

... für vorliegende prospektive Studie resultiert insbesondere aus der Zunahme von Prostatektomien mit nachfolgender Inkontinenz. Ursächlich hierfür sind zum einen die demographischen Veränderungen in der deutschen Bevölkerung und zum anderen die Ausweitung medizinischer Leistungen [1].

Für Männer stehen eine Vielzahl minimalinvasiver Inkontinenztherapien zur Verfügung, die sich nicht nur durch differente Konzepte sondern auch in ihren Indikationen und der Patientenakzeptanz unterscheiden [2, 3]. Verschiedene verfügbare alloplastische Implantate und Bestecke sind jedoch noch nicht so ausgereift, beziehungsweise ihre praktische Anwendung ist noch nicht ausreichend

erprobt, um den erdachten Konzepten adäquat zu entsprechen. Daher ist die Perfektionierung minimalinvasiver Behandlungsmethoden belastungsinkontinenter Männer dringlicher denn je geboten.

## Die prospektive randomisierte Studie (Male-Sling sive Männerband) ...

... zur minimalinvasiven Behandlung von Belastungsinkontinenz bei Männern mittels konfektionierter titanisierter Polypropylen-Netz-Schlingen (TiLOOP® Male-Sling, 65 g/m<sup>2</sup>, strong; Exklusiv-Vetrieb: pfm · Produkte für die Medizin AG, Köln) diene der Etablierung der Operationstechnik. Zudem wurden Kombinationen mit einem stringierenden Depot oder einer Ballon-Kompression durchgeführt.

Operatives Konzept unserer Studie war die transobturatorische „inside-out“-Implantation titanisierter Männerbänder zwecks Urethraanhebung und Korrektur des Blasen-Urethra-Winkels ohne postoperative Nachjustierung. Zusätzlich zur Male-Sling kann optional die Steigerung des urethralen Widerstandes durch Setzen raumfordernder Depots (etwa 2 ml) beidseits am Urethraabgang unterhalb des Blasenbodens angestrebt werden. Bei hochgradigen Inkontinenz sollte die Schlinge a priori mit einer Ballonkompression kombiniert werden [4].

Zur Implantation der konfektionierten titanisierten Netzimplantate wurden wiederverwendbare helikale Nadeln benutzt. Vicrylfäden (Stärke Null) dienen zum Durchzug der Schlingen und resorbierbare Clips zur



**Abb. 1:** Minimalinvasive Implantation einer titanisierten Polypropylen TiLOOP®-Male-Sling und eines ProACT™-Ballonsystems. Positionierungsübersicht zu Beginn der Einsetzung.



**Abb. 2:** Transobturatorische Einlage der rechten Seite einer titanisierten Polypropylen TiLOOP®-Male-Sling in „inside-out“-Fadenvorlagetechnik. Zug des gedoppelten Vicrylfadens durch den präparierten Kanal von innen nach außen.

Arretierung der positionierten Male-Sling. ProAct™-Ballon-Sets wurden in Kombination mit der Male-Sling bei hochgradigen Inkontinenzen benutzt (**Abb. 1**).

### Zur inside-out-Implantation der Male-Sling ...

... wurde die Fadenvorlage-Technik als schonendes und einfaches Vorgehen festgelegt (**Abb. 2**): Hierzu wird die Urethra mit einem etwa 2 cm langen Längsschnitt subscrotal freigelegt und bis zum Ramus ossis pubis inferior stumpf freipräpariert. Rechts und links werden die helikalen Nadeln jeweils fast parallel zum Knochen geleitet, die Membrana obturatoria durchstoßen und an der Haut ausgeführt. Vicrylfäden, mit denen die Male-Sling durch den so gebildeten Kanal zu ziehen ist, werden beiderseits jeweils am Auge an der Spitze der helikalen Nadel angeschlungen und gedoppelt wieder zurück zum medianen Einschnitt gezogen. Diese Fäden werden dort wieder gelöst und die lateralen Enden der Male-Sling mit Überwurfschlaufen aufgenommen. Das rechte und das linke Ende der Männerschlinge wird mit den angeschlungenen Vicrylfäden von medial nach rechts beziehungsweise nach links „inside-out“ durch die Kanäle, durch die jeweiligen Membranae obturatoriae und bis zur Haut gezogen.

