

mit  
**Uro-Onkologie**

In dieser Ausgabe:

## Uro-Onkologie

### Prostatakarzinom

Nahrungssupplemente bei Prostatakrebs

Risikoreduktion durch Kaffeekonsum?

Protektive Wirkung von Statinen?

Vitamin D und Tumorprogression

### Blasenkrebs

Verursachen HP-Viren Blasenkrebs?

## Andrologie/Urologie

Akute *Escherichia-coli*-Prostatitis bei jungen Männern

Erektile Dysfunktion und Retinopathie bei Diabetikern

Knochengesundheit bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom



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



# Inhalt

## Fachliteratur

- 52\_Effekt von einmal täglich Vardenafil auf die arterielle Steifigkeit bei vaskulärer ED
- 53\_Erektile Dysfunktion und Retinopathie bei Diabetikern
- 54\_Reduziertes Ejakulatvolumen bei Patienten mit ED
- 54\_Erektile Dysfunktion und koronare Herzkrankheit Haben jüngere Männer ein erhöhtes Risiko?
- 55\_Akute *Escherichia-coli*-Prostatitis bei jungen Männern
- 55\_Asymptomatische inflammatorische Prostatitis IL-6 und PSA als mögliche prädiktive Biomarker
- 56\_Knochengesundheit bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom

## Medizinrecht

- 58\_Update Aufklärungspflicht (I)

## Uro-Onkologie

- 60\_Komplementär- und Alternativmedizin Nahrungssupplemente bei Prostatakrebs
  - Blasenkrebs
  - 63\_Ätiologische Rolle für Infektion mit humanen Papillomaviren?
  - 63\_Langzeitdaten mit neoadjuvantem Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin
- Hodenkrebs
  - 64\_Einflüsse auf das krebsspezifische Überleben
- Keimzelltumoren
  - 64\_Hochdosis-Chemotherapie als Salvage-Maßnahme
- Prostatakrebs
  - 65\_HRPC: Intermittierende Docetaxel-Chemotherapie
  - 65\_Metabolisches Syndrom und die Zeit bis zur Hormonresistenz
  - 66\_Risikoreduktion durch Kaffeekonsum?
  - 66\_Protektive Wirkung von Statinen?
  - 67\_Rolle für Vitamin D bei der Tumorprogression?
  - 67\_Bestimmen Genvarianten die Zeit bis zur Progression unter Androgendeprivation?

## Pharmainformationen

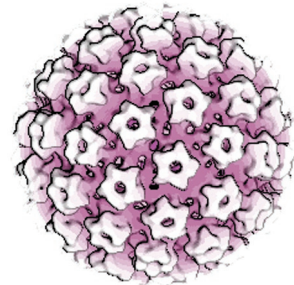
- 68\_Denosumab: Prävention metastasenbedingter SRE
- 69\_mCRC: Therapie mit Panitumumab bei K-RAS-Wildtyp
- 69\_mNZK: Everolimus bestätigt Nutzen im Praxisalltag
- 70\_Einmal täglich Cialis® 5 mg: Kontinuierliche Wirkung schon nach wenigen Tagen
- 70\_Kongressankündigung
- 71\_Impressum



**58\_Medizinrecht:  
Aufklärungspflicht**



**60\_Nahrungssupplemente bei  
Prostatakrebs**



**63\_HP-Viren und  
Blasenkrebs**



Titelbild: Hodenkrebs.

## Effekt von einmal täglich Vardenafil auf die arterielle Steifigkeit bei vaskulärer ED

Bei Männern mit vaskulärer erektiler Dysfunktion (ED) besteht vermehrt eine Störung der endothelialen Funktion. Darüber hinaus ist die Steifigkeit der Arterien bei schwerer ED deutlich erhöht. Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit sich die endotheliale Dysfunktion und die arterielle Steifigkeit bei Gabe von einmal täglich Vardenafil bessern lassen.

**B**isherige Untersuchungen haben erkennen lassen, dass durch Vardenafil die Ischämie-induzierte Angiogenese verstärkt wird. Daher wird angenommen, der Phosphodiesterase-

kavernösen Sinus und den Arterien bei Männern mit ED durch Vardenafil verbessert.

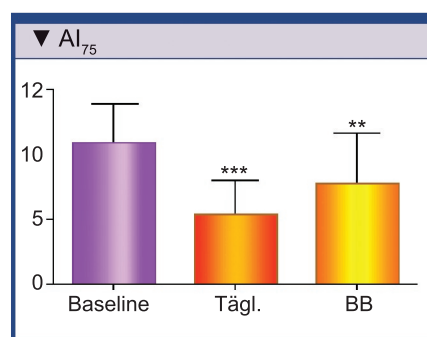
Für die aktuelle randomisierte, Cross-over-Studie wurden 20 Männer mit nachgewiesener vaskulärer ED rekrutiert (mittlerer International Index of Erectile Function-5 (IIEF5) Score:  $12 \pm 6$ ). Behandelt wurde jeweils 4 Wochen mit entweder täglich 10 mg Vardenafil oder mit

20 mg Vardenafil nach Bedarf und einer 14-tägigen Auswaschphase vor dem Cross-over. Primärer Endpunkt waren Veränderungen der reaktiven Hyperämie und des Augmentationsindex (AI) als Surrogatmarker für arterielle Steifigkeit. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen von Plasma-Surrogatmarkern für die endotheliale Funktion [Endothelin-1 (ET-1), Adrenomedullin] und Veränderungen des IIEF-5 Score sowie der Frage drei des Sexual Encounter Profile (SEP-3).

