

mit  
Uro-Onkologie

## In dieser Ausgabe:

### Urothelkarzinom der Harnblase

Höchst variable Risiken für  
Rezidive und Progression

### Fachliteratur

Amplifikation des  
HER2-Gens in invasiven  
Urothelkarzinomen

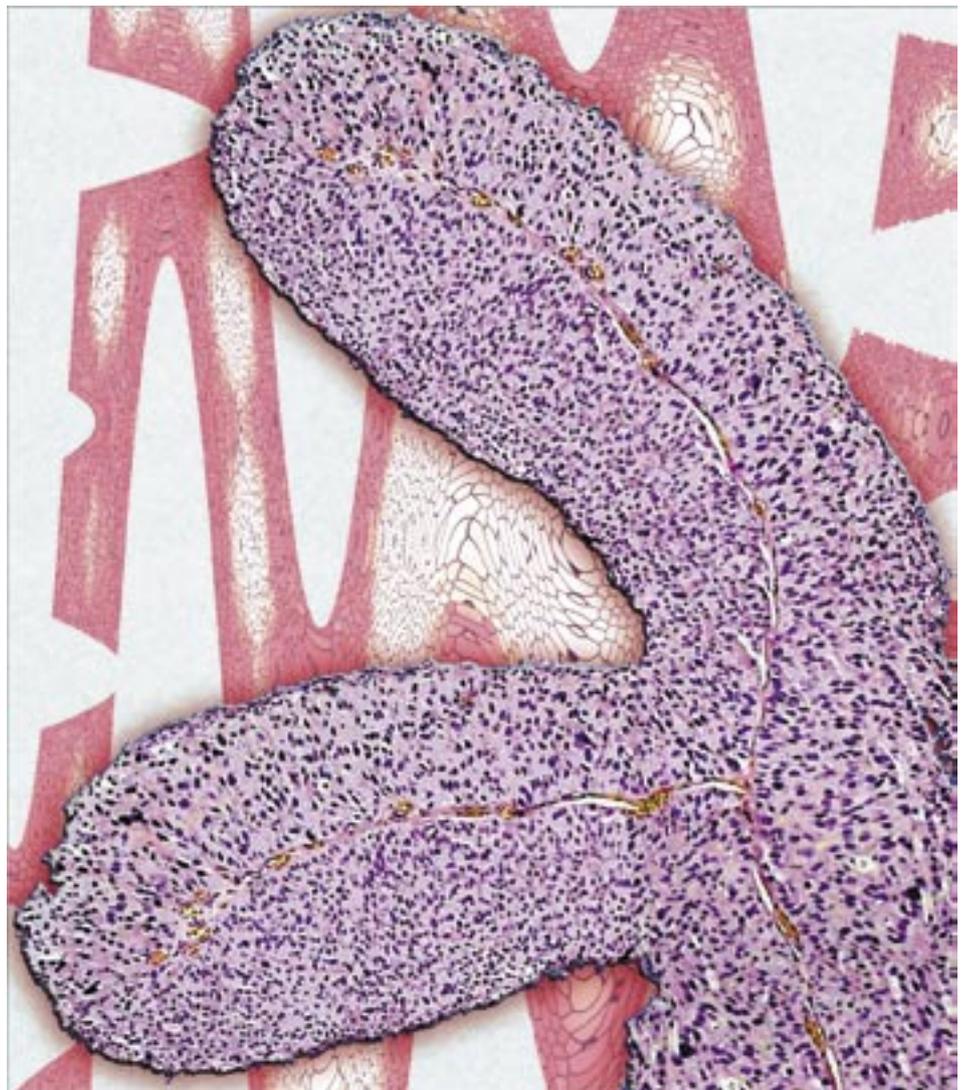
PSA-Anstiegsgeschwindig-  
keit nach vorausgegangener  
negativer Biopsie

Behandlung von Hitze-  
wallungen unter einer  
Androgendeprivationstherapie

Kardiovaskuläres Risiko bei  
Prostatakrebs-Patienten

Erhöhtes Risiko für „high  
grade“-Prostatakrebs bei  
infertilen Männern

Kleine Prostata weist auf  
„high grade“-Tumor bei  
abschließender Pathologie  
hin



auch im Internet: [www.andrologien.info](http://www.andrologien.info)



# Inhalt

## Fachliteratur

- 80\_SHBG als Prädiktor für Diabetes mellitus Typ 2 bei Männern
- 80\_Sekundärer, primärer und kompensierter Hypogonadismus
- 81\_Freies Testosteron als Prädiktor für Gebrechlichkeit
- 82\_Testosteron bei eingeschränkter Mobilität
- 83\_Kommentar: Prof. E. Nieschlag

## 84\_netzwerker.info

Qualitätssicherung, Zielgenauigkeit, Individualität und Erhaltung der Lebensqualität bei der Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen

## Uro-Onkologie

- 86\_Urothelkarzinom der Harnblase  
Höchst variable Risiken für Rezidive und Progression

## Fachliteratur

- 91\_Amplifikation des HER2-Gens in invasiven Urothelkarzinomen der Blase
- 91\_Mit Sorafenib weniger Hirnmetastasen beim Nierenzellkarzinom  
Kastrationsresistenter Prostatakrebs
- 92\_Bevacizumab, Thalidomid, Docetaxel
- 92\_Docetaxel, Estramustin, Hydrokortison
- 93\_PSA-Anstiegsgeschwindigkeit nach vorausgegangener negativer Biopsie
- 93\_Behandlung von Hitzewallungen unter einer Androgendeprivationstherapie
- 94\_Kardiovaskuläres Risiko bei Prostatakrebs-Patienten
- 94\_Suizidrisiko nach Prostatakrebs-Diagnose
- 95\_Erhöhates Risiko für „high grade“-Prostatakrebs bei infertilen Männern
- 95\_Kleine Prostata weist auf „high grade“-Tumor bei abschließender Pathologie hin

## Bericht

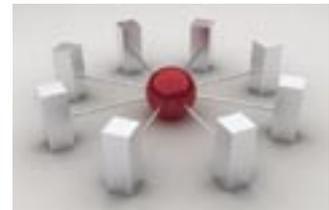
- 96\_Testosteronsubstitution auch nach kurativ behandeltem Prostatakrebs?

## Pharma Report

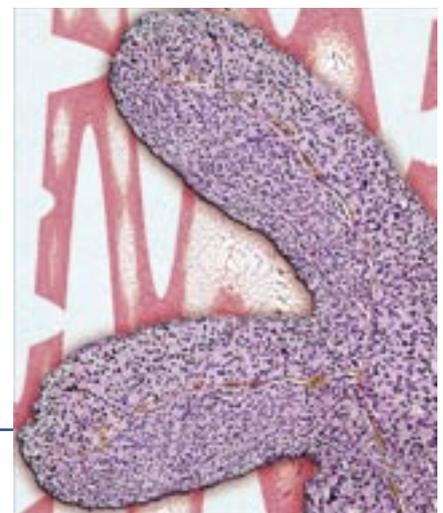
- 97\_Hormonrefraktäres Prostatakarzinom: Cabazitaxel eine neue Therapieoption
- 99\_Impressum



86\_Uro-Onkologie



84\_netzwerker.info



Titelbild: Mikropapilläres Urothelkarzinom (Falschfarbendarstellung)

## SHBG als Prädiktor für Diabetes mellitus Typ 2 bei Männern

Niedrige Spiegel an Gesamttestosteron und an Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) stehen in Verbindung mit einem erhöhten Risiko, Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Diesbezüglich wurde prädiktiv untersucht, ob SHBG das Diabetesrisiko über Testosteron beeinflusst, oder ob SHBG ein unabhängiger Prädiktor für Diabetes ist (Lakshman KM, et al. 2010):

Eine Verbindung zwischen niedrigen Spiegeln an SHBG und an Gesamttestosteron und dem Bestehen eines Diabetes mellitus Typ 2 wurde in einer Reihe von Studien nachgewiesen.

Longitudinale Hormonbestimmungen von Teilnehmern der Massachusetts Male Aging Study (MMAS) im Alter von 40 bis 70 Jahren bei der Aufnahme in die Studie wurden hinsichtlich ihrer prädiktiven Aussagekraft für das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 analysiert. In den Jahren 1987-1989 waren 1 709 Männer rekrutiert worden. Von diesen wurden 7

bis 10 Jahre später 1 156 neu untersucht und nach 15 bis 17 Jahren noch 853. Für die aktuelle Analyse dienten nur die Daten von 1 128 Männern, die eingangs keinen Diabetes hatten.

Im Untersuchungszeitraum traten 90 neue Fälle von Diabetes mellitus Typ 2 auf. Bei einem niedrigeren SHBG-Spiegel um jeweils eine Standardabweichung bei der Eingangsuntersuchung erhöhte sich das Hazard Ratio (HR) für Diabetes um 2,0. Das entsprechende HR für Gesamttestosteron betrug 1,29. Beide Werte waren statistisch signifikant. Das Freie Testo-

steron war nicht mit dem Diabetesrisiko assoziiert. Die Starke Korrelation zwischen SHBG und Diabetesrisiko blieb auch nach Korrekturen für die Testosteronspiegel bestehen.

**FAZIT:** SHBG erwies sich bei Männern als unabhängiger Prädiktor eines Diabetes mellitus Typ 2 – auch nach Korrektur für das freie und Gesamttestosteron.

→ Die Tatsache, dass SHBG als Prädiktor für Diabetes auch unabhängig von Testosteron fungiert, lässt auf einen nicht-androgenen Mechanismus schließen. Stelle sich SHBG als verlässlicher Marker für das Diabetesrisiko bei Männern heraus, ließen sich damit präventive Interventionen hinsichtlich eines veränderten Lebensstils und/oder pharmakologischer Methoden steuern. *jfs* ◀

**Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB 2010.** Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65:503-509.

## Sekundärer, primärer und kompensierter Hypogonadismus

Der altersbedingte Abfall des Testosterons, der vielfach zu einem so genannten Late-onset-Hypogonadismus führt, ist nicht hinreichend charakterisiert. Diesbezüglich wurde untersucht, ob bei älteren Männern zwischen verschiedenen Formen eines Hypogonadismus differenziert werden kann (Tajar A, et al. 2010):

Die Diagnose eines Hypogonadismus bei älteren Männern basiert gewöhnlich auf niedrigen Testosteronspiegeln, wenn zugleich typische Symptome eines Testosteronmangels wie Sexualstörungen, verringerte Leistungsfähigkeit, fehlende Antriebskraft, Stimmungsschwankungen, Knochenmineralverlust sowie verminderte Muskelmasse und Muskelkraft vorliegen.

An der aktuellen Querschnittsstudie waren 3 219 Männer im Alter von 40 bis 79 Jahren aus acht europäischen Zentren beteiligt. Ihr androgener Status wurde entweder als

- eugonadal (Testosteron und Luteinisierungshormon [LH] normal),
- sekundär hypogonadal (Testosteron niedrig, LH niedrig/normal),
- primär hypogonadal (Testosteron niedrig, LH erhöht) oder als
- kompensiert hypogonadal (Testosteron normal, LH erhöht) definiert. Die Schwellenwerte für Testosteron und LH wurden bei 10,5 nmol/l bzw. 9,4 U/l angesetzt.

Der Anteil an Männern mit sekundärem, primärem und kompensiertem Hypogonadismus betrug im Gesamtkollektiv 11,8%, 2% bzw. 9,5%. Anhand der

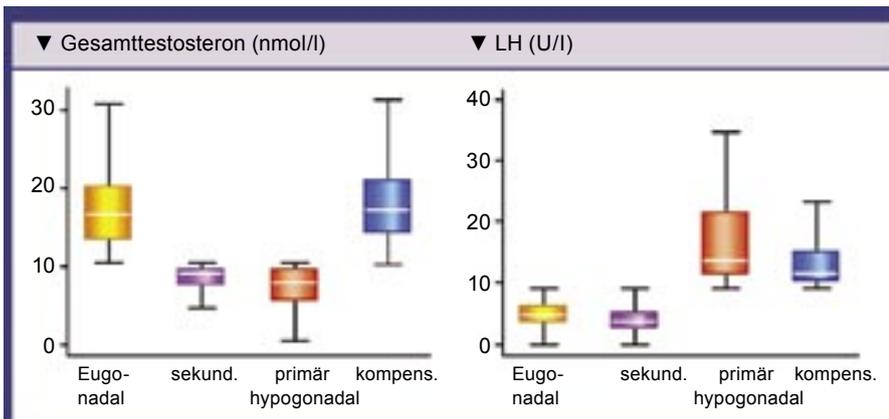
Verteilung der Spiegel an Gesamttestosteron und Luteinisierungshormon lässt sich zwischen eugonadalen Männern und Männern mit sekundärem, primärem und kompensiertem Hypogonadismus unterscheiden (Abb.).

### Sekundärer Hypogonadismus

Die Ergebnisse bestätigen Adipositas als aussagekräftigen Prädiktor für niedrige Testosteronspiegel. Bei einem Body Mass Index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> betrug das relative Risikoverhältnis (RRR) für sekundären Hypogonadismus 8,74. In dieser Kategorie waren hauptsächlich die jüngeren Männer mit einem Late-onset-Hypogonadismus vertreten. Bei dieser Form des Hypogonadismus steht eine hypothalamisch-hypophysäre Fehlregulation im Vordergrund.