Nachdem die Unversehrtheit der Blase zystoskopisch überprüft wurde, wird das an der Harnröhre anliegende Netz nach exakter Positionierung mit zwei Nähten distal an der Urethra und proximal am Blasenansatz fixiert. Anschließend erfolgt das Spannen des Netzes, wobei zuvor mittels eines Hustentests Druck auf die gefüllte Blase ausgeübt wurde. Die Netzenden werden mit resorbierbaren Clips an der Fascia obturatoria befestigt und oberhalb dieser Clips gekappt. Die lateralen Hautinzisionen werden mit einfacher Naht und die Eröffnung im Scrotalbereich zweischichtig ge-

schlossen. Nach etwa vier Wochen sind die Clips aufgelöst und das Netz ist bindegewebig fixiert.

Die klassische retropubische Implantation der Male-Sling erfolgt sinngemäß ebenso, nur verläuft hier die Kanalführung nach ventral-cranial zur Bauchwand hin. Die Fixierung erfolgt in diesem Fall auf der Faszie der Bauchdecke.

### Die Anlage oder Restitution von Depots zur Harnröhrenkompression ...

... erfolgt per Injektion durch ein O'Donnell-Kinderzystoskop mit markierten 25 bis 30 cm langen Injektionsnadeln. Die Urethra wird bis in die Höhe von etwa 2 cm vor dem Blasenansatz sondiert, um rechts und links durch die Wand der Harnröhre jeweils ein Depot zu applizieren. Zunächst werden Depots eines resorbierbaren Hyaluronsäurepräparates (De ux®) gesetzt. Tritt daraufhin der angestrebte Erfolg ein, können – nach Abnahme des Kompressionseffektes – an den gleichen Stellen Depots eines nicht resorbierbaren Mittels (BulkaMid®) angelegt werden.

Beim Einbringen des ProACT®-Systems werden über eine kurze perineale Inzision zwei Silikonballons links und rechts der Urethra am Blasenansatz platziert. Durch Füllung mit Röntgenkontrastmittel wird die Harnröhre komprimiert. Die Ballon-



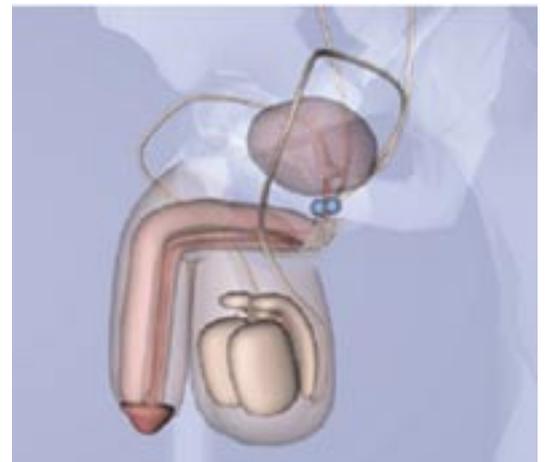
Dr. med.  
Jörg Neymeyer  
(Berlin)

füllung kann über den direkt unter die Skrotalhaut verlegten Zugangsport perkutan mit einer englumigen Kanüle justiert werden.

Die Patienten, welche im Zeitraum Januar 2007 bis August 2008 (n=42) bereits behandelt waren, gehören zur Diagnosegruppe „postoperative Belastungsinkontinenz (stress urinary incontinence I bis III; SUI I–III)“. Darunter waren Fälle von radikaler Prostatektomie (n=36), transurethraler Resektion der Prostata (TURP; n=4) und Adenomenukleation (n=2). Das Alter der Patienten lag zwischen 58 und 81 Jahren. Ihre Inkontinenz bestand präoperativ durchschnittlich seit 3,5 Jahren mit einer Spanne von ein bis zehn Jahren.

### Die bisherigen Ergebnisse ...

... zeigen, dass die Behandlung bei 36 von 42 Männern (85,7 %) erfolgreich war. Zwölf Männer wurden wieder kontinent. Bei 24 Patienten ließen sich wesentliche Verbesserungen im



**Abb. 3:** Lageskizze, Kombination einer suburethralen komprimierenden Unterspritzung mit einem titanisierten Polypropylen TiLOOP®-Male-Sling.

Sinne einer deutlich verringerten Inkontinenz erreichen und in sechs Fällen kam es zu keiner Verbesserung des Kontinenzstatus. Eine Verschlechterung des Ausgangsstatus trat jedoch in keinem Fall ein. Die bisherige durchschnittliche Verlaufskontrollzeit betrug neun Monate (1 bis 18 Monate). Die meisten Patienten erhielten postoperativ orale Analgetika.

Die transobturatorische Operationstechnik wurde bei 40 und die „klassische“ retropubische Methode bei zwei Patienten eingesetzt. Bei neun Patienten erfolgte eine zusätzliche ProAct™-Einlage mit weiteren Kontrollen und eventueller weiterer Auffüllung der Ballons. Bei sechs Patienten wurden die Ballonkontrollen und Nachjustierungen nach ein bis zwei Monaten durchgeführt. In drei Fällen wurden die Ballons nochmals adjustiert.