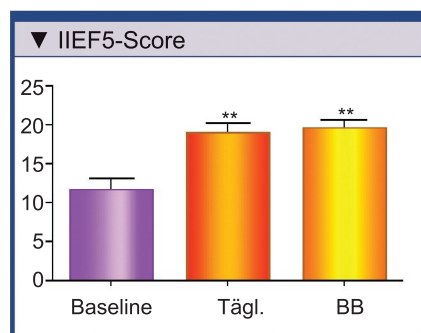
Die arterielle Steifigkeit verbesserte sich bei Einnahme von Vardenafil einmal täglich wie auch bei Einnahme nach Bedarf gemessen an dem auf die Frequenz von 75/min normalisierten Augmentationsindex ( $AI_{75}$ ) hochsignifikant bzw. signifikant (**Abb. 1**). Die Verbesserung der endothelialen Funktion unter Vardenafil einmal täglich machte sich durch eine deutliche Abnahme der Adrenomedullin-Konzentration bemerkbar (**Abb. 2**).

Bei beiden Behandlungsoptionen wurde eine deutliche Verbesserung sowohl im IIEF5 Score und bei den Antworten auf SEP-3 registriert (**Abb. 3 bzw. 4**).

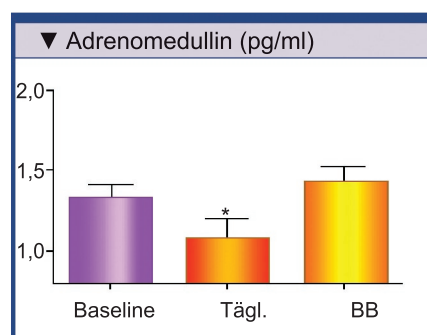
Red. ◀



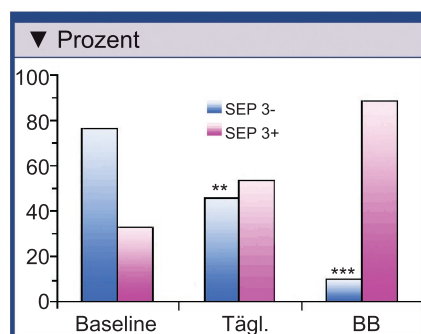
**Abb. 1:** Veränderung des auf eine Frequenz von 75/min normalisierten Augmentationsindex ( $AI_{75}$ ) bei vierwöchiger Einnahme von 10 mg Vardenafil täglich bzw. bei Einnahme von 20 mg Vardenafil bei Bedarf (BB). (\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p < 0,0001$ )



**Abb. 3:** Veränderung des IIEF5 Score bei vierwöchiger Einnahme von 10 mg Vardenafil täglich bzw. bei Einnahme von 20 mg Vardenafil bei Bedarf (BB). (\*\* $p < 0,001$ )



**Abb. 2:** Veränderung der Konzentration des Adrenomedullins im Plasma bei vierwöchiger Einnahme von 10 mg Vardenafil täglich bzw. bei Einnahme von 20 mg Vardenafil bei Bedarf (BB). (\* $p < 0,05$ )



**Abb. 4:** Veränderung des Prozentsatzes an positiven Antworten auf SEP-3 (dauerte die Erektion lange genug für einen erfolgreichen Geschlechtsverkehr an) bei vierwöchiger Einnahme von 10 mg Vardenafil täglich bzw. bei Einnahme von 20 mg Vardenafil bei Bedarf (BB). (\*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p < 0,0001$ )

Mit einmal täglich 10 mg Vardenafil verbesserten sich bei Männern mit schwerer vaskulärer ED sowohl die arterielle Steifigkeit als auch Parameter für die erektile Funktion.

Die Pilotstudie wurde zwar nur mit 20 Patienten durchgeführt, doch durch das Cross-over-Design wurden beide Regime jeweils an der doppelten Anzahl an Probanden geprüft. Die Wahl einer Dosis von 20 mg Vardenafil für die Anwendung nach Bedarf erklärt sich durch die Schwere der ED bei allen beteiligten Patienten.

**Aversa A, Letizia C, Francomano D, et al. 2011.** A spontaneous double-blind, double-dummy cross-over study on the effects of daily vardenafil on arterial stiffness in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Cardiol* doi:10.1016/j.icard.2011.04.003

## Erektile Dysfunktion und Retinopathie bei Diabetikern

Sowohl erektile Dysfunktion (ED) als auch Retinopathie sind häufige Begleiterkrankungen bei Diabetes mellitus. Vielfach treten sie bereits in Erscheinung bevor sich diabetische makrovaskuläre Komplikationen entwickelt haben. Inwieweit ein Zusammenhang zwischen Retinopathie bzw. dem Schweregrad einer Retinopathie und ED besteht, wurde von israelischen Ophthalmologen untersucht.