### Primärer Hypogonadismus

Bei älteren Männern war ein primärer Hypogonadismus vorherrschend (RRR 3,04,  $p < 0,001$ ). Als Ursache hierfür gilt die altersbedingte Erschöpfung der Leydig-Zellen.



Verteilung der Spiegel an Gesamttestosteron und Luteinisierungshormon bei eugonadalen Männern und Männern mit sekundärem, primärem und kompensiertem Hypogonadismus (Tajar A, et al. 2010).

### Kompensierter Hypogonadismus

Die Testosteronspiegel bei den Männern mit kompensiertem Hypogonadismus blieben zwar oberhalb der Schwellenwerte für Sexualstörungen, doch sie schienen nicht

mehr hoch genug zu sein, um die vormalige körperliche Leistungsfähigkeit aufrechterhalten zu können. Es kann daher vermutet werden, dass in solchen Fällen der Testosteronspiegel aus dem oberen Be-

## Freies Testosteron als Prädiktor für Gebrechlichkeit

Gebrechlichkeit ist bei älteren (alten) Männern zwar weit verbreitet, doch Gebrechlichkeit ist keine unvermeidbare Folge des Alterns. Da im Alter das Testosteron im Serum abnimmt wurde prognostiziert, dass niedrige Testosteronspiegel im Zusammenhang mit der Entwicklung eines Frail-Syndroms stehen könnten (Hyde Z, et al. 2010):

In der prospektiven Kohortenstudie wurden 3 616 Männern im Alter von 70 und 88 Jahren zwischen 2001-2004 hinsichtlich Gebrechlichkeit eingestuft. Eine erneute Bewertung erfolgte bei 1 586 dieser Männer im Alter von 76 bis 93 Jahren zwischen 2008 und 2009. Als Maß für Gebrechlichkeit dienten die fünf Domänen der Frail-Skala: Fatigue, Schwierigkeiten beim Treppensteigen, Schwierigkeiten mehr als 100 Meter zu laufen, an mehr als fünf Krankheiten leidend oder ein Gewichtsverlust von mehr als 5 %.

Bei der Basisuntersuchung wurden 548 Männer (15,2 %) als gebrechlich (zumindest drei Punkte der Frail-Skala) eingestuft. Beim Follow-up waren es 364 Männer

(23,0 %). Das Ausmaß der Gebrechlichkeit bei der Basisuntersuchung war ein Prädiktor für Mortalität (Abb.).

Sowohl bei der Basisuntersuchung als auch beim Follow-up erwies sich ein niedriger Spiegel an freiem Testosteron als signifikanter Prädiktor für Gebrechlichkeit. In der Analyse wurden Korrekturen für Alter, Body Mass Index, Rauchen, Diabetes und verschiedene weitere Kofaktoren vorgenommen. Von den Komponenten der Frail-Skala waren insbesondere Muskelkraft- und Gewichtsverlust mit einem niedrigen Spiegel an freiem Testosteron assoziiert.

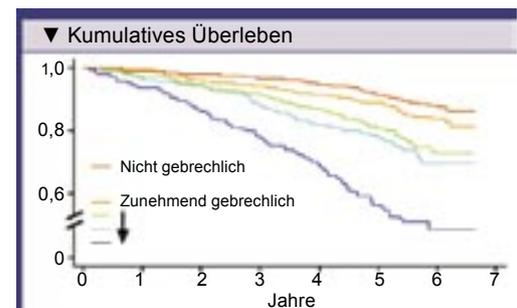
**FAZIT:** Ein niedriger Spiegel an freiem Testosteron stand bei älteren Männern bei

reich in den unteren Normbereich abgefallen ist. Insofern könnte der kompensierte Hypogonadismus auch als präklinischer Hypogonadismus aufgefasst werden.

**FAZIT:** Anhand der Kombination von Testosteron und LH kann beim Late-onset-Hypogonadismus zwischen einer sekundären, einer primären und einer kompensierten Form differenziert werden.

→ Die Klassifizierung des Late-onset-Hypogonadismus in verschiedene Kategorien mit jeweils bestimmten klinischen Symptomen und prädisponierenden Risikofaktoren soll nach Ansicht der Autoren zu einer verbesserten Diagnose und Behandlung betroffener Männer führen. jfs ◀

Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. 2010. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 95:1810-1818.



Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigen den Zusammenhang zwischen der Frail-Skala bei der Basisuntersuchung und der Gesamt mortalität in der Folgezeit (Hyde Z, et al. 2010).

einer Basisuntersuchung und einem Follow-up nach vier bis sieben Jahren im Zusammenhang mit Gebrechlichkeit.

→ In der aktuellen Studie wurde erstmals eine longitudinale Verbindung zwischen Testosteron und Gebrechlichkeit nachgewiesen. Es wird zugleich gezeigt, dass ältere Männer mit Sarkopenie und/oder eingeschränkter Mobilität offenbar am meisten von einer Therapie mit Testosteron profitieren könnten. jfs ◀

Hyde Z, Flicker L, Almeida OP, et al. 2010. Low free testosterone predicts frailty in older men: the Health in Men study. J Clin Endocrinol Metab 95: 3165-72

## Testosteron bei eingeschränkter Mobilität

**Die Gabe von Testosteron bewirkte in einer US-Studie bei Männern über 65 Jahren mit erheblich eingeschränkter Mobilität und zahlreichen chronischen Erkrankungen zwar eine erhöhte Muskelkraft, doch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen in der Hormongruppe führte zum vorzeitigen Abbruch der Studie (Basaria S, et al. 2010):**

**E**ingeschränkte körperliche Beweglichkeit gilt als Prädiktor für verminderte Lebensqualität, Behinderung und vorzeitigen Tod. Andererseits existiert eine negative Korrelation zwischen Alter und Testosteronwerten. Ein Hypogonadismus wiederum ist assoziiert mit geringerer Muskelmasse, verminderter Kraft in den Beinen, reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit und Mobilität. Bei laborchemisch und klinisch bestätigtem Hypogonadismus nimmt unter Testosterongabe Muskelmasse und -kraft, aber auch die Beinkraft zu – allesamt wichtige Parameter für Mobilität.

Bei gesunden Männern mit Altershypogonadismus nehmen Muskelmasse und Muskelkraft unter einer Hormonsubstitution zu. Diesbezüglich haben Bostoner Kliniker untersucht, wie wirksam und sicher die Testosterongabe bei älteren Männern mit eingeschränkter Beweglichkeit ist.

An der sechsmonatigen Studie beteiligten sich 209 Männer im Alter über 65 Jahren (im Mittel 74 Jahre) mit einem Gesamttestosteron zwischen 1 und 3,5 ng/ml (3,5-12,1 nmol/l) oder einem freien Testosteron von unter 50 pg/ml. Zu Studienbeginn war bereits klar, dass die Teilnehmer zu einem hohen Prozentsatz an chronischen Erkrankungen litten.

Ausgeschlossen waren Männer mit nicht kontrolliertem Bluthochdruck, instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt innerhalb der vergangenen drei Monate, Herzinsuffizienz Grad III und IV, Karzinom,

schwerwiegender BPH, nicht behandelter Schlafapnoe, BMI >40, einem Hämatokrit über 48 % und PSA-Werten über 4 ng/ml.

Die Teilnehmer wurden nach Alter (jünger oder älter als 75 Jahre) stratifiziert und erhielten randomisiert 10 g eines Gels, das in der Verumgruppe 100 mg Testosteron enthielt. Dieses wurde täglich über sechs Monate appliziert, wobei zwei Wochen nach Studienbeginn eine Anpassung der Dosis erfolgte. Bei Serumwerten von unter 5,0 ng/ml (17,4 nmol/l) wurde die Dosis auf 15 mg erhöht, bei Werten über 10,0 ng/ml (34,7 nmol/l) auf 5 mg reduziert.

Das primäre Zielkriterium war die Zunahme der Muskelkraft in den Beinen. Sekundär wurde die Geschwindigkeit erfasst, mit der eine 50-m-Distanz oder eine Treppe bewältigt wurde.

Die Studie sollte ursprünglich mit 252 Teilnehmer durchgeführt werden. Sie wurde vom Sicherheitskomitee jedoch wegen gehäufte kardiovaskulärer Nebenwirkungen vorzeitig gestoppt. Diese sind bei 23 Teilnehmern aus der Verum-, aber nur fünf in der Placebogruppe dokumentiert. In der Testosterongruppe waren vier von 14 Männern mit Testosteronwerten über 10,0 ng/ml, fünf von 21 mit Spiegeln zwischen 5,0 und 10,0 ng/ml und sieben von 46 mit Konzentrationen unter 5,0 ng/ml betroffen. Das Risiko für diese Ereignisse war konstant über die gesamte Behandlungsperiode erhöht und fiel auch nicht in der anschließenden dreimonatigen Beobachtungsphase.

Insgesamt mussten sich doppelt so viele Männer aus der Verum-Gruppe aufgrund von Nebenwirkungen einer medizinischen Untersuchung unterziehen. Allerdings waren die beiden Gruppen zu Beginn der Intervention auch nicht in allen Punkten vergleichbar: So wiesen die Teilnehmer der Verum-Gruppe signifikant häufiger eine Hyperlipidämie auf und sie nahmen häufiger Statine ein.

Von den 209 Teilnehmern haben 129 die Studie abgeschlossen, 47 über mindestens zwölf Wochen die Medikation eingenommen. In die Wirksamkeits-Analyse gingen 176 Männer ein, von denen mindestens eine Auswertung vorlag. Im Vergleich zur Placebogruppe wurde eine signifikant stärkere Zunahme der Beinkraft dokumentiert. Auch die Fähigkeit des Treppensteigens mit einer Last nahm signifikant zu.

**FAZIT:** Bei chronisch kranken Männern mit eingeschränkter körperlicher Leistungskraft und erniedrigten Testosteronspiegeln bewirkt der Hormonausgleich zwar eine höhere Muskelkraft in den Beinen und eine erhöhte Leistung beim Treppensteigen unter Last, doch es ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre, respiratorische und dermatologische Probleme zu rechnen.

Die Autoren warnen jedoch selbst vor einer Verallgemeinerung ihrer Ergebnisse, da kardiovaskuläre Ereignisse kein primärer Endpunkt der Studie waren und keine strukturierte Evaluierung erfolgte. Patienten mit substanziiell eingeschränkter Mobilität und vorbestehenden chronischen Erkrankungen einschließlich Herzkrankheiten, Übergewicht, Diabetes und Hypertonie wiederum dürften per se mehr klinische und subklinische kardiovaskuläre Risiken aufweisen als Vergleichspersonen ohne Mobilitätseinschränkungen. *Le* ◀

**Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. 2010.** Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 363: 109-122.

## Kommentar

# Therapie gegen alle Empfehlungen

Von der Tatsache, dass die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin diese schlecht angelegte Studie zum Anlass nimmt, vor einer Testosterontherapie zu warnen, bin ich ein wenig überrascht. Gegen diese Schlussfolgerung sprechen einige Argumente.

Das Gewichtigste ist, dass das Studiendesign gegen die Empfehlungen verstößt, die von verschiedenen nationalen und internationalen Gesellschaften fachübergreifend zur Diagnose und Therapie des Altershypogonadismus (LOH, Late-onset-hypogonadism) erarbeitet wurden [1]. Die LOH-Richtlinien fordern neben dem laborchemischen Hormonmangel zusätzliche klinische Symptome – und dazu gehört nicht das Endstadium einer Herzinsuffizienz. Hier wurden schwerkranke Männer allein auf Basis der Testosteronwerte und der Tatsache, dass sie quasi immobilisiert waren, ausgewählt. Die Richtlinien sagen eindeutig, dass die Symptome des Hypogonadismus vorherrschen müssen und dass andere schwere Krankheiten adäquat behandelt und möglichst kuriert werden müssen.

Außerdem wurden in dieser Studie zu hohe Dosen Testosteron verabreicht. Es wurde mit einer Maximaldosis begonnen und diese wurde dann bei einigen Patienten während der Studie noch gesteigert. Die daraus resultierenden hohen Estradiol-Werte, die allerdings in der Arbeit nicht gezeigt werden, können durchaus zu thromboembolischen Problemen geführt haben. Um arteriosklerotische Veränderungen



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Eberhard Nieschlag (Münster)

hervorrufen zu können, war der Behandlungszeitraum wiederum zu kurz.

Insgesamt ändert diese Studie nichts an den grundsätzlichen Empfehlungen zur Behandlung des Altershypogonadismus. Sie wird aber wieder eine Menge Wirbel gegen Testosteron erzeugen, obwohl in den letzten Jahren eine Reihe von Studien gezeigt haben, dass Testosteronmangel zu kardiovaskulären Erkrankungen prädisponieren und eine vorsichtige (!) Testosterontherapie sogar indiziert sein kann [2]. ◀

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Eberhard Nieschlag, FRCP President, European Society of Endocrinology, Centre of Reproductive Medicine and Andrology of the University, WHO Collaborating Centre for Male Reproduction, Domagkstraße 11, 48149 Münster.