Komplikationen wurden bei fünf von 42 (11,9 %) Patienten registriert. Es handelte sich um eine intraoperative Blasenperforation, zwei leichte perineale Hämatome und zwei sekundäre Wundheilungen. Die Perforation wurde intraoperativ sofort gesehen und der Kanal korrigiert.

### Bei der Bewertung der bisherigen Ergebnisse ...

... kann festgehalten werden, dass eine – je nach Inkontinenzgrad abgestufte – Indikation zur minimalinvasiven Inkontinenzbehandlung mit einer Männerschlinge begründet erscheint [5]. Ihre solitäre Anwendung ist offenbar aber nur bei mäßiger Inkontinenz (SUI I) angezeigt. Damit lässt sich bei Männern Kontinenz und die Fähigkeit zu sozialer Lebensführung sichern. Bei stärker ausgeprägter oder therapieresistenter Inkontinenz ist die Kombination mit einem stringierenden Depot oder einer Ballon-Kompression indiziert [2].

Auch bei postoperativ unzureichender Kontinenz kann zusätzlich zur Männerschlinge durch Setzen raumfordernder Depots beidseits am Urethraabgang unterhalb des Blasenbodens die Steigerung des urethralen Widerstandes angestrebt werden [6]. Insbesondere bei SUI III sollte primär – wie üblich – ein hydraulischer Scott-Sphinkter (AMS 800®) oder eine Male-Sling zusätzlich zu einem Bal-

lon (ProAct™-Ballon) eingesetzt werden (Abb. 3). Beim Scott-Sphinkter sind aber Revisionsquoten von etwa 10 bis 30 % zu beachten [4]. Dabei wird nicht nur der Ab- und Abfluss durch das iatrogen erweiterte Lumen limitiert, sondern es erfolgt auch eine Elevierung [7].

Aufgrund der bei Männern höheren statischen Anforderungen als in der Urogynäkologie erscheint es sinnvoll, stärkere titanisierter Netzbänder (65 g/m<sup>2</sup>, strong) einzusetzen. Auch diese heilen narbig ein und tragen so oft anteilig zur angestrebten Inkontinenzkorrektur bei. So kann in Grenzen auch die Justierung des Durch- und Abfluss-Kanals (Lumenweite, Elevierung der Harnröhre und Blasenhalshals-Urethrawinkel) erreicht werden. Mit der Männerschlinge wird der Perinealkörper repositioniert und der proximale Teil des Bulbus spongiosus in den Beckenausgang gehoben.

Als Voraussetzung für die Durchführung der beschriebenen Operationen erscheint es uns sinnvoll, dass die Methode an einem Haus geübt wird. Zwar lässt die von uns seit längerem praktizierte Fadenvorlage-Technik und der Gebrauch lediglich zweier helikaler Nadeln die Implantationsprozedur (scheinbar) einfach aussehen und macht das Verfahren wirklich minimalinvasiv, doch aus Erfahrung wissen wir, dass solche Eingriffe nur an einem Kompetenzzentrum (hier Kontinenzzentrum) durchgeführt werden sollten, zumal die Ergebnisse hinsichtlich des Therapieerfolgs und der Revisionsraten offenbar mit dem >case load< der Klinik korrelieren.

Aus den bisher gemachten Erfahrungen lässt sich schließen, dass die Männerschlinge TiLOOP® (Male-Sling) aus titanisiertem Polypropylen (65 g/m<sup>2</sup>, strong) zur wirksamen minimalinvasiven Behandlung postoperativer Belastungs-Harninkontinenz bei Männern (SUI I) sinnvoll und nützlich ist. Bei höhergradiger Inkontinenz (SUI II–III) empfiehlt es sich jedoch, kombiniert zu behandeln. Insbesondere bei SUI II kann die Wirkung der Male-Sling mit einer zusätzlichen suburethralen Unterspritzung verstärkt werden. Der Effekt eines Ballon-Systems (ProAct™) bei SUI III lässt sich durch eine Male-Sling unterstützen.

Der einfachere transobturatorische „inside-out“-Zugang mit unserer Fadenvorlage-Technik ist vorzuziehen. Die retropubische Implantation der Male-Sling ist ungünstiger. Obendrein besteht dabei das Risiko des Durchbrechens der Bauchdeckenfaszien. Auch muß bei retropubischen Systemen (Reemex®-System und Argus™-Set) operativ nachjustiert werden, dagegen ist die korrigierende Justierung der ProAct®-Ballons über das Portsystem einfacher [8, 9].