**D**iabetische Komplikationen wie Atherosklerose, periphere Neuropathien, endotheliale Dysfunktion, Hypogonadismus und Depressionen gelten bei jüngeren und älteren Diabetikern als ED-Risikofaktoren. Die diabetische Retinopathie entwickelt sich aufgrund mikrovaskulärer Veränderungen der Retina, an denen endotheliale Dysfunktion und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität beteiligt sind.

In der aktuellen Querschnittsstudie dienten sexuell aktive diabetische Patienten einer Augenklinik mit proliferativer oder schwergradiger nicht proliferativer Retinopathie als Studiengruppe und Diabetiker ohne Retinopathie oder

leichter nicht proliferativer Retinopathie als Kontrollgruppe. Alle Männer beantworteten den Sexual Health Inventory for Males (SHIM)-Fragebogen. Eine signifikante ED besteht bei einem SHIM Score  $<17$ .

Das Studienkollektiv umfasste 64 Diabetiker in der Studiengruppe und 38 Diabetiker in der Kontrollgruppe. Ihr durchschnittliches Alter betrug  $64 \pm 8$  Jahre. Im Mittel bestand der Diabetes bereits  $14,5 \pm 8,9$  Jahre.

Bei 75 Männern lag eine signifikante ED vor. Der mittlere SHIM Score im gesamten Studienkollektiv betrug  $11,4 \pm 6,5$ . Eine signifikante ED war bei den Männern der Studiengruppe deutlich häufiger

als bei den Männern der Kontrollgruppe ( $87,5\%$  vs.  $50\%$ ). Gleiches traf für den SHIM Score zu ( $9,5 \pm 5,4$  vs.  $14,7 \pm 6,9$ ).

Der Zusammenhang zwischen signifikanter ED und schwergradiger Retinopathie erwies sich als unabhängig vom Alter, der Dauer des Diabetes, makrovaskulären Begleiterkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren. *Red.* ◀

Bei Diabetikern besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen ED und dem Schweregrad einer diabetischen Retinopathie.

Urologen sollten bei der Betreuung von Diabetikern mit signifikanter ED auch daran denken, ihren Patienten zu möglichst kurz gehaltenen Intervallen (ca. einjährige Abstände) bei den ohnehin vorgesehenen Untersuchungen der Retina zu raten.

**Henis O, Shahar Y, Steinvil A, et al. 2011.** Erectile dysfunction is associated with severe retinopathy in diabetic men. *Urology* 77:1133-1136.

## Wahrnehmung eines reduzierten Ejakulatvolumens bei ED-Patienten

Ejakulationsstörungen betreffen Männer aller Altersstufen. Am häufigsten wird Ejaculatio praecox berichtet, während eine verzögerte Ejakulation und ein reduziertes Ejakulatvolumen in der Literatur deutlich weniger Raum einnehmen. In einer aktuellen Studie wurden Bedeutung und psychobiologische Zusammenhänge der Wahrnehmung eines reduzierten Ejakulatvolumens (WREV) bei Patienten mit erektiler Dysfunktion (ED) untersucht.

Bei der Reduktion des Ejakulatvolumens, wie sie von Männern beobachtet wird, handelt es sich zunächst um eine subjektive Wahrnehmung. Ursachen für ein verringertes Ejakulatvolumen können in einer verminderten Produktion oder der Umleitung in die Harnblase (retrograde Ejakulation) zu suchen sein.

Die Teilnehmer der aktuellen Studie unterzogen sich einem strukturierten Interview zu erektiler Dysfunktion (SIEDY) und machten Angaben zu weiteren sexuellen Parametern. Darüber hinaus wurde die verwendete Medikation aufgelistet.

Das Patientenkollektiv bestand aus 2 970 heterosexuellen Männern, die sich in einer andrologischen Ambulanz wegen ED vorstellten.

Patienten mit WREV wurden überdurchschnittlich häufig mit einer Androgendeprivationstherapie, alpha-Blockern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Valproinsäure, Benzodiazepinen oder Angiotensin-converting Enzym-Inhibitoren/Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt. Auch sexuelle Parameter wie schwergradige ED und hypoaktives sexuelles Verlangen (hypoactive sexual desire [HSD]) beim Mann

oder seiner Partnerin wiesen eine signifikante Verbindung mit der WREV auf. Darüber hinaus bestand ein Zusammenhang zwischen WREV und Beeinträchtigungen der partnerschaftlichen wie auch der intrapsychischen ED-Komponenten. *Red. ◀*

Mehr als ein Drittel der ED-Patienten bemerkten bei sich ein verringertes Ejakulatvolumen, aber weniger als 5 % beklagten Anejakulation.

Die Wahrnehmung eines reduzierten Ejakulatvolumens kann sich aus Sicht der Autoren neben einem möglichen reproduktiven Aspekt auch negativ auf die sexuelle Leistungsfähigkeit eines Paares auswirken.

Corona G, Boddi V, Gacci M, et al. 2011. Perceived ejaculate volume reduction in patients with erectile dysfunction: psychobiologic correlates. *J Androl* 8:1780-1788.