### Literatur:

[1] Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, et al. 2010. Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-Onset Hypogonadism) des Mannes: ISA-, ISSAM- und EAU-Empfehlungen. J Repro-medizin Endokrinol 7:60-66 (www.kup.at/repromedizin).

[2] Jones TH. 2010. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? Trends Endocrinol Metab 21: 496-503.

## Ansprechraten auf Testosteron-Substitution

Bei Männern mit niedrigem Testosteronspiegel und Symptomen eines Hypogonadismus hat sich der Testosteronausgleich in den letzten Jahren weitgehend etabliert. Diesbezüglich wurden Daten aus der klinischen Praxis zu Ansprechraten und zur Akzeptanz einer mittel- bis langfristigen Testosteronsubstitution ausgewertet (Rhoden EL, Morgentaler A, 2010):

Die Männer hatten ein Jahr lang eine Testosterontherapie mit Injektionen oder Gel erhalten. Die Indikation für die Behandlung beruhte auf der Feststellung eines Testosterondefizits (Gesamttestosteron <3,0 ng/ml oder freies Testosteron <15 pg/ml) in Verbindung mit Symptomen eines Androgenmangels. Die Analyse umfasst Daten von 127 aufeinander folgenden Patienten (mittleres Alter: 58,4 Jahre). Fast alle von ihnen hatten sich aufgrund von ED und/oder Libidoverlustes in ärztliche Behandlung begeben.

Nach dreimonatiger Behandlung verspürten 70 % der Männer eine Besserung ihrer Symptome. Von den 127 Patienten blieben 80 (63 %) über volle 12 Monate bei der Testosteronsubstitution. Bei ihnen hatte sich der Therapieerfolg zu meist bereits während der ersten drei Monaten bemerkbar gemacht.

Bei 34 Männern (26,8 %) stellte sich der erhoffte Therapieerfolg nicht ein und sie beendeten die Behandlung vorzeitig. Bei den Nichtrespondern waren die höchsten Testosteron-Ausgangswerte gemessen worden.

**FAZIT:** Etwa zwei Drittel aller Männer, die aufgrund eines symptomatischen Testosterondefizits eine Testosteron-Substitutionstherapie beginnen, erfahren eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden.

→ Die durch Hypogonadismus verursachten Symptome sind unspezifisch und können eine Reihe von Ursachen haben, die einzeln oder kombiniert auftreten. Die Behandlungserfolge zeigen, dass ein hoher Prozentsatz von unspezifischen Beschwerden die Männer veranlassen einen Urologen aufzusuchen, offenbar auf ein Testosterondefizit zurückzuführen sind. Die Studie zeigt ferner, dass Männer mit einer Besserung ihrer Beschwerden die Therapie bereitwillig fortsetzen. jfs ◀

Rhoden EL, Morgentaler A, 2010. Symptomatic response rates to testosterone therapy and the likelihood of completing 12 months of therapy in clinical practice. J Sex Med 7:277-283.



## UNO – Urologische Netzwerk Organisation®

### Qualitätssicherung, Zielgenauigkeit, Individualität und Erhaltung der Lebensqualität bei der Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen



Dr. med. Alwin Weber  
(Michelstadt)

Für die Ärzteschaft ist die Verpflichtung zur Qualität an sich nichts Neues. Die Qualitätssicherung wurde bereits 1993 als unverzichtbarer Bestandteil der ärztlichen Versorgung rechtsbindend festgelegt und eingeführt. Sie zielt auf gute Patientenversorgung unter Berücksichtigung des medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritts ab.

Am Beispiel der Uro-Onkologie möchte ich in dieser Folge zeigen, welchen Standard der Versicherte/Patient heute erwarten kann, um entweder durch Vorsorge das Risiko einer Krebserkrankung zu vermindern oder durch eine Früherkennung und hohe Qualität der Behandlung die Therapieerfolge zu optimieren.

#### Mangel an Standards und Normen

Die Palette der sinnvollen und wünschenswerten Früherkennungsuntersuchungen ist breit gefächert, der gesetzliche Leistungskatalog umfasst aber nur eine begrenzte Auswahl der Leistungen und basiert auf dem Stand der späten 60er Jahre. Es ist deshalb sinnvoll über die weiteren sinnvollen Früherkennungsuntersuchungen die Patienten zu informieren und/oder anzusprechen.

Männergesundheitsprophylaxe ist trotz aller Aufklärung ein Stiefkind der Gesundheitsfürsorge – nur ca. 15 % aller Männer nutzen Vor-

sorge- oder Früherkennungsuntersuchungen.

#### Rahmenbedingungen für die Qualitätssicherung der ärztlichen Leistungen

Die Inanspruchnahme der Präventions- und Früherkennungsleistungen beruht auf Freiwilligkeit und wird in die Verantwortung des Versicherten/Patienten gelegt. Für den Patienten bedeutet dies, dass er im Bereich der Vorsorge und Früherkennung viele unterschiedliche Untersuchungsangebote vorfindet. Weil es keine Zulassungsbeschränkung oder Kontrollen der Ergebnisqualität dieser Untersuchungen gibt, ist dieses Angebot reine Vertrauenssache.

#### Onkologievereinbarung: Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung der Therapie von Krebsleiden ist im weiten Umfang bereits geregelt. Die Entwicklung geht sehr stark zur gesetzlich geregelten Spezialisierung und Qualifizierung von Ärzten zur onkologischen Versorgung von Patienten mit Krebsleiden.

Dazu gehören Qualitätssicherungsmaßnahmen bei der Zulassung zur ambulanten Versorgung, die in der „Onkologievereinbarung“ zwischen dem Spitzenverband der gesetzli-



Qualität durch Wissen und Zusammenarbeit.

chen Krankenkassen und der Kassenerztlichen Bundesvereinigung geregelt sind.

Das ist im Sinne der Patienten und im Sinne des sorgsamsten Umganges mit nebenwirkungsreichen und kostenintensiven Behandlungen bei begrenzten finanziellen Mitteln auch angebracht. Der Patient wird zukünftig und zum Teil schon heute nachprüfen können, ob sein Therapeut den Anforderungen des Gesetzgebers gerecht wird. Diese sogenannten **Präqualifikationskriterien** können heute von jedem Patienten oder Angehörigen mühelos im Internet mit den entsprechenden genannten Suchbegriffen recherchiert werden.

#### Onkologisch verantwortlichen Ärzte

Die urologischen Fachärzte der UNO – Urologische Netzwerk Organisation sind als „onkologisch verantwortliche Ärzte“ zugelassen und setzen auch



in der onkologischen Versorgung auf Qualitätssicherung, Spezialisierung, Transparenz und Zusammenarbeit. Motivation des Personals, Verbesserte Kommunikation zwischen den einzelnen Bereichen, Eigenverantwortung und Qualitätsverantwortung des Ausführenden reichen über den Organisations- und Qualifikationsgrad dieser ärztlichen Kooperation.

### Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement im UNO-Netzwerk

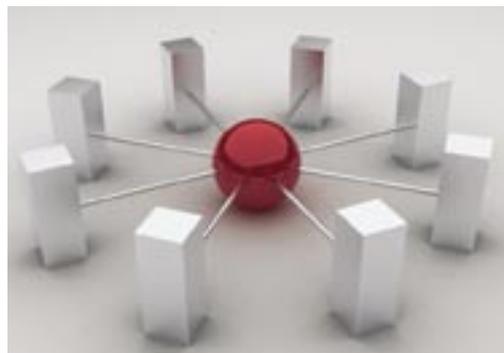
Hohe Qualität unserer Dienstleistung führt zu Zufriedenstellung unserer Patienten. Die Erwartungen von hochwertiger medizinischer Leistung in Verbindung mit gutem Service unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit werden erfüllt. Unser modernes Qualitätsmanagement ist ein System von Maßnahmen, die uns dieses Ziel zu erreichen hilft. Die wesentlichen Elemente dazu sind die persönlichen Techniken und Instrumente, die jeder Mitarbeiter, der bei Umsetzung von umfassendem Qualitätsmanagement mitwirkt, beherrscht. Ein großer Teil dieser Fertigkeiten besteht aus menschlichen Fähigkeiten sowie aus sozialen und organisatorischen Eigenschaften. Zur Qualitätssicherung im gesamten Netzwerk setzen die UNO-Praxen ein gemeinsames



IT-gestütztes **Qualitätsmanagementsystem** der Fa. ASD Concepts ein und befinden sich damit im **Zertifizierungsprozess** nach EcoStep (ISO 9001 für Qualitätsmanagement, ISO 14001 für Umweltmanagement und BS OHSAS 18001 für Arbeitsschutz) in Kooperation mit dem Umweltministerium Hessen in Wiesbaden und dem RKW Hessen.

Schon heute werden an mehreren Standorten des onkologischen Facharztnetzes UNO die Vorgaben der voraussichtlich ab 01.01.2011 geltenden onkologischen Versorgung eingehalten. Dazu gehört das Vorhalten von räumlichen Voraussetzungen wie Liegendszufahrt, mehrere Infusionsplätze, speziell ausgebildete onkologische Fachkräfte und organisatorischen Voraussetzungen wie gemeinsame Dokumentation und eine elektronische zentrale Patientenakte innerhalb des Netzwerkes.

Das UNO –Netzwerk® setzt dabei auf die wohnortnahe interdisziplinäre Zusammenarbeit in Tumorkonferenzen mit onkologisch tätigen Kollegen (Radiologe, Onkologe, Chirurg, Palliativmediziner in Praxen und Kliniken), aber auch auf den Anschluss an universitäre onkologische Strukturen (UMM-Universitätsmedizin Mannheim, Urologische Universitätsklinik). Hier hat die UNO zusammen mit UMM, Sektion Uro-Onkolo-



UNO- Kompetenznetzwerk

gie ein vernetztes Kooperationsprojekt zur externen Qualitätssicherung und als Zweitmeinungszentrum aufgebaut.

### Patientenorientierte Behandlung

Voraussetzungen für eine gezielte und gut verträgliche Therapie sind das frühe Erkennen einer Erkrankung durch sensitive und spezifische Diagnostik, die Anwendung von biotechnischen Analysemethoden zur guten Vorausswahl von krebserkrankenden Zielstrukturen in der Zelle, der Einsatz von spezifischen Operationsmethoden und moderner Medikamente (Antikörpertherapie, Biologicals, u.v.m.). Die Zeit der „Gießkannenmedizin“ nach Schema „Einfach“ ist vorbei und damit auch die Zeit der Behandlungsmöglichkeiten an jedem Ort, zu jeder Zeit, durch jeden Arzt.

Die Diagnose Krebs ist immer eine belastende Situation für Patienten und Angehörige. Deshalb kommt der Führung und Begleitung der Patienten durch den behandelnden Arzt seines Vertrauens in jeder Phase der Erkrankung eine große Bedeutung für den Therapieerfolg zu.

Ein wichtiger Pfeiler ist die Aufklärung und Information der Patienten; die urologischen Fachärzte der UNO betreiben z.B. eine gemeinsame patientenorientierte Internetplattform [www.uno-online.info](http://www.uno-online.info).

Wenn Sie Fragen zu dem Thema haben, besuchen Sie uns auf unserer Homepage [www.uno-online.info](http://www.uno-online.info) oder schauen Sie an unserem UNO-Stand auf der Gesundheitsmesse im Darmstadt am 2. und 3. Oktober 2010 vorbei ([www.gesundheitsmesse-darmstadt.de](http://www.gesundheitsmesse-darmstadt.de)).

**Verfasser:** Dr. med. Alwin Weber, Facharzt für Urologie, Frankfurter Str. 37, 64720 Michelstadt, E-Mail: [weber@urologie-odenwald.de](mailto:weber@urologie-odenwald.de)

#### [www.uno-online.info](http://www.uno-online.info)

- Weber – Drehmer (Michelstadt)
- Jungmann – Weißenfels (Darmstadt)
- Luther – Hengsbach (Miltenberg)
- Moehlis (Darmstadt)
- Meschkat (Obernburg)
- Muscheck (Mörlenbach)
- Weiß (Lampertheim)



# Uro-Onkologie

## Urothelkarzinom der Harnblase Höchst variable Risiken für Rezidive und Progression



Mikropapilläres Urothelkarzinom

Das Urothelkarzinom ist der bei weitem häufigste Tumor der Harnblase. Das Erkrankungsrisiko von Männern ist bis zu fünfmal höher als das von Frauen. Eine Reihe von Befunden deutet auf eine hormonelle Komponente in der Ätiologie und Progression des Urothelkarzinoms hin. Bei der Diagnosestellung ist der Krebs in 70 % bis 80 % der Fälle noch auf das Epithel beschränkt. Diese pTa-Tumoren werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation gemäß ihrer klinischen, histopathologischen und molekularen Eigenschaften in niedrig- und hoch-maligne papilläre Tumoren eingeteilt. Das Carcinoma in situ (Cis) ist auch bei einer Ausdehnung auf nur wenige Zellen mit einem hohen Malignitätspotenzial behaftet. Die Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin ist zumindest bei hoch-malignen nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinomen einschließlich Cis als Standardtherapie etabliert. Darüber hinaus kommen beim Blasenkarzinom sowohl intravesikale und systemische Chemotherapien zur Anwendung. Aufgrund der hohen Malignität zahlreicher Blasentumoren stellt die radikale Zystektomie vielfach nicht nur bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die geeignetste Therapieform dar.