Weitergehende Schlüsse sollen durch Langzeitergebnisse mit größeren Patientenkollektiven gestützt werden. ◀

### Literatur:

- [1] Leach G, Trockman B, Wong A, et al. 1996. Postprostatectomy incontinence: urodynamic findings and treatment outcomes. *J. Urol* 155:1256.
- [2] Haab F, Trockman B, Zimmern P, and Leach G. 1997. Quality of life and continence assessment of the artificial urinary sphincter in men with minimum 3.5 years of followup. *J. Urology* 158:435-439.
- [3] Hübner W. 2005. Differentialindikation zur operativen Therapie der männlichen Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie. *J Urol Urogyn* 12 (Sonderheft 3; Ausgabe für Österreich): 9-14.
- [4] Meyer D, Müller J. 2007. Der artifizielle Harnröhrensphinkter AMS 800™ zur Therapie der Postprostatektomie-Inkontinenz. *Schweiz Med Forum* 7:820-823.
- [5] Neymeyer J, Al-Ansari AW, Kassin S, Beer M. 2008. Erste Ergebnisse nach Male-Sling (TiLOOP®) – Eine prospektive randomisierte Studie zur Therapie der männlichen Stressinkontinenz. 20. Kongress der Deutschen Kontinenzgesellschaft am 07. und 08. November 2008 in Leipzig; 67. Seminar des Arbeitskreises Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau, Bibliomed – Medizinische Verlagsgesellschaft.
- [6] John H. 2004. Bulbourethral composite Suspension: a new operative technique for post-prostatectomy incontinence. *J Urol* 171:1866-1870.
- [7] Rehder P, Berger T, Kiss G, Madersbacher H, Gozzi C. 2008. ADVANCE™ male sling: anatomic evidence of retourethral position after tensioning without direct urethral compression. *Eur Urol* 7 (Suppl 3):87.
- [8] Rehder P, Lunacek A, Bartsch G, Gozzi C. 2006. Principles of anatomy and histology for male transobturator tape (tot) suspension for the treatment of post-prostatectomy urinary incontinence. *Eur Urol* 5 (Suppl):153.
- [9] Sousa-Escandón A, Cabrera J, Neymeyer J, et al. 2007. Adjustable suburethral sling (male remeex system) in the treatment of male stress urinary incontinence: a multicentric European study. *Eur Urol* 52(5):1473-1479.

Kontakt: Dr. med. Jörg Neymeyer, Franziskus-Krankenhaus, Abt. für Urologie und Urogynäkologie, Budapester Strasse 15-19, 10787 Berlin, Tel.: 030 263838-02, Fax: 030 263838-03  
E-Mail: joerg.neymeyer@web.de



## Geschichte des Tuberkulosekrankenhauses Hohenkrug bei Stettin



Prof. Dr. med.  
Herrmann Braeuning  
(1880-1946)

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts war die Tuberkulose (Tbc) eine schlimme, ansteckende Erkrankung. Es fehlte an wirksamen Medikamenten und geeigneten Therapien, so dass die Lungentuberkulose in den meisten Fällen tödlich verlief. Erst nach der Entdeckung des Erregers der Tuberkulose *Mycobacterium tuberculosis* durch Robert Koch im Jahr 1882 konnten die Ursachen dieser Erkrankung aufgeklärt und eine Reihe von prophylaktischen und Behandlungsmethoden entwickelt werden.

In den Jahren 1915-1930 wurde in Hohenkrug ein für 270 Betten ausgelegtes modernes Tuberkulose-Sanatorium erbaut, in dem Patienten nach den neuesten Methoden der damaligen Zeit behandelt wurden. Ein moderner, gut ausgestatteter OP-Trakt mit septischen und aseptischen Operationssälen wurde eingerichtet. Die bemerkenswerte Architektur der Gebäude und der Jahrhunderte alte Park mit seinem besonderen Mikroklima bildeten einen pittoresken Rahmen für diesen Therapie- und Rehabilitationskomplex.

Der erste Direktor des Sanatoriums Hohenkrug war Dr. Hermann Braeuning (1880-1946), der zuvor viele Jahre als Oberarzt an der Klinik für Innere Medizin in Stettin und von 1911 bis 1915 als Leiter der Tuberkuloseambulanz tätig war.