## Erektile Dysfunktion und koronare Herzkrankheit Haben jüngere Männer ein erhöhtes Risiko?

In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zwischen erektiler Dysfunktion (ED) und koronaren Herzkrankheiten (KHK) wiederholt nachgewiesen. Da das Alter bei beiden Krankheiten als gewichtiger Risikofaktor erkannt worden ist, wurde aktuell untersucht, ob bzw. inwieweit das Alter die Verbindung zwischen ED und KHK beeinflusst.

Die Fallkontrollstudie wurde mit 242 Patienten durchgeführt, bei denen eine koronarangiographische Untersuchung anstand. Dabei wurde bei 114 Männern eine signifikante KHK dia-

gnostiziert, während in 128 Fällen (Kontrollen) keine signifikante KHK festgestellt wurde. Männer mit ED erreichten maximal 25 Punkte auf dem International Index of Erectile Function (IIEF).

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 58,3±8,9 Jahre. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen KHK und ED ergab sich nur bei Männern unter 60 Jahren. In diesem Teilnehmerkreis bestand eine ED in 68,8 % der Fälle in Verbindung mit einer KHK gegenüber 46,7 % bei Männern ohne Verbindung mit einer KHK (Abb.).

Die Verbindung von ED mit KHK erwies sich als unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren, Testosteron und C-reaktivem Protein. Koronarangiogra-

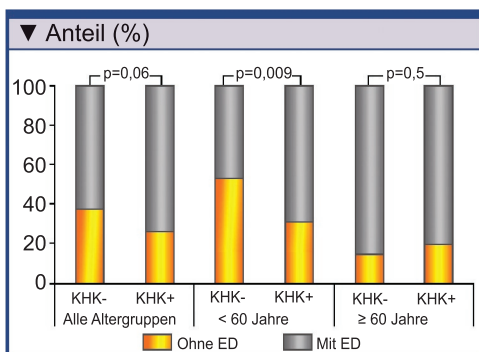
phisch wurde bei jüngeren Patienten mit ED eine schwerere KHK beobachtet als bei älteren Männern mit ED. *Red. ◀*

Das Risiko, an einer chronischen koronaren Herzkrankheit zu leiden, war für unter 60-jährige Männer mit ED höher, und es zeigte sich bei ihnen koronarangiographisch ein schwereres Krankheitsbild als bei älteren Männern mit ED.

Die Ergebnisse bestätigen die Auffassung, ED als frühzeitige Manifestation einer allgemeinen Gefäßkrankheit zu betrachten.

Insbesondere bei unter 60-jährigen Männern mit diagnostizierter ED sollte sich ein Screening auf KHK anschließen.

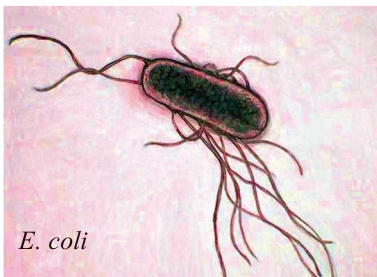
Riedner CE, Rhoden EL, Fuchs SC, et al. 2011. Erectile dysfunction and coronary artery disease: an association of higher risk in young men. *J Sex Med* 8:1445-1453.



## Akute *Escherichia-coli*-Prostatitis bei jungen Männern

Junge Männer mit einer Infektion des Harntrakts weisen zumeist keine anatomischen und funktionellen Anomalitäten des Harntrakts auf. Vielfach kommt es zur Diagnose "akute bakterielle Prostatitis" (National Institutes of Health [NIH] Kategorie I). Bei solchen Patienten wurden Faktoren bakterieller Virulenz, antimikrobieller Resistenz und das klinische Ergebnis analysiert.

Nach NIH-Klassifikation weisen Patienten mit akuter bakterieller Prostatitis akute Symptome einer Infektion des Harntrakts einschließlich häufiges Harnlassen und Dysurie auf. Bei einigen Patienten kommt es zu Anzeichen einer systemischen Infektion.



*E.-coli*-Isolate von ansonsten gesunden jungen Männern (n=18) ohne funktioneller oder anatomischer Beeinträchtigung des Harntrakts wurden hinsichtlich Virulenz-assoziiierter Gene, der phylogenetischen Gruppierung und der antibiotischen Resistenz getestet.

Die isolierten *E. coli* wurden den phylogenetischen Gruppen B2 (13 Stämme) und D (5 Stämme) zugeordnet. Diese Linien enthalten typischerweise uropathogene *E. coli* (UPEC) und extraintestinale pathogene *E. coli* (ExPEC).

Es wurde eine bedeutsame Anhäufung von Virulenz-Genen analysiert (*hly*, *cdt1*, *clb*, *pap*, *sfa/foc*, *fyuA*, *iroN*, *kpsMT(II)* und *traT*).

Alle 18 Patienten sprachen auf die antimikrobielle Therapie (Levo oxacin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol) an. In zwei Fällen war eine Langzeitbehandlung erforderlich. Red. ◀

Die analysierten Stämme von *Escherichia coli* gehörten zu einer Untergruppe hochvirulenter Varianten.