### Epidemiologie des Urothelkarzinoms der Harnblase

Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen und steht beim Mann nach dem Prostata-, Lungen- und Dickdarmkarzinom an vierter Stelle aller Malignome. In ca. 95 % der Fälle handelt es sich um epitheliale Tumoren, von denen wiederum mehr als 90 % Urothelkarzinome sind.

Tatsache ist, dass Männer von Krebserkrankungen der Harnblase bis zu fünfmal häufiger betroffen sind als Frauen. Als Erklärung hierfür wird oft eine berufliche Exposition mit Karzinogenen angeführt. Verschiedene alternative Hypothesen berücksichtigen in erster Linie genetische, anatomische, hormonelle, sozio-ökonomische und Umweltfaktoren.

Bei Frauen ist ein Harnblasenkarzinom bei der Diagnosestellung häufiger als bei Männern bereits in ei-

nem fortgeschrittenen Stadium. Demzufolge sterben relativ gesehen weniger Männer als Frauen an Blasenkrebs. Ferner steht weibliches Geschlecht im Zusammenhang mit einem schlechteren Ergebnis nach Zystektomie [1].

### WHO-Klassifikation der Harnblasenkarzinome

Das lokalisierte Blasenkarzinom wird in nicht-muskelinvasive (Ta, T1, Cis) und muskelinvasive (T2a-T4b) Krankheitsstadien untergliedert. Entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation wird bei nicht-invasiven Urothelkarzinomen (Ta) zwischen „low grade“- und „high grade“-Tumoren unterschieden (**Tabelle**). Die Klassifizierung dieser papillären Urotheltumoren (pTa) erfolgt nach zunehmendem Atypiegrad in ein non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP), ein nicht inva-

## In der molekularen Pathogenese und Prognose des Urothelkarzinoms lassen sich zwei differente Entwicklungswege unterscheiden

sives papilläres Urothelkarzinom „low grade“ und ein nicht invasives papilläres Urothelkarzinom „high grade“. Bei PUNLMP und nicht invasiven papillären Urothelkarzinomen „low grade“ sind die genetische Instabilität und damit Epitheltypen nur gering ausgeprägt. Das Risiko der Progression wird als niedrig (<5 %) eingestuft. Die genetisch instabilen „high grade“-Tumoren weisen hingegen deutliche Epitheltypen auf. Aus ihnen entwickeln sich mit höherer Wahrscheinlichkeit invasive Tumoren.

Mit der Einführung einer Subklasse nicht-invasiver, hoch-maligner („high grade“) Urothelkarzinome wird zugleich eine neue, in ihrer Inzidenz nicht unerhebliche Klasse von Hochrisiko-Patienten definiert, für deren Behandlung gegenwärtig keine einheitlichen Therapieempfehlungen vorliegen. In den bisherigen Studien waren solche Patienten in die älteren WHO-Kategorien pTaG2 und pTaG3 aufgeteilt.

Als flache intraepitheliale Läsionen werden das Carcinoma in situ (Cis) mit „high grade“ und die Dysplasie als „low grade“ klassifiziert.

Patienten mit einem pT1-Blasentumor werden über die Invasion des subepithelialen Bindegewebes (Lamina propria) definiert. Obwohl T1-Tumoren als oberflächlicher Blasenkrebs klassifiziert wird, kommen solche Tumoren in unmittelbarem Kontakt mit den subepithelialen Blut- und Lymphgefäßen. Bei Patienten mit T1-Übergangszelltumoren, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen, finden sich nicht selten Metastasen in den regionalen Lymphknoten. Gen-Expressionsprofile lassen eine weitgehende Übereinstimmung mit muskelinvasiven pT2-Tumoren erkennen [2].

In der molekularen Pathogenese und Prognose des Urothelkarzinoms lassen sich zwei differente Entwicklungswege unterscheiden [3, 4]: In oberflächlichen Blasentumoren treten „gain-of function“-Mutationen der Onkoproteine RAS, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 und Phosphatidylinositol-3-Kinase wie auch Deletionen im langen Arm von Chromosom 9 (9q) häufig auf. Andererseits finden sich beim Cis und in invasiven Tumoren „loss-of-function“-Mutationen der Tumorsuppressorproteine p53, Retinoblastom und PTEN.

Die Rationale für die zwei inzwischen gut definierten Entwicklungswege des Blasenkarzinoms ist allerdings noch unklar. Castillo-Martin et al. (2010) entwickelten eine Arbeitshypothese wonach das pseudo-stratifizierte Übergangsepithel mit Basal- und Intermediärzellen einerseits sowie Superfizialzellen andererseits von jeweils unterschiedlichen Vorläuferzellen abstam-

men. Beide Entwicklungswege sind durch bestimmte Markerproteine charakterisiert. Basal- und Intermediärzellen exprimieren verschiedene hochmolekulare Zytokeratine, während in Superfizialzellen insbesondere zwei niedermolekulare Zytokeratine gefunden werden. Ferner unterscheiden sich Basal- und Intermediärzellen von Superfizialzellen durch ihren p63-positiven bzw. p63-negativen Phänotyp.

**Tabelle:** Grading der nicht-invasiven Urothelkarzinome

WHO 1972	WHO 2004
pTaG1 (40-50 %)	PUNLMP (20 %)
pTaG2 (50-60 %)	„low grade“ (60 %)
pTaG3 (5 %)	„high grade“ (20 %)

PUNLMP = papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

### Mikropapilläres Urothelkarzinom der Blase

Eine mikropapillare Morphologie kommt in Neoplasien verschiedener Organsysteme vor. Solche Tumoren – darunter auch Urothelkarzinome mit mikropapillären Merkmalen – sind verhältnismäßig selten. Sie entwickeln ungeachtet der Herkunft des Ursprungstumors überwiegend ein sehr aggressives Verhalten. Insgesamt haben mikropapilläre Urothelkarzinome eine sehr schlechte Prognose, auch wenn einige Studien berichten, dass das Krankheitsergebnis durch frühzeitige radikale Zystektomie verbessert werden könne. Die Tumoren sprechen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht auf eine als Zweitlinientherapie angewandte Chemotherapie an [5].

Lopez-Beltram et. al. (2010) berichten über 13 Fälle von invasiven mikropapillären Varianten des Urothelkarzinoms der Harnblase. Die mikropapilläre Komponente in den Tumorproben variierte anteilmäßig von 50 % bis zu 100 %. Alle Patienten hatten Blasenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (>pT2) und bei 8 wurden Metastasen in Lymphknoten vorgefunden. Immunhistochemisch wurden sowohl in den mikropapillären Anteilen als auch in angrenzenden herkömmlichen Urothelkarzinomen positive Färbergebnisse für MUC1 und 2, Zytokeratin 7, PTEN, p53 sowie Ki-67 erhalten. In einigen Fällen ließen sich auch HER2, Uroplakin, Zytokeratin 20, CA125 und p16 nachweisen. Der Immu-

## Der Verlust der Androgenrezeptor-Expression steht offenbar im Zusammenhang mit invasivem Blasenkrebs

nophänotyp des mikropapillären Karzinoms spricht somit für einen urothelialen Ursprung [6].

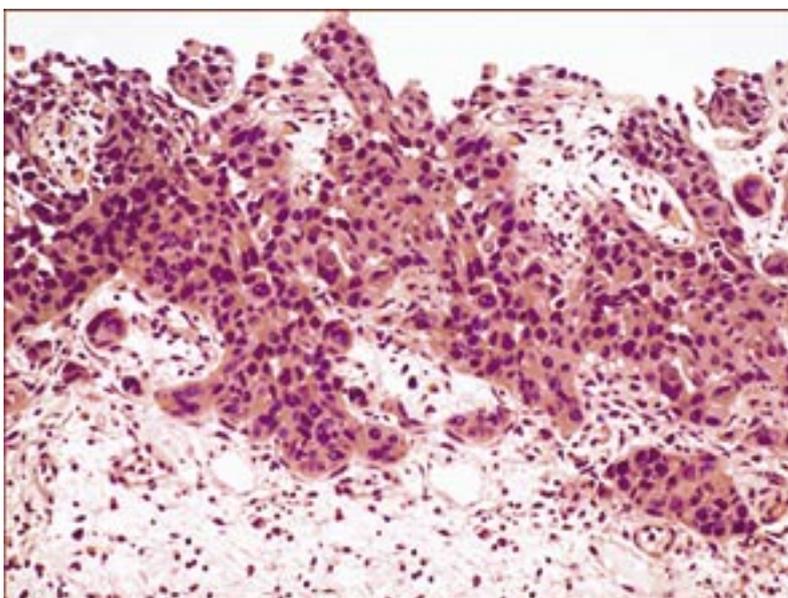
### Hormonelle Aspekte beim Urothelkarzinom

Bei der Suche nach möglichen Erklärungen für die unterschiedliche Inzidenz wie auch für die unterschiedlichen Eigenschaften des Urothelkarzinoms der Harnblase bei Männern und Frauen wurden Sexualsteroidhormone und deren Rezeptoren in der Harnblase untersucht. Hierbei deuten tierexperimentelle Befunde auf eine Rolle des Androgen/Androgenrezeptor-Systems beim Blasenkrebs hin. Wildtyp- und so genannte Androgenrezeptor-Knockout (ARKO)-Mäuse wurden mit dem Blasenkrebs auslösenden N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamin behandelt. Bei mehr als 92 % der männlichen und 42 % der weiblichen Wildtyp-Mäuse entwickelte sich Blasenkrebs, während das bei keiner männlichen oder weiblichen ARKO-Maus der Fall war [7].

Androgenrezeptoren wurden beim Menschen im normalen Blasenepithel wie auch in Blasentumoren von Männern und Frauen nachgewiesen. In Zelllinien aus menschlichen Übergangszell-Karzinomen ließen sich durch Behandlung mit kleinmolekularer interferierender RNA (siRNA) gegen den Androgenrezeptor die Proliferationsraten wie auch die Migra-

tionskapazität der Zellen deutlich senken und die Apoptoseraten signifikant steigern. Zugleich wurde eine Erniedrigung der Expression von Wachstums- und Metastasierungs-bezogenen Genen wie Cyclin D1, Bcl-xL und der Matrix-Metalloproteinase-9 mittels quantitativer Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion festgestellt. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Behandlung von Urotheltumor-tragenden Nacktmäusen bei Behandlung mit siRNA gegen den Androgenrezeptor. Die Untersucher glauben, dass die Herunterregulierung der Androgenrezeptor-Expression bei Blasenkrebs als therapeutisches Ziel genutzt werden könnte [8].

Boorjian et al. (2004) bewerteten 49 aufeinanderfolgende Fälle von Urothelkarzinomen der Harnblase bezüglich ihrer Expression des Androgenrezeptors (AR). In 26 Tumoren (53,1 %) wurden AR nachgewiesen. Mit höherem pathologischen Stadium sank der Anteil an Tumoren mit AR-Expression – von 88,9 % bei pTa-Läsionen bis auf 0 % bei pT3-Tumoren. Insgesamt exprimierten 75 % der so genannten oberflächlichen nicht-muskelinvasiven Tumoren (pTa, pT1, Cis) Androgenrezeptoren, verglichen mit nur 21,4 % der muskelinvasiven Tumoren. Der Anteil Androgenrezeptor-exprimierender Zellen betrug 62,5 % in pTa-Tumoren, 31 % in pT1-Tumoren und 20 % in pT2-Tumoren. Diese Befunde legen den Schluss nahe, dass der Verlust der AR-Expression im Zusammenhang mit invasivem Blasenkrebs steht [9].



Urothelkarzinom (pT1): Verstreute Epithelzellhaufen liegen im subepithelialen lockeren Bindegewebe.

### Therapieoptionen bei nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs

Harnblasenkarzinome befinden sich bei der Diagnosestellung weit überwiegend noch in einem nicht-invasiven Stadium (pTa). In weniger als 20 % der Fälle erkranken Männer vor Erreichen des 60. Lebensjahres.

In der Therapie des nicht-invasiven Urothelkarzinoms der Harnblase kommen operative (blasenerhaltend und nicht-blasenerhaltend; partielle Zystektomien werden nur in Ausnahmefällen durchgeführt) wie auch konservative Therapieverfahren zur Anwendung.

### Transurethrale Resektion (TUR)

Bei der transurethralen Resektion (TUR) werden beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom zugleich diagnostische und kurative Ziele verfolgt. Hierbei gilt

es das korrekte Tumorstadium zu erfassen und alle sichtbaren Läsionen vollständig zu entfernen.