Dr. Braeuning gelang es, das Krankenhaus gleich von Beginn an, trotz knapper Geldmittel, wirtschaftlich schlechten

Zeiten, Inflation und Armut der Bevölkerung so zu organisieren, dass es den Ansprüchen an eine moderne Forschungs-, Lehr- und Heilstätte gerecht wurde. Die modellhafte Organisation des Tuberkulosekrankenhauses Hohenkrug zog zahlreiche Ärzte aus dem In- und Ausland. Auch Patienten mit Knochentuberkulose konnte geholfen und ab Anfang 1930 wurden dort Patienten mit Urogenitaltuberkulose behandelt.

### Therapeutische Methoden

Am Anfang beschränkte sich die Behandlung der Patienten mit Lungentuberkulose hauptsächlich auf Isolierung, Ruhe, kalorienreiche Ernährung und eine symptomatische medikamentöse Therapie. Es wurden auch Methoden wie eine Reiztherapie mit Tuberkulininjektionen und Lichtexposition angewendet. Diese Stimulationsmethode wurde letztlich aber zugunsten der chirurgischen Behandlung schrittweise wieder aufgegeben. So wurden Pleurolyse und thorakoplastischer Eingriff mit Durchtrennung oder Resektion der Rippen, beziehungsweise einseitige Stilllegung des Zwerchfells (Verminderung des so genannten Atmungstraumas) durch Phrenikusquetschung oder Phrenikotomie im Halsbereich (Phrenikusexhairese) durchgeführt. Während des Zweiten Weltkrieges wurde im Sanatorium Hohenkrug ein Militärkrankenhaus eingerichtet.

In der Nachkriegszeit entwickelte sich die Lungentuberkulose wieder zu einem Problem. Die polnischen Behörden eröffneten 1949 im selben Krankenhaus ein 400-Betten Tuberkulose-Sanatorium. Das therapeutische Grundkonzept war immer noch ähnlich wie vor dem Krieg. Erst die routinemäßige Anwendung antituberkulotischer Medikamente in den 50er Jahren brachte einen radikalen Umbruch in der Bekämpfung der Tbc.

### Abteilung für Urogenitaltuberkulose

Aufgrund der wachsenden Zahl von Patienten mit Urogenitaltuberkulose wurde im Jahr 1958 hierfür eine Spezialabteilung eingerichtet. Deren Initiator und erster Leiter war Prof. Alfons Wojewski (1912-1992), es folgte 1962 Dr. Marian Gondzik (1920-1997). Er wies experimentell an Tieren nach, dass eine Ansteckung mit Tbc beim Koitus möglich ist.

Heute ist das Krankenhaus in Hohenkrug ein eigenständiges Gesundheitssystem, mit Abteilungen für Tbc, Innere Medizin und Orthopädie. In Westpommern ist es die einzige Einrichtung, in der eine chirurgische Behandlung von Lungenneoplasien in Verbindung mit einer primären und ergänzenden Chemotherapie durchgeführt wird.

### Therapie der Patienten mit Urogenitaltuberkulose

In der Urogenitaltuberkulose-Abteilung wurden die Patienten sowohl chirurgisch als auch medikamentös behandelt. Die den jeweiligen Indikationen entsprechende Eingriffe wurden immer unter antituberkulotischen Therapie vorgenommen.

Es wurde immer eine konservative Chirurgie unter partiellem Erhalt des betroffenen Organs angestrebt. Bei kompletter Organzerstörung wurde gegebenenfalls die Niere oder der Nebenhoden entfernt bzw. es wurde eine Semikastration vorgenommen. Patienten, die an einer Tbc mit Multiorganbefall litten, bedurften häufig auch einer multidisziplinären Behandlung. Angesichts des zurückgehenden Bedarfs chirurgischer Behandlungen der Urogenitaltuberkulose nach Einführung wirksamer Antituberkulotika und der immer geringeren Zahl neuer Tbc-Fälle wurde diese Abteilung 1987 geschlossen. ◀



Das Krankenhaus in Hohenkrug

Verfasser: Dr. med. T. Zajackowski, Klaus-Groth-Strasse 16, 45472 Mülheim/Ruhr, E-Mail: t.zajackowski@gmx.de

## Gefälschte Medikamente – Wie ist die aktuelle Situation und wie kann man sich schützen?

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit mindestens 10 % der angebotenen Pharmazeutika Fälschungen.

Von solchen pharmazeutischen Attrappen und Imitaten, welche oft falsch dosiert und teilweise sogar Gift beinhalten, sind vor allem Entwicklungsländer betroffen. Beispielsweise sind in Nigeria über 50 % der Medikamente gefälscht, worunter insbesondere Produkte gegen Malaria, Antibiotika sowie Hormonpräparate fallen. Auch in anderen afrikanischen und asiatischen Ländern sind oft über 30 % aller Medikamente gefälscht.