Trotz der erstaunlichen Anhäufung bakterieller Virulenzfaktoren zeigten die aus ansonsten gesunden jungen Männern isolierten Prostatitis-Stämme von *E. coli* nur minimale antimikrobielle Resistenz gegenüber Standardantibiotika.

Krieger JN, Dobrindt U, Riley DE, Oswald E, 2011. Acute *Escherichia coli* prostatitis in previously healthy young men: bacterial virulence factors, antimicrobial resistance, and clinical outcomes. *Urology* 77:1420-1425.

## Asymptomatische inflammatorische Prostatitis IL-6 und PSA als mögliche prädiktive Biomarker

Die asymptomatische inflammatorische Prostatitis (AIP; National Institutes of Health [NIH] Kategorie IV) lässt sich klinisch nicht erkennen. Als labordiagnostisches Merkmal kann nur das überhöhte Auftreten weißer Blutkörperchen im Samen und/oder Prostata-Exprimat herangezogen werden. Auf der Suche nach weiteren diagnostischen Biomarkern für AIP wurde geprüft, ob sich der prädiktive Wert von seminalem Interleukin (IL)-6 und Prostata-spezifischem Protein (PSA) im Serum wie auch die Kombination beider bei Männern mit und ohne AIP unterscheidet.

Bei 490 Männern wurde das Ejakulat zytologisch untersucht. Leukozytospermie wurde entsprechend dreier unterschiedlicher Schwellenwerte eingeteilt (0,2; 0,5 und

>1,0 x 10<sup>6</sup> Leukozyten/ml). Ferner wurden IL-6 im Seminalplasma und PSA im Serum bestimmt. Die Ermittlung der prädiktiven Parameter erfolgte anhand von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven.

Von den 490 Probanden betrug die Zahl der Leukozyten im Samen bei 396 Männern weniger als 0,2 x 10<sup>6</sup>, bei 64 Männern 0,2 bis 1,0 x 10<sup>6</sup> und bei 30 Männern mehr als 1,0 x 10<sup>6</sup>.

Bei Männern mit AIP wurden sowohl signifikant höhere Spiegel an IL-6 im Seminalplasma als auch deutlich höhere PSA-Spiegel im Serum ermittelt als bei den Kontrollen. In allen drei Kategorien der Leukozytospermie wurde anhand der ROC-Kurven ein hoher negativer prognostischer Wert von seminalen IL-6 und Serum-PSA festgestellt. Der positive prädiktive

Wert war hingegen nur mit seminalem IL-6 im niedrigen Leukozytospermie-Bereich signifikant. Mit der Kombination beider Marker wurde kein zusätzlicher prädiktiver Wert erreicht. Red. ◀

Sowohl seminales IL-6 als auch Serum-PSA eignen sich insbesondere als negative Prädiktoren einer asymptomatischen inflammatorischen Prostatitis bei jungen Männern.

Anders als die zytologische Bestimmung der weißen Blutkörperchen im Samen und dem Prostata-Exprimat, die möglicherweise subjektiv beeinflusst wird, werden IL-6- und PSA-Messungen automatisiert vorgenommen.

Korrovitis P, Ausmees K, Mändar R, Punab M, 2011. Seminal interleukin-6 and serum prostate-specific antigen as possible predictive biomarkers in asymptomatic inflammatory prostatitis. *Urology* doi: 10.1016/j.urology.2011.02.013

## Knochengesundheit bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom

Männer mit Klinefelter-Syndrom (KS) weisen häufig eine geringe Knochenmineraldichte auf. Dennoch gibt es bislang kaum Untersuchungen, wie sich die Serum-Testosteronspiegel in Verbindung mit der Androgenrezeptor (AR)-Funktion bei KS-Patienten auf die Knochenmasse auswirken. Diesbezüglich wurde der Zusammenhang zwischen Knochenmasse, Testosteronspiegel und dem CAG-Polymorphismus im AR-Gen bei Männern mit KS analysiert (Ferlin A, et al. 2011):

**B**ei Männern mit KS [charakterisiert durch überzählige(s) X-Chromosom(en)] findet sich vielfach ein primärer Hypogonadismus, eine verringerte pubertale maximale Knochenmineraldichte und ein beschleunigter Knochenverlust im Erwachsenenalter. Hypogonadismus gilt als eine der hauptsächlichen Ursachen für Osteoporose bei Männern. Die obligatorische Testosteronsubstitution führt bei KS nicht notwendigerweise zu erhöhter Knochenmasse.

Die Studienkohorte bestand aus 112 behandlungsnaiven Patienten mit KS (47,XXY) und 51 altersangeglichenen normalen Kontrollprobanden. Bestimmt wurden die Knochendichte mittels Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), die Zahl der CAG-Wiederholungen im AR-Gen, die X-Chromosom-Inaktivierung sowie die Serum-Testosteronspiegel.

Von den 112 KS-Patienten hatten 49 (42,5 %) eine unzureichende Knochenmasse (Osteopenie bzw. Osteoporose). Gegenüber den Kontrollen waren die lumbaren und/oder femoralen T-Scores erniedrigt. Bei Patienten mit KS traten Osteopenie/Osteoporose mit normalem und insuffizientem Testosteronspiegel annähernd gleich häufig auf.