Bei pT1-Tumoren und bei positiven Randbiopsien ist eine Nachresektion nach 1-6 Wochen erforderlich. Diese Maßnahme empfiehlt sich auch bei Ta/T1-„high grade“-Karzinomen. Weiterhin ist eine Nachresektion bei Patienten angezeigt, in deren pathologischem Präparat keine Muskulatur zu erkennen war [10].

### Radikale Zystektomie

Auch bei Hochrisiko-Blasenkrebs der Stadien Ta, T1 und Cis wird von der EAU eine Empfehlung für die radikale Zystektomie als alternative Therapie bei Rezidiven nach intravesikaler Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin ausgesprochen [11].

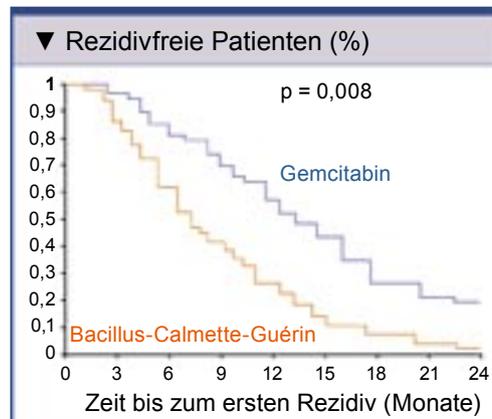
### Strahlenbehandlung im Rahmen multimodaler Therapien

In einer aktuellen Übersichtsarbeit berichten Kotwal und Munro (2010) über Ergebnisse verschiedener Studien der letzten Jahre, in denen Patienten mit Hochrisiko-pT1-Tumoren oder organbegrenztem muskelinvasivem Blasenkrebs im Rahmen einer multimodalen Therapie – meist in Verbindung mit endoskopischer Tumorsektion und einer Chemotherapie – bestrahlt wurden. Solche Prüfungen waren überwiegend in einzelnen Institutionen durchgeführt worden. Sie zeigten durchweg befriedigende Resultate hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle des Tumors [12].

### Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin

Bereits in den späten 1980er Jahren zeigte sich, dass die Verabreichung von Bacillus Calmette-Guérin (attenuierte Tuberkuloseerreger) in die Harnblase eine effektive Form der Immuntherapie dieser Krankheit darstellt. Auch wenn die exakten Mechanismen noch nicht aufgeklärt sind, wird davon ausgegangen, dass Bacillus Calmette-Guérin offenbar eine lokale Immunreaktion gegen den Tumor hervorruft.

In einer aktuellen Literaturübersicht wird die Rolle von Bacillus Calmette-Guérin in der Behandlung bei nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs analysiert. Die Autoren gelangen anhand der kontrollierten Studien aus den Jahren von 1976 bis 2008 zu dem Schluss, dass Bacillus Calmette-Guérin hinsichtlich der Vermeidung eines Rezidivs als effektivstes intravesikales Agens gelten kann. Inwieweit die Behandlung mit dem Bacillus Calmette-Guérin die Progression der Krankheit unterdrücken kann, wird allerdings kontrovers diskutiert und steht damit in gewisser Weise im Widerspruch zu vorausgegangenen Metaanalysen. Die Autoren präzisieren weiterhin, dass die In-



**Abb. 1:** Kaplan-Meier-Kurven für rezidivfreies Überleben bei Patienten mit einem nicht-muskelinvasivem „high risk“-Urothelkarzinom der Harnblase, bei denen nach dem Fehlschlagen einer Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin eine radikale Zystektomie indiziert gewesen wäre, aber aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt werden konnte, und die randomisiert nochmals mit Bacillus Calmette-Guérin oder intravesikal mit Gemcitabin behandelt wurden (nach Di Lorenzo G, et al. 2010).

stillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin der Chemotherapie beim nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs mit intermediärem Risiko hinsichtlich Rezidivvermeidung nicht aber hinsichtlich Progression anerkanntermaßen überlegen ist. Bei ihrer Anwendung ist in den entsprechenden Fällen die erhöhte Toxizität der Behandlung in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Bei nicht-muskelinvasivem „high risk“-Blasenkrebs wird die Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin uneingeschränkt als Standardtherapie empfohlen [13].

## Die Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin gilt hinsichtlich der Vermeidung eines Rezidivs als effektivste Behandlungsoption

### Instillation mit Gemcitabin nach Bacillus Calmette-Guérin

Patienten mit einem nicht-muskelinvasivem „high risk“-Urothelkarzinom der Harnblase, bei denen nach dem Fehlschlagen einer Instillationstherapie mit Bacillus Calmette-Guérin eine radikale Zystektomie indiziert gewesen wäre, aber aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt werden konnte, wurden randomisiert nochmals mit Bacillus Calmette-Guérin oder intravesikal mit Gemcitabin behandelt. Die Kaplan-Meier-Kurven für rezidivfreies Überleben zeigen einen deutlich günstigeren Verlauf für den Gemcitabin-Arm (**Abb. 1**). In beiden

## Bis 40 % der Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs sprechen auf eine Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin nicht an

Behandlungsgruppen traten relativ wenige schwere (Grad 3) Nebenwirkungen auf [14].

### Intravesikales Gemcitabin und Mitomycin im Vergleich

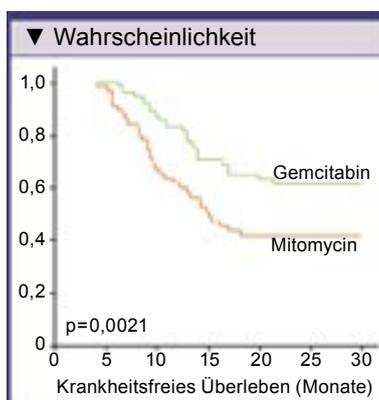
Je nach Untersuchung sprechen 30 % bis 40 % der Patienten mit oberflächlichem Blasenkrebs auf eine Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin nicht (hinreichend) an, und von denen, die initial ansprechen, erleiden 45 % innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv.

In der aktuellen Phase-III-Studie wurde Gemcitabin versus Mitomycin bei rezidiviertem oberflächlichem Übergangszellkarzinom der Harnblase (Ta-T1, G1-G3) verglichen. Die Tumoren waren nach intravesikaler Bacille-Calmette-Guérin-Instillation progredient oder rezidiv geworden, bzw. die Patienten kamen für eine solche Therapie nicht in Frage [15]. Die insgesamt 120 Patienten erhielten sechswöchig intravesikale Infusionen mit Gemcitabin (2 g in 50 ml Kochsalzlösung) oder Mitomycin (40 mg).

Die Patienten in beiden Armen, die nach einem initialen Behandlungskurs ohne Rezidiv blieben, setzten die Therapie aus zehn monatlichen Behandlungen im ersten Jahr fort.

Von den 120 randomisierten Patienten (60/60; 47/46 Männer) konnten die Daten von 55 Patienten im Mitomycin-Arm und 54 Patienten im Gemcitabin-Arm ausgewertet werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug in beiden Armen 36 Monate.

Im Gemcitabin-Arm blieben 39 von 54 Patienten (72%) und im Mitomycin-Arm 33 von 55 Patienten (62%) ohne Rezidiv (**Abb. 2**).



**Abb. 2:** Kaplan-Meier-Kurven für krankheitsfreies Überleben seit Studieneintritt bei Patienten mit oberflächlichem Blasenkrebs Grad 3 (nach Addeo R, et al. 2010).

Bei den Patienten mit einem Rezidiv unter der Behandlung waren 10 Tumoren im Mitomycin-Arm und 6 Tumoren im Gemcitabin-Arm auch im Stadium progredient geworden. Eine chemische Zystitis trat im Mitomycin-Arm signifikant häufiger auf als im Gemcitabin-Arm ( $p=0,012$ ).

Gemcitabin erwies sich rezidiviertem oberflächlichem Blasenkrebs gegenüber Mitomycin als wirksamer und besser verträglich. Ihm wird die Rolle eines Kandidaten für die Instillationstherapie bei Patienten mit refraktärem Übergangszellkarzinom beigegeben. *(wird fortgesetzt)*

Joachim F. Schindler

### Literatur:

- [1] Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, et al. 2009. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int* 105:300-308.
- [2] Wild PJ, Herr A, Wissmann C, et al. 2005. Gene expression profiling of progressive papillary noninvasive carcinomas of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 11:4415-4429.
- [3] Hofstädter F, 2008. Urothelkarzinom. *Lernit die Pathologie von der Molekularpathologie?* *Pathologie* 29(Suppl 2):145-148.
- [4] Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, et al. 2010. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol* 28:401-408.
- [5] Watts KE, Hansel DE, 2010. Emerging concepts in micropapillary urothelial carcinoma. *Adv Anat Pathol* 17:182-186.
- [6] Lopez-Beltran A, Montironi R, Blanca A, Cheng L, 2010. Invasive micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol* 41:1159-1164.
- [7] Miyamoto H, Yang Z, Chen Y-T, et al. 2007. Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals. *J Natl Cancer Inst* 99:558-568.
- [8] Wua J-T, Han BM, Yu S-Q, et al. 2010. Androgen Receptor is a Potential Therapeutic Target for Bladder Cancer. *Urology* 75: 820-827.
- [9] Boorjian S, Ugras S, Mongan NP, et al. 2004. Androgen receptor expression is inversely correlated with pathologic tumor stage in bladder Cancer. *Urology* 64:383-388.
- [10] vom Dorp F, Kausch I, Jocham D, 2007. Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms. *Dtsch Arztebl* 104:A 797-A 802.
- [11] Babjuk M, Oesterlinck W, Sylvester R, et al. 2008. EAU guidelines on nonmuscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 54:303-314.
- [12] Kotwal S, Munro N, 2010. Radiotherapy in localized bladder cancer: what is the evidence? *Curr Opin Urol* 20:426-431.
- [13] Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, et al. 2010. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 57:410-429.
- [14] Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. 2010. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 116:1893-1900.
- [15] Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. 2010. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol* 28:543-548.

## Amplifikation des *HER2*-Gens in invasiven Urothelkarzinomen der Blase

Bei 5,1 % von 1 005 Paraffin-eingebetteten Gewebeproben von invasiven Blasenkarzinomen wurde die Amplifikation des *HER2*-Gens nachgewiesen. Hieraus könnten sich klinische Konsequenzen für die Behandlung von Patienten mit *HER2*-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom der Blase ergeben. Solche Patienten sind potenzielle Kandidaten für zielgerichtete Therapien gegen *HER2*.

**D**er humane Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (*HER2*) spielt durch seine Tyrosinkinase-Aktivität eine Rolle bei physiologischen Mechanismen im Rahmen der Zellproliferation. Daher wurde in invasiven Blasenkarzinomen nach transurethraler Resektion oder Zystektomie mit den gleichen Kriterien wie sie bei Brustkrebs Anwendung finden, die Expression des *HER2*-Proteins immunhistochemisch bewertet. In

Proben mit einer als 2+ oder 3+ eingestuften Überexpression wurde mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) hinsichtlich einer Amplifikation des *HER2*-Gens untersucht.

In 93 (9,2 %) der Tumoren wurde eine *HER2*-Überexpression registriert. Eine *HER2*-Amplifikation war indes nur in allen (51) als 3+ eingestuften und keiner als 2+ eingestuften *HER2*-überexprimierenden Proben nachzuweisen. ◀

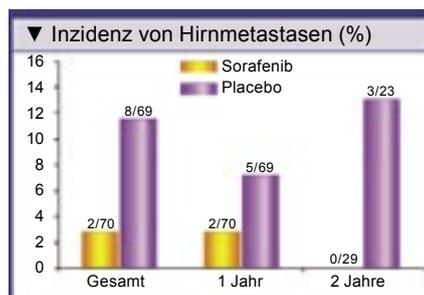
Der mit FISH nachgewiesene Anteil (5,1 %) an invasiven Urothelkarzinomen der Harnblase, in denen das *HER2*-Gen amplifiziert ist, stimmt mit dem Ergebnis von 4,8 % in der Dissertationsarbeit von K. G. Weitsch am Institut für Pathologie der Universität zu Lübeck aus dem Jahr 2005 auffallend gut überein (frühere Berichte in der Literatur: 0 % bis 32 %).

Laé M, Couturier J, Oudard S, et al. 2010. Assessing *HER2* gene amplification as a potential target for therapy in invasive urothelial bladder cancer with a standardized methodology: results in 1005 patients. *Annals of Oncology* 21:815-819.

## Mit Sorafenib weniger Hirnmetastasen beim Nierenzellkarzinom

In der multizentrischen Phase-III-Studie Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial (TARGET) wurden Patienten mit nicht resektierbarem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom randomisiert einer Behandlungsgruppe mit oder einer Placebogruppe zugewiesen. In einer Subpopulation der Studie sollte retrospektiv die Inzidenz von Hirnmetastasen in beiden Gruppen verglichen werden.

**D**ie Inzidenz von Hirnmetastasen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom beträgt ca. 10 % bis 20 %.



Gesamt-, Ein- und Zweijahresinzidenz von Hirnmetastasen bei Patienten, die mit Sorafenib oder Placebo behandelt worden waren.