### Westlicher Arzneimittelmarkt ist sicher

Dagegen können sich die Verbraucher in den Industrieländern (noch) sicher fühlen. Laut WHO-Schätzungen sind „nur“ 1 % der Medikamente auf dem westlichen Arzneimittelmarkt gefälscht. Bislang sind keine Korrelationen von Todesfällen und gefälschten Medikamenten bekannt.

Lediglich in Großbritannien wurden sechs Todesfälle von herzkranken Personen registriert, die an überdosiertem Viagra starben.

„Unsere Apotheken sind sicher“ sagte Prof. Dr. Rainer E. Kolloch, Vor-

sitzender der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), auf einer Pressekonferenz in Wiesbaden.

### Im Internet Viagra ohne Rezept

Obwohl das Sicherheits- und Qualitätsniveau beim legalen Arzneivertriebsweg in den Industrieländern sehr hoch ist, besteht dennoch die Gefahr an Fälschungsprodukte zu geraten. Die größte Gefahr birgt der Internethandel, wo viele Pharmazeutika ohne Rezept erhältlich sind und viele Plagiate illegal vertrieben werden.

Den Internetvertrieb nutzen Menschen überwiegend für sogenannte Lifestyleprodukte wie Potenzmittel, Anabolika und Schlankmacher. Doch hier ist Vorsicht geboten: Die WHO geht davon aus, dass über 50 % aller über das Internet vertriebenen Pharmazeutika eine Fälschung sind.

### Globaler Handel mit gefälschten Medikamenten wächst um 13 % pro Jahr

Der Handel mit gefälschten Medikamenten ist für Betrüger und Kriminelle lohnenswert und in einigen Ländern schon heute gewinnträchtiger als der Handel mit Drogen, erläuterte Dr. Franz-Josef Wingen, Sprecher der Korporativen Mitglieder der DGIM, Bayer HealthCare/Bayer Vital GmbH auf der Pressekonferenz. Arzneimittelfälschungen werden auch zukünftig zunehmen, da diese mit hohen Verdienstmöglichkeiten und geringen Strafen einhergehen. Laut Wingen wächst der globale Handel mit gefälschten

Medikamenten jährlich um etwa 13 %.

Um nicht nur der Wirtschaftskriminalität, sondern auch den Gesundheitsgefahren entgegenzuwirken, muss der Handelsweg von Pharmaprodukten weiterhin verstärkt kontrolliert werden, damit so wenige Fälschungen wie möglich in den legalen Arzneimittelhandel gelangen.

Die DGIM plädiert für eine internationale Zusammenarbeit zwischen Herstellern, pharmazeutischem Großhandel, Apotheken und Behörden.

### Patienten sollten nicht an Gesundheit sparen

Es ist dringend notwendig, den Patienten über Gefahren des Internetkaufs von Medikamenten aufzuklären – ein direkter Weg besteht im Gespräch zwischen Arzt und Patient. Ärzte sollten ihre Patienten verstärkt über die Gefahren des rezeptpflichtigen sowie auch des rezeptfreien Arzneikaufs über den Internetweg informieren.

Dennoch bleibt die besondere Situation bei Potenzmitteln: Diese gibt es in Deutschland bislang nur auf Rezept. Es ist in Deutschland das am häufigsten gefälschte Medikament und da es eine relativ teure Arznei mit Peinlichkeits- und Diskretionsfaktor ist, wird es wohl auch zukünftig gerne übers Internet gekauft werden. Vor allem hier gilt weiterhin für die ärztliche Praxis: Den Patienten auf Gefahren und Risiken aufmerksam machen, Schamgrenzen abbauen und für das Thema „Gesundheitsschäden und Gesundheitsrisiken“ zu sensibilisieren.

nk ◀

Quelle: Pressekonferenz „Herbstsymposiums der Korporativen Mitglieder der DGIM, Gefälschte Medikamente gefährden Menschen – schon jetzt ein ‚lohnenderes‘ Geschäft als der Handel mit Drogen?“, am 22. Oktober 2008 in Wiesbaden



## Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern auch nach kurativ behandeltem Prostatakrebs?



Prof. Dr. med.  
Ulrich Wetterauer  
(Freiburg)

Testosteronmangel ist bei älteren Männern in einer Gesellschaft mit steigender Lebenserwartung eine zunehmende Ursache gesundheitlicher Beschwerden, durch die die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigt werden kann. Mögliche Einflüsse von Testosteron auf die Entwicklung von Prostataerkrankungen, haben jedoch oft einen negativen Einfluss auf die Bereitschaft von Ärzten, hypogonadale Männer mit Testosteron zu substituieren. Bei einem Journalistenworkshop referierte Prof. U. Wetterauer (Freiburg) über Testosteron und Prostata sowie über Studien zum Zusammenhang zwischen Testosteronspiegel und Prostatakrebsrisiko.