Die nach der Analyse der X-Chromosom-Inaktivierung bestimmte mittlere Zahl an CAG-Wiederholungen im AR-Gen erbrachte keinen Unterschied zwischen KS-Patienten mit normaler und geringer Knochenmineraldichte.

Neuere In-vitro-Daten stellen die Rolle des CAG-Polymorphismus im

AR-Gen als Regulator der Androgen-Sensitivität in Frage – zumindest für CAG-Wiederholungen im normalen Bereich (Nenonen et al. 2010). *Red.* ◀

**Testosteronspiegel und der CAG-Polymorphismus im AR-Gen stehen bei Männern mit Klinefelter-Syndrom nicht im Zusammenhang mit der Knochenmasse.**

Das Ergebnis steht im Widerspruch zu früheren Ergebnissen von Zitzmann et al. (2004). Möglicherweise spielt eine verringerte skelettale AR-Expression bei KS-Patienten eine größere Rolle für die Knochenmasse als der CAG-Polymorphismus im AR-Gen. Das würde unter Umständen auch erklären, warum eine Testosteronsubstitution bei KS-Patienten vielfach nicht zur gewünschten Verbesserung der Knochenmineraldichte führt.

**Ferlin A, Schipilliti M, Vinanzi C, et al. 2011.** Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E739-E745.

**Nenonen H, Björk C, Skjaerpe PA, et al. 2010.** CAG repeat number is not inversely associated with androgen receptor activity in vitro. *Mol Hum Reprod* 16:153-157.

**Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll M, Nieschlag E, 2004.** X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6208-6217.





## Update Aufklärungspflicht (I)



**E**inige neue Urteile geben Anlass, sich als Arzt ein Update zur ärztlichen Aufklärungspflicht zu verordnen, zumal die Entscheidungen die Anforderungen an einen wirksamen informed consent eher verschärft haben.

### Fallschilderungen

Mit Urteil vom 06.07.2010 (Az.: VI ZR 198/09) hatte der BGH über folgenden Fall zu befinden: Im August 2001 hatte ein Orthopäde (Bekl.) beim Patienten (Kl.) eine periradikuläre Therapie (PRT) durchgeführt. Darunter versteht man – nach wikipedia – eine therapeutische Maßnahme zur Schmerzausschaltung bei nachgewiesenen Verschleißerscheinungen der Wirbelsäule oder Bandscheibenvorfällen. Dabei erfolgt eine perkutane Applikation von Medikamenten direkt an der Nervenwurzel (Radix), wobei das zu behandelnde Segment der Wirbelsäule mittels Röntgendurchleuchtung oder Computertomographie abgebildet wird, um eine – wie es auf Internetseiten von PRT anbietenden Praxen heißt – „millimeter- und zielgenaue Planung und Steuerung der Injektion“ zu garantieren. Bei wikipedia wie in der vom Kl. unterzeichneten Einverständniserklärung werden „bleibende Lähmungen bis hin zu einer Querschnittslähmung“ als „extrem selten“ beschrieben. Im Internet wiederum werden „Verletzungen von Nerven, der Rückenmarkshaut [...] in der Hand des geübten Therapeuten“ als „nahezu ausgeschlossen“ beschrieben. Sie „sollten jedoch als mögliche Komplikationen erwähnt werden“. Der Bekl. wies jedoch nicht auf das Risiko einer Querschnittslähmung hin. Knackpunkt ist, von welcher Relevanz es dabei ist, dass „weltweit erst einmal in der amerikanischen Schmerztherapie-Zeitschrift *pain* im April/Mai 2001 über Querschnittslähmungen bei diagnostischer oder therapeutischer Wurzelinfiltration berichtet worden“ ist.

Ebenfalls um Fragen der Aufklärungspflicht ging es im BGH-Urteil vom 19.10.2010 (Az.: VI ZR 241/09), dem folgender Sachverhalt zugrunde lag: Im Rahmen einer OP im Herbst 2003 kam es zur Spinalanästhesie einer Patientin, der späteren Klägerin. Nach dem Eingriff bildeten sich im Schädel der Kl. subdurale Hygrome (Flüssigkeitsergüsse). Die Kl. machte geltend, dass bei der Aufklärung über die Spinalanästhesie auf die Möglichkeit eines Hygroms hätte hingewiesen werden müssen.

### Entscheidungsgründe

In beiden Entscheidungen hat der BGH zunächst die allgemeinen Voraussetzungen einer wirksamen Patienteneinwilligung und -aufklärung wie folgt umschrieben: Danach muss der Patient „im Großen und Ganzen“ wissen, worin er einwilligt. Dazu muss er über die Art des Eingriffs und seine nicht ganz außerhalb der Wahrscheinlichkeit liegenden Risiken informiert werden, soweit diese sich für einen medizinischen Laien aus der Art des Eingriffs nicht ohnehin ergeben und für seine Entschließung von Bedeutung sein können. Patienten muss eine allgemeine Vorstellung von der Schwere des Eingriffs und den damit spezifisch verbundenen Risiken vermittelt werden, ohne sie zu beschönigen oder zu verschlimmern. Die Notwendigkeit zur Aufklärung hängt bei einem spezifisch mit der Therapie verbundenen Risiko nicht davon ab, wie oft das Risiko zu einer Komplikation führt. Bei einer möglichen besonders schweren Belastung für die weitere Lebensführung des Patienten, wozu eine Querschnittslähmung sicher unzweifelhaft zählt, ist die Information über ein Risiko für seine wirksame Einwilligung selbst für den Fall von Bedeutung und damit erforderlich, wenn sich das Risiko sehr selten verwirklicht. Dies setzt aber wiederum voraus, dass das Risiko