Die Daten von 139 Patienten aus zwei TARGET-Zentren wurden retrospektiv bezüglich des Auftretens von Hirnmetastasen ausgewertet. Das einzige Auswahlkriterium für die aktuelle Subanalyse war die Zugehörigkeit zu einem der beiden Zentren.

Nach einem medianen Follow-up von 19,3 Monaten hatten sich bei 7 % der Patienten Hirnmetastasen gebildet. Die Gesamtinzidenz von Hirnmetastasen betrug in der mit Sorafenib behandelten Gruppe 3 % (2 von 70 Patienten) gegenüber 12 % (8 von 69 Patienten) in der Placebogruppe. Die Inzidenz war jeweils auch nach einem und zwei Jahren in der Sorafenib-Gruppe signifikant niedriger. ◀

Retrospektive Analysen in einer Subpopulation der Zulassungsstudie von Sorafenib ergaben in der Behandlungsgruppe gegenüber der Placebogruppe eine signifikant geringere Inzidenz von Hirnmetastasen. Sollte sich der Befund bestätigen, könnte die anti-angiogenetische Therapie mit Sorafenib eine potente präventive Behandlungsoption gegen Hirnmetastasen bei Patienten mit nicht resektierbarem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom sein.

Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, et al. 2010. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Annals of Oncology* 21:1027-1031.

## Kastrationsresistenter Prostatakrebs Bevacizumab, Thalidomid, Docetaxel

Die anti-angiogenetischen Substanzen Thalidomid und Bevacizumab zeigten jeweils in Verbindung mit Docetaxel bei metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakrebs (CRPC) erhebliche antitumorale Aktivität. Da Thalidomid und Bevacizumab unterschiedliche „Targets“ haben, wurde vermutet, dass die Therapie mit Docetaxel kombiniert mit beiden Angiogenesehemmern eine gesteigerte klinische Aktivität haben könnte.

**D**ie Kombinationstherapie (Bevacizumab, Thalidomid, Docetaxel, Prednison) wurde sowohl an Mäusen mit einem PC3-Xenotransplantat als auch an Patienten mit progredientem, metastasiertem CRPC getestet. Das anhand eines Halabi-Nomogramms prognostizierte mediane Überleben der Patienten belief sich auf ca. 14 Monate.

Im Mausmodell wurde das Tumorstadium unter der Kombinationstherapie äußerst effektiv gehemmt.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren insgesamt 1 278 Behandlungszyklen verabreicht worden – im Mittel

20 pro Teilnehmer. Von den behandelten Patienten hatten 90 % einen Abfall des Serum-PSA-Spiegels um mehr als 50 %. Die mediane Zeit bis zur Progression und das mediane Gesamtüberleben betragen 18,3 Monate bzw. 28,2 Monate.

Alle Patienten entwickelten eine Neutropenie Grad 3/4. Eine Anämie oder Thrombozytopenie Grad 3/4 wurden allerdings nur bei 20 % der Männer beobachtet. Ein Myokardinfarkt mit Todesfolge steht im Einklang mit bekannten Reaktionen auf eine längerfristige Therapie mit Bevacizumab. ◀

Die Zugabe von Bevacizumab plus Thalidomid zu Docetaxel erwies sich bei metastasiertem, hormonrefraktärem CRPC als hochaktive Kombination mit beherrschbarer Toxizität.

Die mediane Überlebenszeit von 28,2 Monaten in der Patientenpopulation mit bekanntermaßen schlechter Prognose erscheint ermutigend. Weitere klinische Prüfungen mit Docetaxel in Kombination mit anti-angiogenetischen Substanzen bei CRPC scheinen gerechtfertigt.

**Ning Y-M, Gulley JL, Arlen PM, et al. 2010.** Phase II trial of bevacizumab, thalidomide, docetaxel, and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:2070-2076.

## Kastrationsresistenter Prostatakrebs Docetaxel, Estramustin, Hydrokortison

Nach zahlreichen enttäuschenden Ergebnissen mit Chemotherapien beim kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC), wurden erst mit Taxanbasierten Therapiechemata Überlebensvorteile erreicht. Die Kombination von Docetaxel, Estramustin und Hydrokortison wurde an einer japanischen CRPC-Patientenpopulation getestet.

**A**n der Studie waren 63 Prostatakrebs-Patienten mit Metastasierung oder Anstieg des PSA-Spiegels unter einer Androgendeprivationstherapie beteiligt. Die Behandlung erfolgte im 21-Tage-Zyklus mit der intravenösen Gabe von 70 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel am zweiten Tag und 560 mg Estramustin an den jeweils ersten fünf Tagen. Hydrokortison wurde kontinuierlich gegeben. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht tolerierbarer Ereignisse fortgeführt.

Im Mittel erhielten die Patienten elf Chemotherapiekurse. Der PSA-Spiegel sank

in 32 Fällen um mehr als 50 %; bei 18 Patienten sogar um mehr als 90 %. Die mittlere Zeit bis zur PSA-Progression betrug sechs Monate (1 bis 41 Monate) und die mittlere Überlebenszeit 14 Monate (1 bis 56 Monate). Der PSA-Spiegel, Hämoglobin, alkalische Phosphatase und der Performance-Status vor Beginn der Chemotherapie waren in univariaten Analysen signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben.

Es traten bei 87 % der Patienten Neutropenien Grad 3/4 auf. Ferner wurden eine interstitielle Pneumonie Grad 5 und zwei Myokardinfarkte Grad 4/5 registriert. ◀

Die Kombinationstherapie mit Docetaxel, Estramustin und Hydrokortison kann für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs einen Überlebensvorteil bedeuten.

Die Autoren bewerten das Toxizitätsprofil als akzeptabel und glauben, dass es Wert sei zu untersuchen, welche Patienten von dem Therapieregime in besonderem Maße profitieren könnten.

**Nakagami Y, Ohoro M, Sakamoto N, et al. 2010.** Safety and efficacy of docetaxel, estramustine, and hydroxycortisone in hormone-refractory prostate cancer patients. *Int J Urol* 17:629-34.

## PSA-Anstiegsgeschwindigkeit nach vorausgegangener negativer Biopsie

Die Erhöhung des PSA-Spiegels pro Zeitintervall wurde verschiedentlich als Marker propagiert, um bei der Diagnose von Prostatakrebs zu helfen. Diesbezüglich wurde in einer aktuellen Studie untersucht, ob die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit geeignet ist, bei Männern, deren PSA-Spiegel nach einer Prostatabiopsie mit negativem Befund weiterhin anhaltend erhöht ist, auf das Ergebnis einer erneuten Biopsie schließen zu können.

Die Daten für die Analyse stammen von Teilnehmern der European Randomized Screening study of Prostate Cancer der Sektionen Göteborg und Rotterdam, die sich nach einer initialen Prostatabiopsie mit negativem Befund einer oder mehrerer Rebiopsien unterzogen hatten.

In 363 (14 %) von 2 579 Rebiopsien wurde Prostatakrebs diagnostiziert. In 44 (1,7 %) der Fälle handelte es sich um „high grade“-Tumoren (Gleason Score 7

oder darüber). Bei Männern mit positivem Biopsiebefund lagen der PSA-Spiegel und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit im Mittel nur geringfügig höher als bei den Männern mit negativem Biopsiebefund. Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit hatte hinsichtlich der Detektion „herkömmlicher“ Prostatakarzinome nur eine geringe prädiktive Genauigkeit von zweifelhaftem klinischem Wert. Für „high-grade“-Tumore schien der prädiktive Wert jedoch höher zu liegen. ◀

Nach einer Prostatabiopsie mit negativem Ergebnis haben Männer ein verringertes Risiko, bei einer folgenden Biopsie mit der Diagnose Prostatakrebs konfrontiert zu werden. Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit erwies sich als wenig effektiver Prädiktor des Ergebnisses einer Rebiopsie.

Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, et al. 2010. Prostate specific antigen does not aid prostate cancer detection in men with prior negative biopsy. J Urol 184:907-912.

## Behandlung von Hitzewallungen unter einer Androgendeprivationstherapie

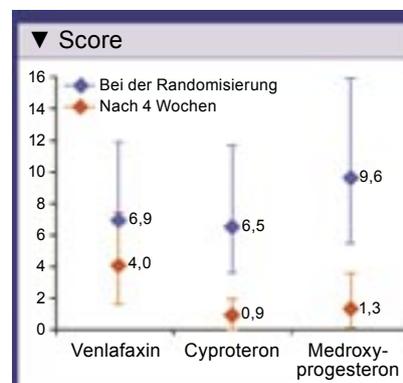
Bei Prostatakrebs-Patienten, die sich einer Androgendeprivationstherapie unterziehen, gehören Hitzewallungen zu den unangenehmsten Begleiterscheinungen. Diesbezüglich wurde die Wirksamkeit von drei Substanzen hinsichtlich der Verhinderung von Hitzewallungen verglichen.

Die Analyse basiert auf Daten von 309 Prostatakrebs-Patienten mit Hitzewallungen, die randomisiert acht Wochen lang entweder Venlafaxin, Cyproteronacetat oder Medroxyprogesteronacetat erhielten.

In allen drei Behandlungsgruppen nahm der Score aus Häufigkeit und Intensität von Hitzewallungen ab (Abb.). Die Patienten sprachen auf die Behandlung mit den Progestagenen Medroxyprogesteronacetat und Cyproteronacetat signifikant besser an als auf die mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin.

Von einer insgesamt geringen Zahl an Nebenwirkungen wurden nur ein Fall von Dyspnoe der Behandlung mit

Cyproteron und ein Fall von Urtikaria der Behandlung mit Medroxyprogesteron zugeschrieben. ◀



Score aus Häufigkeit und Intensität von Hitzewallungen

Durch die Behandlung mit Venlafaxin, Medroxyprogesteronacetat oder Cyproteronacetat ließen sich Hitzewallungen bei Prostatakrebs-Patienten unter Androgendeprivationstherapie effektiv reduzieren.

Die hormonellen Behandlungen mit Medroxyprogesteronacetat und Cyproteronacetat erwiesen sich der mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer als deutlich überlegen.

Irani J, Salomon L, Oba R, et al. 2010. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double blind randomised trial. Lancet Oncol 11:147-154.

## Kardiovaskuläres Risiko bei Prostatakrebs-Patienten

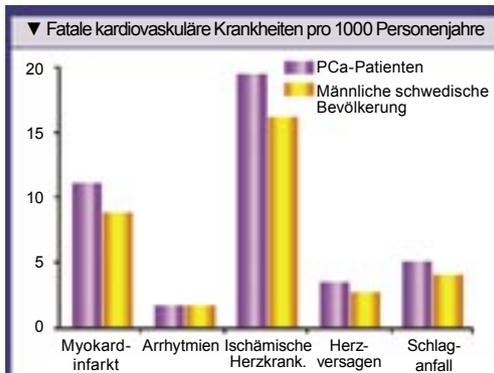
Endokrine Therapien bei Prostatakrebs gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten. Das diesbezügliche Risiko sollte bei 76 000 Prostatakrebs-Patienten unter endokriner Therapie, kurativer Therapie oder lediglich Überwachung ermittelt werden.

Die analysierten Daten stammen aus dem schwedischen National Prostate Cancer Register. Es wurden standardisierte Inzidenzverhältnisse und standardisierte Mortalitätsverhältnisse für ischämische Herzkrankheiten, akuten

Myokardinfarkt, Arrhythmien, Herzversagen und Schlaganfall berechnet und mit denen in der allgemeinen männlichen Bevölkerung in Schweden verglichen.

In die Analyse gingen Daten von 30 642 Prostatakrebs-Patienten ein, die eine endokrine Therapie erhalten hatten, von 26 432 Patienten die kurativ behandelt worden waren und von 19 527 Männern die unter Überwachung gestanden hatten.

Die standardisierten Inzidenzverhältnisse und Mortalitätsverhältnisse für kardiovaskuläre Krankheiten waren bei den Patienten aller Behandlungsgruppen erhöht – am höchsten bei endokrinen Therapien. Gegenüber dem Bevölkerungsquerschnitt traten pro Tausend Personenjahre zwei Fälle von Arrhythmien und acht Fälle von ischämischer Herzkrankheit zusätzlich auf. Bei den fatalen kardiovaskulären Krankheiten waren es entsprechend kein bzw. drei zusätzliche Fälle (**Abb.**) ◀



Absolutes Risiko für fatale kardiovaskuläre Krankheiten bei Prostatakrebs-Patienten unter endokriner Therapie (Van Hemelrijck M, et al. 2010).

Das relative Risiko für fatale und nicht fatale kardiovaskuläre Krankheit war bei Prostatakrebs-Patienten erhöht – insbesondere bei endokriner Therapie.

Die Autoren betonen, dass endokrine Therapien bei metastasiertem Prostatakrebs gegenwärtig eine effektive Therapieoption bieten und kardiovaskuläre Risiken bei dem zu erwartendem Gewinn keine Kontraindikation darstellen sollten. Die Möglichkeit der Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten sei aber dennoch in die Entscheidung für eine endokrine Therapie einzubeziehen.

Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, et al. 2010. Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: Results from the population-based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol* doi:10.1200/JCO.2010.29.1567

## Suizidrisiko nach Prostatakrebs-Diagnose

Die außergewöhnliche Belastung, die eine Prostatakrebs-Diagnose mit sich bringt, könnte zu einem erhöhten Suizidrisiko führen oder die kardio-vaskuläre Sterblichkeit erhöhen.

In der Kohortenstudie wurden 342 497 Patienten aus dem Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Programm, die zwischen 1979 und 2004 mit einer Prostatakrebs-Diagnose konfrontiert waren, in den ersten 12 der Diagnoseseitstellung folgenden Kalendermonaten nachverfolgt. In der Kohorte begangen während des Follow-up 148 Männer Selbstmord und 6 845 starben an einer kardiovaskulären Krankheit.

Prostatakrebs-Patienten hatten im ersten Jahr nach der Diagnoseseitstellung ein

erhöhtes Selbstmordrisiko (Standardisierte Mortalitätsrate [SMR] 1,4; 95%CI 1,2–1,6). Dieses Risiko war insbesondere während der ersten drei Monate nach der Diagnose sehr hoch (SMR 1,9; 95%CI 1,4–2,6).

Das Risiko, an einer kardiovaskulären Krankheit zu sterben, war im ersten Monat nach der Diagnoseseitstellung am höchsten (SMR 2,05; 95%CI 1,89–2,22). Für Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs war das Risiko besonders hoch (SMR 3,22; 95%CI 2,68–3,84). ◀

Bei Männern, die mit einer Prostatakrebs-Diagnose konfrontiert waren, wurde ein erhöhtes Suizidrisiko ermittelt.

Darüber hinaus war das Risiko an einer kardiovaskulären Krankheit zu sterben insbesondere bei Patienten mit metastasierter Krankheit signifikant erhöht.

Fang F, Keating NL, Mucci LA, et al. 2010. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort study in the United States. *J Natl Cancer Inst* 102:307–314.

## Erhöhtes Risiko für „high grade“-Prostatkrebs bei infertilen Männern

Auf den Vaterschaftsstatus als Risikofaktor für Prostatakrebs war aus zum Teil allerdings widersprüchlichen epidemiologischen Befunden bereits früher geschlossen worden. Aktuell wurde die Thematik mithilfe der Daten einer großen Kohorte von männlichen Patienten aus Infertilitätszentren und dem Abgleich mit Krebsregistern erneut untersucht.

In der 19 106 Männer umfassenden Studienkohorte aus kalifornischen Infertilitätszentren wurde in 4 548 Fällen (24 %) männliche Infertilität diagnostiziert. Bei 14 557 Männern wurde keine „male factor“ Infertilität nachgewiesen. In der Folge entwickelte sich bei 168 der Gesamtteilnehmer Prostatakrebs. Das Risiko für Prostatakrebs war in der Studienkohorte damit nicht höher als in der allgemeinen männlichen Bevölkerung (Standardisiertes Inzidenzverhältnis [SIV] 0,9; 95%CI 0,8–1,1). Deutlich erhöht war indes das Risiko

von infertilen Männern ein „high grade“-Prostatakarzinom zu entwickeln (SIV 2,0; 95%CI 1,2–3,0). Aus multivariaten Analysen geht hervor, dass infertile Männer mit ca. 2,6-mal höherer Wahrscheinlichkeit „high grade“-Prostatakrebs entwickeln als Männer ohne „male factor“-Infertilität.

Der aktuelle Befund steht im Einklang mit Ergebnissen von Jorgensen et al. (Cancer 2008, 112:919), wonach mehrfache Vaterschaft im Zusammenhang mit einem verminderten Prostatakrebsrisiko steht. ◀

Bei infertilen Männern wurde ein erhöhtes Risiko ermittelt, im späteren Leben an „high grade“-Prostatakrebs zu erkranken.

Damit könnte Infertilität – sofern sich der Befund bestätigt – als früh erkennbarer Risikofaktor für die Entwicklung eines hochmalignen Prostatakarzinoms fungieren.

Walsh TJ, Schembri M, Turek PJ, et al. 2010. Increased risk of high grade prostate cancer among infertile men. Cancer 116: 2140-2147

## Prostatakrebs

### Kleine Prostata weist auf „high grade“-Tumor bei abschließender Pathologie hin

Das Ergebnis der Prostate Cancer Prevention Trial konnte dahingehend interpretiert werden, dass zwischen kleinem Prostatavolumen und „high grade“-Prostatakrebs ein Zusammenhang besteht. Auch wenn vielfach andere Erklärungen bevorzugt wurden, ließen sich Übereinstimmungen mit den Befunden mehrerer Kohortenstudien nicht wegdiskutieren. In einer aktuellen Analyse wurde anhand der Daten einer Vielzahl von Prostataresektionen die Hypothese überprüft, wonach kleine Prostatae im Zusammenhang mit „high grade“-Prostatakrebs bei der abschließenden Pathologie stehen.

Anhand der Datenbank des Vanderbilt University Medical Center wurden Unterlagen von 2 880 Prostatakrebs-Patienten ausgewertet, die sich zwischen 2000 und 2008 einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten.

Höheres Alter, höheres PSA und ein späteres Jahr der Operation, standen im Zusammenhang mit einer großen Prostata. Das Prostatavolumen war signifikant

aber nicht linear mit dem klinischen Stadium und dem Gleason Score assoziiert. Bei Männern mit einer kleinen Prostata bestand die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer hochmalignen Erkrankung, der extraprostatatischen Tumorausbreitung und von positiven Operationsrändern. Die Wahrscheinlichkeit eines „high grade“-Tumors nahm von den kleinsten zu den größten Prostatavolumina um ca. 15 % ab. ◀

Bei Männern mit einer kleinen Prostata wurden im resektierten Gewebe bei der abschließenden Histopathologie überproportional häufig „high grade“-Karzinome (Gleason Score 7 oder darüber) vorgefunden.

Ließe sich bereits aus dem Prostatavolumen auf klinisch relevanten Prostatakrebs schließen, könnten daraus unter Umständen Erkenntnisse für Therapieentscheidungen gewonnen werden.

Newton MR, Phillips S, Chang SS, et al. 2010. Smaller prostate size predicts high grade prostate cancer at final pathology. J Urol 184:930-937.

## Testosteronsubstitution auch nach kurativ behandeltem Prostatakrebs?

Seit der Entdeckung, dass Prostatakrebswachstum nach Kastration zumindest vorübergehend zum Stillstand kommt, stand Testosteron im Zusammenhang mit malignen Prostataerkrankungen a priori unter „Generalverdacht“. Doch in letzter Zeit erwies sich die Androgenabhängigkeit von Entwicklung, Wachstum und Funktion der Prostata in erster Linie als Phänomen des intraprostatatischen Androgenstoffwechsels – weitgehend unabhängig vom Serum-Testosteronspiegel. Die damit einsetzende „Rehabilitierung“ des Testosterons basiert auf Ergebnissen aus Analysen des Prostatakrebs-Risikos bei prospektiven Kohorten, Untersuchungen zur biochemischen Funktion der Prostata in Abhängigkeit vom Serum-Testosteronspiegel, sowie einer begrenzten Anzahl von Fallserien zur Testosteronsubstitution bei Prostatakrebs-Patienten:

### Prostatakrebs-Risiko durch Serum-Androgene nicht beeinflusst

Von der Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group wurden die bis zum Jahr 2008 weltweit existieren-

den prospektiven Daten zur Konzentration endogener Hormone und dem Risiko für Prostatakrebs in einheitlicher Form analysiert. Hierbei ließen die gepoolten Daten aus 18 Studien mit insgesamt 3 886 Prostatakrebs-Erkrankten und 6 438 Kontrollprobanden keinen Zusammenhang zwischen Sexualhormonspiegeln und dem Risiko, Prostatakrebs zu entwickeln, erkennen [1].

### Intraprostatatische Androgenspiegel nach Testosteronsubstitution

Bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus normalisierten sich unter einer Testosteron-Substitutionstherapie zwar die Serum-Testosteronspiegel, doch es kam zu keinem Anstieg der DHT-Konzentration im Prostatagewebe (**Abb.**) [2]. Offenbar ist das hormonelle Milieu in der Prostata vor größeren Veränderungen der Serum-Androgenspiegel weitgehend abgeschottet.

### Studienlage zur Testosteronsubstitution nach Prostatakrebs

In einigen wenigen kleineren Fallserien mit insgesamt 111 Prostatakrebs-Pati-

enten wurde nach radikaler Prostatektomie oder Brachytherapie eine Testosteron-Substitutionstherapie durchgeführt. In nur zwei Fällen kam es zu einem biochemischen Rezidiv [3].

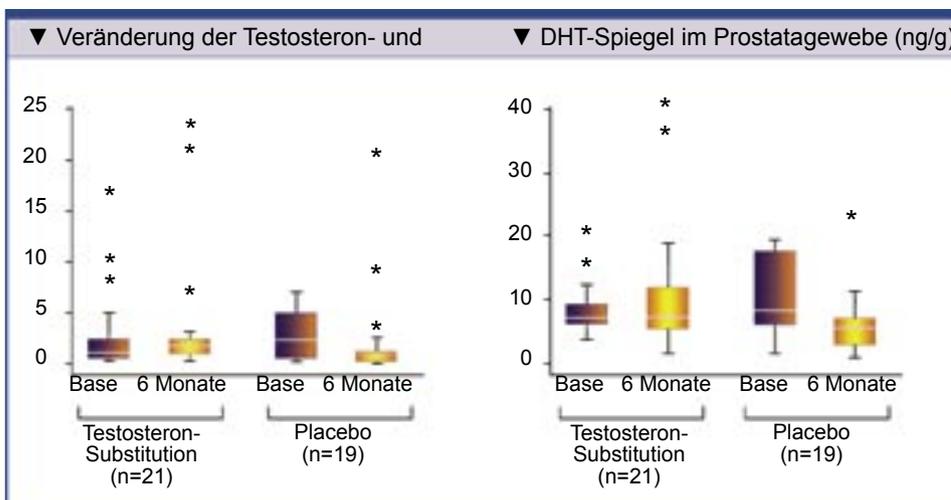
Bei 96 Prostatakrebs-Patienten, die eine ADT erhalten hatten und unter Symptomen eines Hypogonadismus litten, kam es unter einer Testosteron-Substitutionstherapie in zahlreichen Fällen auch langfristig zu keiner biochemischen Progression der Krankheit [4].

Anhand der begrenzten Indizienlage kann nicht gefolgert werden, dass die Behandlung hypogonadaler Männer mit Testosteron nach kurativ behandeltem Prostatakrebs ein erhöhtes Rezidivrisiko birgt.

### Berücksichtigung in der S3-Leitlinie Prostatakrebs

Die überwältigende Mehrheit älterer Prostatakrebs-Patienten überlebt die Krankheit nach Behandlung des lokalen Tumors langfristig. Doch ein Großteil der Männer leidet in der Folge unter Hypogonadismus, woraus vielfach eine tiefe Unzufriedenheit mit der Lebensqualität resultiert. Diesem Umstand trägt auch die S3-Leitlinie Prostatakrebs Rechnung, indem festgestellt wird, dass eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus die Lebensqualität verbessern kann. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass der Einfluss auf das Rezidivrisiko aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar ist. Deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen.

Joachim F. Schindler



Effekt einer Testosteron-Substitutionstherapie bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus auf die Konzentrationen von Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) im Prostatagewebe. Es wurde insbesondere keine Erhöhung des intraprostatatischen DHT-Spiegels registriert, obwohl das Testosteron im Serum signifikant angestiegen war (nach Marks LS, et al. 2006).

[1] Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, 2008. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst 100:170-183.

[2] Marks LS, Mazer NA, Mostaghel EA, 2006. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism. JAMA 296:2351-2361.

[3] Morgentaler A, 2009. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. J Urol 181:972-979.

[4] Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S, et al. 2010. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. BJU Int 105: 1397-1401.

## Hormonrefraktäres Prostatakarzinom

# Cabazitaxel eröffnet neue Therapieoption nach First-line-Therapie mit Docetaxel

**P**atienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC), deren Krankheit nach bzw. unter der First-line-Behandlung mit Docetaxel progredient geworden ist, steht mit dem Taxan Cabazitaxel in Kombination mit Prednison zukünftig erstmals eine Zweitlinientherapie mit nachgewiesenem Überlebensvorteil zur Verfügung. In den USA wurde Cabazitaxel kürzlich in einem beschleunigten Zulassungsverfahren (fast track) für die Zweitlinientherapie nach Docetaxel zugelassen. Für Europa ist der Zulassungsantrag eingereicht.

Cabazitaxel wird eine wichtige therapeutische Lücke schließen, erläuterte Dr. med. Götz Geiges (Berlin) beim Presseworkshop von Sanofi-Aventis im Kloster Eberbach. In den Therapieempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) wird die Substanz bereits als Zweitlinientherapie nach Docetaxel-Vorbehandlung mit dem Evidenzlevel A empfohlen.