Die Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinoms (PCa) gibt – obwohl die Androgendeprivations-therapie klinischer Standard ist – nach wie vor Rätsel auf. Doch die Auflösung des Widerspruchs, dass Testosteronentzug einerseits zur Regression von Prostatakarzinomen führt, andererseits das Wachstum von benigner Prostatahyperplasie und des Prostatakarzinoms aber von einem Abfall des freien Testosterons im Serum begleitet wird, wurde bereits vor gut 25 Jahren in Form des „Sättigungskonzepts“ angedacht (Abb.). Danach sind normale endogene Testosteronspiegel bereits ausreichend, eine nahezu maximale Stimulation des Prostata-tumors herbeizuführen. Wesentlich in diesem Zusammenhang ist die Erkenntnis, dass eine Testosteronsub-

stitutionstherapie zwar die Serum-Androgenspiegel normalisiert, aber keinen Einfluss auf die intraprostatatischen Gewebe-Testosteronspiegel sowie die zellulären Funktionen zu haben scheint.

### Serum-Testosteronspiegel und Prostatakrebsrisiko

Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben eindeutig gezeigt, dass eine Testosteronsubstitution bei Männern, die unter Altershypogonadismus leiden, nicht zu einer höheren Rate neuer Prostatakrebserkrankungen führt, als sie in der Normalbevölkerung beobachtet wird.

In einer multinationalen Studie (von Severi G, et al. 2006. Cancer Epidemiol Biomarker Prevention 15: 86) zu Steroidhormonen und Prostatakarzinomrisiko wurden 17 049 Männer über durchschnittlich 8,7 Jahre nachverfolgt und folgende Ergebnisse erzielt:

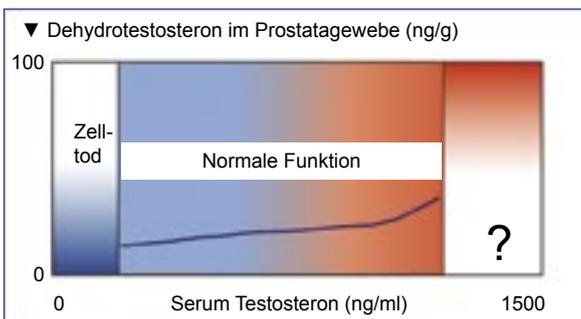
- Kein Hormon war mit Karzinomen niedrigen Grades assoziiert.
- Bei doppelt hohem Testosteronspiegel war Risiko für aggressive Karzinome nur noch halb so hoch.
- Gleiches galt für die Verdoppelung des Androstendions.
- Bei einer Verdoppelung des Estradiols verringerten sich Prostatakarzinome um 30 %.

Zur Testosteronsubstitution hypogonadaler Männer nach kurativer Behandlung eines Prostatakarzinoms liegen bisher nur Untersuchungen an kleinen Kollektiven mit relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten vor. Zwei Studien zur Testosteronsubstitution nach radikaler Prostatektomie, eine nach Brachytherapie sowie eine nach perkutaner Strahlentherapie haben bisher nicht erkennen lassen, dass die mit Testosteron behandelten Männer nach Prostatakrebs eine höhere Rezidivrate aufwiesen als nicht mit Testosteron behandelte.

### Neue S3-Leitlinie im Abstimmungsverfahren

Verschiedene neue Erkenntnisse zu Hormonen und Prostata sollen demnächst Eingang in die neue S3-Leitlinie Prostatakarzinom finden. Zur Abstimmung im Kapitel Testosteronsubstitution im Zusammenhang mit Prostatakrebs stehen folgende Evidenz-basierte Aussagen:

- Die Höhe der Testosteronkonzentration im Serum lässt keine Aussage zum Risiko auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zu.
- Bei hypogonadalen Männern ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden. Es wurde bisher kein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs nachgewiesen.
- Reine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit einem Prostatakarzinom und Zeichen eines Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern. Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist bei gegenwärtiger Datenlage unklar. Deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen. *Red. ◀*



Sättigungskonzept: Normale endogene Testosteronspiegel sind für eine nahezu maximale Stimulation von Prostatakarzinomen ausreichend. Lediglich Veränderungen, die sich in der Nähe der Kastrationsschwelle abspielen, haben signifikante Effekte auf das Prostatawachstum (Fowler JE, Whitmore Jr WF. 1981. J Urol 126:372).