nach damaliger – sprich zur Zeit der Behandlung bestehender – medizinischer Erfahrung bekannt war bzw. den behandelnden Ärzten hätte bekannt sein müssen. Ist es dem behandelnden Arzt nicht bekannt und muss es ihm auch nicht bekannt sein, etwa weil es lediglich in anderen Spezialgebieten der medizinischen Wissenschaft diskutiert wird, entfällt eine Haftung. Zudem sind in aller Regel rein theoretisch bleibende Erörterungen über Risiken, die bei anderer Behandlungsstrategie bekannt sind, für die Entscheidungsfindung des Patienten ebenso wenig von Bedeutung wie allgemeine Überlegungen dazu, dass der Eintritt bislang unbekannter Komplikationen in der Medizin wohl nicht ganz auszuschließen ist. Deshalb ist über rein theoretische bestehende Risiken nicht aufzuklären.

### Orthopäden-Fall

Eben darum kreiste die vom BGH im Orthopäden-Fall in letzter Konsequenz nicht entschiedene Frage, ob es sich nämlich um ein bloß theoretisches Risiko handelte – oder wegen des Fallberichts aus den USA nicht mehr, woran sich noch die Frage anschließt, ob der niedergelassene Orthopäde davon hätte Kenntnis haben müssen. Soweit es die erste Frage betrifft, sind Juristen regelmäßig einigermaßen hilflos und auf medizinische Sachverständige angewiesen. Die rechtliche Wertung, ob eine Aufklärungspflichtverletzung vorliegt, ist zwar Aufgabe des Richters. Dafür bedarf er aber regelmäßig medizinischer Sachverständigengutachten, die im konkreten Fall widersprüchlich waren. Insofern konnte der BGH die Frage nicht abschließend klären, ob es sich bei Querschnittslähmung als Folge einer PRT um ein eher theoretisches Risiko handelt. Jedenfalls aus heutiger Perspektive wird man es aber wohl nicht mehr sagen können, weil es sich nunmehr schon zum wieder-

holten Male bei einer solchen Maßnahme realisiert hat.

Damit kommt es entscheidend auf die zweite Frage an, ob der Bekl. als niedergelassener Orthopäde im August 2001 von dem drei Monate zuvor in den USA publizierten Fallbericht hätte Kenntnis haben müssen. Der BGH reißt diese Frage bloß an und lässt sie im Ergebnis offen. Juristisch geht es zunächst um die Reichweite der beruflich verbindlichen Pflicht zur Fort- und Weiterbildung. § 4 MBO schreibt vor, dass Ärzte verpflichtet sind, „sich in dem Umfange beruflich fortzubilden, wie es zur Erhaltung und Entwicklung der zu ihrer Berufsausübung erforderlichen Fachkenntnisse notwendig ist“. Dazu gehören nicht bloß Fortbildungskurse. Darüber hinaus sind Fachzeitschriften zu lesen. Umstritten sind freilich die Grenzen dieser Form verpflichtender Weiterbildung, insbesondere ob dazu die (permanente) Lektüre ausländischer Fachzeitschriften zählt. Von Allgemeinmedizinern fordert der BGH dies nicht. Beim Bekl. handelt es sich aber um einen niedergelassenen Facharzt und die Zeitschrift „pain“ ist eine ebenso renommierte wie weltweit etablierte Fachzeitschrift. Für solche Fälle gibt es bloß eine einschlägige Entscheidung des OLG München aus 1999 (Urt. vom 01.04.1999 – Az.: 1 U 2676/95, MedR 1999, 466), die wiederum einen Fall aus 1991 zum Gegenstand hatte. Darin lässt das Gericht erkennen, dass klinisch tätige Kapazitäten ausländische Fachliteratur laufend zu studieren haben. Ein niedergelassener Facharzt dagegen muss Artikel bzw. Spezialveröffentlichungen über Kongresse oder ausländische Fachliteratur nicht laufend studieren, sodass diese Entscheidung dem Orthopäden (wegen des Zeitablaufs von gerade einmal drei Monaten) sicher zum Vorteil gereicht. Freilich muss etwas Wasser in den Wein gegossen werden: 1991 verfügte man vielleicht noch nicht über umfassende Datenbanken und das Internet steckte noch etwas in den Kinderschuhen. In der Zwischenzeit kann man sich jedoch via Newsletter vom Inhalt der (ausländischen) Fachzeit-

schriften in Kenntnis setzen lassen. Mit diesem Vorbehalt muss das Urteil des OLG München versehen werden, sodass es sich nicht zwangsläufig und nicht zwangsläufig ohne Modifikationen auf den Orthopäden-Fall übertragen lässt.