### TROPIC-Studie: Deutlicher Überlebensvorteil mit Cabazitaxel

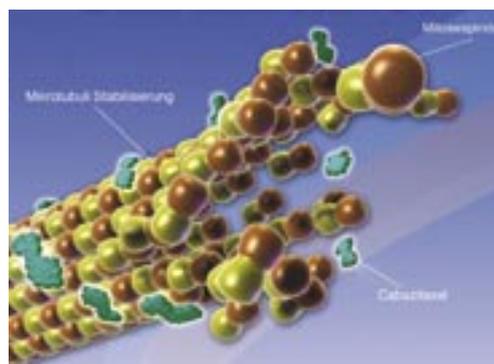
Für Patienten mit mHRPC ist nach der US-Zulassung die Kombination aus Cabazitaxel (Jevtana®) plus Prednison die erste und derzeit einzige zugelassene Zweitlinientherapie nach Docetaxel-haltiger Vorbehandlung, die einen Überlebensvorteil gezeigt hat. Die häufig eingesetzte Kombination aus Mitoxantron/Prednison (MP) ist nur zur Schmerzlinderung zugelassen, wenn mHRPC-Patienten auf Analgetika nicht mehr ansprechen und eine Strahlentherapie nicht indiziert ist. Das MP-Regime zeigte in Studien keinen Überlebensvorteil gegenüber

rein symptomatischer Behandlung, während Cabazitaxel/Prednison in der TROPIC-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem MP-Regime erzielte. In dieser randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie mit 755 Docetaxel-vorbehandelten mHRPC-Patienten reduzierte Cabazitaxel/Prednison das relative Sterberisiko gegenüber dem MP-Regime statistisch signifikant um 30 % (HR 0,70;  $p < 0,0001$ ). Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug unter Cabazitaxel 15,1 Monate versus 12,7 Monate im MP-Arm. Der mittlere Überlebensvorteil wurde unabhängig von Alter, Allgemeinzustand oder Vorbehandlung der Patienten in allen Subgruppen registriert.

### Cabazitaxel durchbricht Taxan-Resistenz

Cabazitaxel ist ein Taxan der nächsten Generation und wie Docetaxel ein Mikrotubuli-Stabilisator. Dass Cabazitaxel in Docetaxel-vorbehandelten Tumorzellen anspricht und einen signifikanten Überlebensvorteil erreichen kann, basiert laut Geiges möglicherweise darauf, dass Cabazitaxel ein schlechtes Substrat der Pgp-Effluxpumpe (=MDR1-Gen kodierter Transporter) ist. Diese Pumpe gilt als wichtigster Resistenzmechanismus zur Ausschleusung von Docetaxel, während Cabazitaxel in der Zelle zu verbleiben scheint, und auch auf Tumorzellen wirkt, die auf Docetaxel nicht mehr ansprechen.

Der statistisch signifikante mittlere Überlebensvorteil von Cabazitaxel in der TROPIC-Studie geht mit beherrschbaren Nebenwirkungen einher. Im Vordergrund standen die bei Taxanen bekannten hämatologi-



Wirkmechanismus von Cabazitaxel.

schen Nebenwirkungen, die aber in den Händen des erfahrenen onkologisch tätigen Arztes zuverlässig zu handhaben sind, wie Geiges betonte.

### Breite Expertise beim Prostatakarzinom

Mit Cabazitaxel untermauert Sanofi-Aventis seine Kompetenz bei der medikamentösen Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Bereits 2004 wurde das Taxan Docetaxel (Taxotere®) für die First-line-Therapie des mHRPC zugelassen. Docetaxel erreichte als erstes Zytostatikum bei Patienten mit mHRPC einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Die Kombination Docetaxel/Prednison ist seitdem Standard für die First-line-Behandlung des mHRPC. Mit Buserelin (Profact®) steht außerdem ein wirksames LHRH-Analogon für die Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zur Verfügung, das einen zuverlässigen und lang andauernden Testosteronabfall induziert.

Martina Freyer

Quelle: Fachpresse-Workshop: „1. Expertise Prostata“ am 27. Juli 2010 in Eberbach. Veranstalter: Sanofi-Aventis.

## Selbsthilfe-Netzwerk für Männer mit Brustkrebs gegründet

Im Rahmen ihrer Bundestagung in Magdeburg initiierte Frauenselbsthilfe nach Krebs (FSH) mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe ein bundesweites Netzwerk für Männer mit Brustkrebs.

Prinzipiell sind die Heilungschancen von Männern mit Brustkrebs nicht schlechter als die der betroffenen Frauen. Doch die Sterbe-

rate bei Männern ist in den vergangenen 25 Jahren im Gegensatz zu der bei Frauen nicht gesunken. Grund dafür: Brustkrebs wird bei Männern häufig zu spät entdeckt, da es kein Früherkennungsprogramm gibt, viele Betroffene aus Scham die Symptome einer Brust-erkrankung nicht wahrhaben wollen und die zuständigen Fachärzte – in der Regel Gynä-

kologen – nicht ihre Ansprechpartner sind. Ist die Diagnose dann gestellt, haben Männer deutlich mehr Probleme als Frauen und sie befinden sich häufig in einer psychologisch äußerst schwierigen Situation. In dem neu gegründeten Selbsthilfe-Netzwerk sollen betroffene Männer nicht nur psychosoziale Unterstützung finden, sondern auch ihre Interessen nachhaltig vertreten können. Dafür stellt die FSH ihre Erfahrungen und Infrastruktur zur Verfügung. ◀

Quelle: Deutsche Krebshilfe

## Rezidivkontrolle bei Blasenkrebspatienten NMP22 als Ergänzung für Zystoskopie

Nach einem Blasenkarzinom müssen die Patienten aufgrund der hohen Rezidiv-raten lebenslang regelmäßig nachuntersucht werden. Kris E. Gaston und H. Barton Grossman (Anderson Cancer Center, Houston, USA) veröffentlichten jetzt eine Übersicht über nicht-invasive Methoden für das Monitoring und kamen darin zu dem Schluss, dass NMP22 der momentan überzeugendste Proteomicestest ist [1]. Entscheidend für eine gute Spezifität des Markers ist die Beachtung von Ausschlusskriterien wie Harnwegsinfekte und Steinleiden.

Die Urinzytologie weist eine sehr gute Spezifität von über 90 % auf, falsch positive Test-

ergebnisse kommen nur selten vor. Dagegen ist die Sensitivität, wie bei den BTA-Tests, deutlich abhängig vom Erkrankungsgrad. BTA Stat und BTA TRAK sind insgesamt sensitiver als die Zytologie, haben aber eine geringere Spezifität.

NMP22 ist von der FDA sowohl für das Screening als auch Monitoring zugelassener Proteomicestest. Im Monitoring von Patienten nach Blasenkrebs erreicht der NMP22-Point-of-Care-Test eine Sensitivität von 49,5 % und eine Spezifität von 87,3 %. Blasenkrebs lässt sich mit NMP22 vor allem in Anfangsstadien mit deutlich höherer Sensitivität nachweisen als mit der zytologischen Untersuchung des

Urins. Kein Proteomicestest kann die Zystoskopie in der Nachuntersuchung von Blasenkrebspatienten ersetzen. Die Marker ermöglichen es jedoch ergänzend, visuell nicht sichtbare Läsionen zu detektieren. Studien mit 212 Patienten (NMP22® BladderChek®) beziehungsweise 608 Patienten (NMP22-ELISA-Test), jeweils mit Verdacht auf Blasenkrebs, ergaben unter Einhaltung von definierten Ausschlusskriterien eine Sensitivität von 82 bzw. 88 % und eine Spezifität von 98 bzw. 99 % – unabhängig von der Stadieneinteilung [2, 3]. ◀

Quelle: Matritech GmbH / Alere GmbH

[1] Gaston KE, Grossman HB. 2010. Methods Mol Biol 641:303-23

[2] Oehr P, Schroeder A. 2006. TumorDiagn u Ther 27:205-210.

[3] Ponsky LE et al. 2001. J Urol 166:75-78.

## Zulassung für LEVITRA 10mg-Schmelztablette

Einführung der neuen Formulierung ab November 2010 geplant

Die Europäische Kommission hat die Marktzulassung für eine neue Formulierung des Bayer-Medikaments Levitra® (Vardenafil HCl) erteilt. Die Levitra 10mg-Schmelztablette ist das erste Medikament zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) in dieser neuen Formulierung. Die Schmelztablette mit Minzgeschmack löst sich ohne Wassereinnahme sekundenschnell auf der Zunge auf. Die Marktausbietung soll ab November 2010 in Europa beginnen. In den USA wurde das Medikament bereits im Juni 2010 zugelassen. Die Bayer-Vertriebspartner

GlaxoSmithKline und Merck & Co., Inc. werden es dort unter dem Handelsnamen STAXYN™ auf den Markt bringen.

Für die Zulassung dieser neuen Formulierung wurde die 10mg-Levitra-Schmelztablette in zwei multinationalen Phase-III-Studien untersucht (POTENT I und II – Pivotal phase III trial to investigate the efficacy and safety of an Orodispersible Tablet vardenafil versus placebo in the treatment of men with Erectile dysfunction: a fixed-dose, double-blind, randomized multicenter Trial). In den Zulassungsstudien wurde die Wirksamkeit

und Sicherheit der Schmelztablette mit Placebo verglichen.

An der Studie nahmen 882 Männer über 18 Jahren teil, die Erektionsstörungen bereits seit mehr als sechs Monaten aufzeigten. Die zwei Studien wurden mit identischem Studiendesign über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen durchgeführt. In beiden Studien erwies sich die Behandlung mit der Vardenafil-10mg-Schmelztablette als statistisch signifikant überlegen gegenüber Placebo, und zwar in allen primären (IIEF-EF, SEP2, SEP3) und sekundären Wirksamkeitskriterien ( $p < 0,0001$  für alle Kriterien). ◀

Quelle: Bayer Schering Pharma

# Jahreskongress 2010 Männergesundheit am 9. Oktober 2010 in Bad Homburg



Deutsche Gesellschaft für Mann und Gesundheit veranstaltet am 9. Oktober ihren Jahreskongress 2010 Männergesundheit. Unter dem Motto „Offener Horizont“ findet im Kur- und Kongress-Center Bad Homburg ein interaktiver Kongress für Urologen und Andrologen, Allgemeinmediziner, Hausärzte, Kardiologen und Psychologen statt.

## Vorsitz

Prof. Dr. med. Frank Sommer (Hamburg)

## Programm (Auszug)

- Ejaculatio praecox – Behandlungsmöglichkeiten.
- Burn-Out / Depressionen.
- Prostataerkrankungen – neuester Stand.
- Onkologie in der Urologie: Prävention, Diagnose, Behandlung, Rehabilitation, Versorgungsforschung.

- Schlagen Männerherzen anders? Besonderheiten in der Kardiologie.
- Infektionen beim Mann.
- Gebrechlichkeit – Wie gehen wir damit um?
- Ernährungsmedizin für den Mann.
- Benignes Prostata-Syndrom: Tablette, Nadel, Messer oder Laser? – Welche Therapie für welchen Mann?

## Außergewöhnliche Männergesundheitspraxen gesucht

Gesucht werden drei außergewöhnliche Männergesundheitspraxen, die sich durch besondere Aktivitäten für die Männergesundheit und ihren Auftritt nach außen auszeichnen. Prämiert werden drei kreativsten und aktivsten Männergesundheitspraxen. Ihre Konzepte werden auf der Jahrestagung vorgestellt. **Bewerbungsunterlagen** können bei der Geschäftsstelle angefordert

oder unter [www.mann-und-gesundheit.com/Jahreskongress2010/Bewerbungsbogen](http://www.mann-und-gesundheit.com/Jahreskongress2010/Bewerbungsbogen) heruntergeladen werden.

## Teilnahmegebühren

DGMG-Mitglieder zahlen 100 Euro (jede weitere Person aus der Arztpraxis 50 Euro), Nichtmitglieder zahlen 140 Euro (Jede weitere Person aus der Arztpraxis 70 Euro). Der Kongress wird mit 8 bis 10 Punkten von der LÄK zertifiziert. ◀

## Anmeldung und weitere Informationen:

Deutsche Gesellschaft für Mann und Gesundheit, Friedberger Str. 2, 61350 Bad Homburg. Tel.: (0 61 72) 96 61 31, E-Mail: [mail@mann-und-gesundheit.com](mailto:mail@mann-und-gesundheit.com) [www.mann-und-gesundheit.com](http://www.mann-und-gesundheit.com)

## IMPRESSUM

[andrologen.info](http://andrologen.info)  
8. Jahrgang 2010  
[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. Ingo Drehmer  
Dr. Renate Leinmüller (Le)  
Dr. Rolf Manz (rm)  
Dr. med. Thomas Stadler  
Dr. med. Alwin Weber

### Verlag:

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

### Layout/Satz:

Tobias Schindler

### Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. A. Bannowsky  
Prof. Dr. med. H.M. Behre  
Prof. Dr. med. A. Heufelder  
Prof. Dr. med. T. Klotz  
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger  
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 01.01.2010

### Druckauflage: 4 500

(IVW-geprüft 2. Quartal 2010)



### Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

### Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

### Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)  
Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),  
Einzelheft: Euro 15,-  
für Studenten Euro 45,-  
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