Quelle: Vortrag Prof. U. Wetterauer (Freiburg) „Testosteronsubstitutionstherapie bei Hypogonadismus nach Prostatakarzinom“ beim interaktiven Journalistenworkshop „Männergesundheit, ED & Testosteron – Update und Diskussion“ am 20. November 2008 in Berlin. Veranstalter: Bayer Vital GmbH.

## Gutartige Prostatavergrößerung: Wahl der Therapie erfordert sorgfältige Abwägung

Vielen Männern sind ihre Prostatabeschwerden nur mehr oder weniger lästig. Jeder Fünfte über fünfzig hat Prostatabeschwerden; bei den 70-jährigen Männern ist es sogar die Mehrheit.

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten stark erweitert. Das IQWiG hat einige davon geprüft und festgestellt, dass zu vielen Operationstechniken Fragen offen bleiben. Dazu der Leiter des IQWiG, Prof. Peter Sawicki: „Nicht alles, was neu ist, bedeutet auch einen Fortschritt. Bessere Informationen sind nötig, um betroffenen Männern und ihren Ärzten zu helfen, die Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungsverfahren abzuwägen.“ Zu diesem Zweck hat das Institut Informationen zu Forschungsergebnissen aus diesem Bereich auf der IQWiG-Website [www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de) veröffentlicht. Dort finden sich Informationen zum Umgang mit Prostatabeschwerden, zu Medikamenten und

Operationsverfahren sowie Erfahrungsberichte von Männern, die verschiedene Therapien ausprobiert haben.

### Die meisten Männer mit BPH-Beschwerden benötigen keine Operation

Wissenschaftler schätzen, dass etwa drei von zehn Männern in Europa ohne Behandlung mit ihren Prostatabeschwerden zurechtkommen, und nur einer von zehn eine Operation benötigt. In Deutschland und anderen europäischen Ländern sind sogenannte Alphablocker zur häufigsten Behandlungsmethode bei Benigner Prostat hyperplasie (BPH) geworden. Ursprünglich wurden diese Medikamente entwickelt, um Bluthochdruck zu senken. Doch bei etwa 60 % der Männer, die sie einsetzen, lassen sich damit auch Prostatabeschwerden zumindest etwas lindern.

Aus der Analyse der Forschungsergebnisse zu Operationstechniken zieht das

Institut den Schluss, dass die derzeitigen Standardverfahren immer noch die besten Resultate zeigen. Einige der neuen Operationsmethoden scheinen auf den ersten Blick ebenfalls gute Ergebnisse zu erzielen – zum Beispiel, den Klinikaufenthalt nach einer Op. zu verkürzen. Zudem verwenden die meisten der neuen Techniken Instrumente, deren Einsatz durch wissenschaftliche Studien noch nicht ausreichend überprüft wurden.

Prof. Sawicki: „Eine Operation kann bei Prostatabeschwerden sehr effektiv sein. Viele Männer machen sich aber Sorgen wegen der unerwünschten Wirkungen. Einige der neueren Verfahren scheinen weniger unerwünschte Wirkungen zu haben – doch sie sind vermutlich auch weniger effektiv. Die Beschwerden könnten dann nach ein paar Jahren zurückkehren und genauso stark sein wie zuvor.“ ◀

Quelle: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Weitere Informationen:  
<http://www.gesundheitsinformation.de/prostata.539.56.de.html>

## IMPRESSUM

[andrologen.info](http://andrologen.info)

6. Jahrgang 2008  
[www.andrologen.info](http://www.andrologen.info)

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.  
Joachim F. Schindler  
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler  
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)  
S. Brandis (sb)  
M. Klafke (mk)  
Nadja Klafke (nk)  
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le)  
Dr. R. Manz (RM)  
Dr. med. T. Stadler

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Verlag:

pro anima medizin medien OHG  
Amselstr. 18  
45472 Mülheim a.d. Ruhr  
Tel.: (0208) 3056-166  
Fax: (0208) 3056-167

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. H.M. Behre  
Prof. Dr. med. H.-D. Hesch  
Prof. Dr. med. A. Heufelder  
Prof. Dr. med. T. Klotz  
PD Dr. med. H.-J. Luboldt  
Dr. med. S. Machtens  
Prof. Dr. med. U. Wetterauer  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom  
01. Januar 2009

Druckauflage: 4 500

(IVW-geprüft 3. Quartal 2008)



Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen  
Erscheinungsweise:  
6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)  
Euro 40,- (inkl. Porto und Versand),  
Einzelheft: Euro 8,-  
für Studenten Euro 20,-  
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder  
per email: [abo@andrologen.info](mailto:abo@andrologen.info)

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