Wenn überhaupt lässt sich damit die Pflichtverletzung des bekl. Orthopäden verneinen. Anderenorts versucht man dagegen das fehlende Verschulden gegen seine Haftung in Stellung zu bringen. Man meint, dass das Verschulden im Rahmen der Aufklärungsfehlerhaftung eine viel zu geringe Rolle spielt (Jaeger, MedR 2011, 247), sodass – mit anderen Worten – mancher Arzthaftungsprozess daran scheitern könnte. Ärzte sollten sich nicht darauf verlassen, dass sich an dieser gerichtlichen Praxis entscheidend etwas ändert. Vielleicht mögen Gerichte den Punkt bislang zu stiefmütterlich behandelt haben. Selbst wenn man darauf mehr Augenmerk legt, wird das Verschulden der Aufklärungspflichtverletzung jedoch eher selten zu Klageabweisungen führen. Es muss nämlich bedacht werden, dass das Verschulden aufgrund der gesetzlichen Formulierung in § 280 Abs. 1 Satz 2 BGB vermutet wird (vgl. dazu Krüger, andrologien.info 2008, 90). Danach obliegt es nicht dem Patienten, den Schuldvorwurf zu führen und zu beweisen, sondern vielmehr dem Arzt, diesen als Schuldner im Sinne von § 280 Abs. 1 Satz 2 BGB zu entkräften.

### Anästhesisten-Fall

Ebenfalls um die Frage einer schuldhaften Aufklärungspflichtverletzung ging es im Anästhesisten-Fall. Dabei lag das Problem darin, dass ein vom Gericht bestellter Sachverständiger zwar ausführte, dass grundsätzlich eine Aufklärung des Patienten über das Risiko eines subduralen Hygroms nach einer Spinalanästhesie erforderlich sei, weil es ein eingriffsspezifisches Risiko dieser Anästhesiemethode und die daraufhin erforderliche Kopfoperation mit der Gefahr von Dauerschäden verbunden sei, sodass dar-

über – unabhängig von der geringen Häufigkeit des Auftretens dieser Komplikation – wegen der Bedeutung dieses Umstands für den Patienten zu informieren ist. Inzwischen ist daran nicht mehr zu zweifeln. Freilich sei im Jahre 2003 die Problematik eines Zusammenhangs zwischen Spinalanästhesie und subduralen Hygromen unter Anästhesisten nahezu unbekannt gewesen. Der Sachverständige räumte zwar ein, dass ein solcher Zusammenhang in der medizinischen Literatur teilweise erwähnt worden sei. Jedoch würde die Komplikation bloß in einem der – vom Sachverständigen in seinem schriftlichen Gutachten bemühten – drei Standardlehrbücher behandelt werden. In der mündlichen Verhandlung vor dem Berufungsgericht wurde der Sachverständige vom Rechtsanwalt der Kl. freilich mit weiterer medizinischer Literatur (offensichtlich aus 2003 oder der Zeit davor) konfrontiert, die sich zu dieser Problematik äußert. Daraufhin musste der Sachverständige einräumen, dass „Lehrbücher“ (im Plural) und keinesfalls bloß ein Lehrbuch den Problembereich behandelten und dass man als klinisch tätiger Anästhesist „möglicherweise“ darüber informiert sein müsste. Weil sich das Berufungsgericht damit aber nicht auseinandersetzte, sondern sein klageabweisendes Urteil ausschließlich auf das schriftliche Gutachten stützte, hat der BGH die Sache an das Berufungsgericht zurückverwiesen, um abschließend (durch medizinische Sachverständige) klären zu lassen, welche und wie viele medizinischen Quellen es 2003 gab, um daran anknüpfend (seits der Richter) entscheiden zu können, ob deren Unkenntnis dem Anästhesisten zum Vorwurf gereicht. ◀

(Wird fortgesetzt.)



**Verfasser:**  
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, Juristische Fakultät der Universität München,  
E-Mail: matthias.krueger@jura.uni-muenchen.de

# Uro-Onkologie

## Komplementär- und Alternativmedizin Einnahme von Nahrungs- supplementen bei Männern mit Prostatakrebs



Sägepalme und Früchte

Der Anteil von Krebspatienten, die sich komplementären und alternativen Heilmethoden zuwenden, reicht je nach Untersuchung von ca. 35 % bis etwa 70 %. Dabei werden Nahrungsergänzungsmittel mit am häufigsten angewandt. Untersuchungen bei Prostatakrebs-Patienten zeigen, dass ein Großteil der Betroffenen Supplemente wie Vitamine, Mineralstoffe, Pflanzenwirkstoffe, Antioxidantien und Hormone zum Teil alleine oder in mannigfachen Kombinationen anwendet. Die Wirksamkeit solcher Präparate zur Prävention von Prostatakrebs ist vielfach zweifelhaft oder widerlegt. Andererseits haben sich zahlreiche Nahrungssupplemente, die als therapeutische Maßnahme bei Prostatakrebs propagiert werden, in einschlägigen Prüfungen zumeist als nutzlos oder gar schädlich erwiesen.

### Einnahme von Nahrungssupplementen bei Prostatakrebs-Patienten weit verbreitet

In einer aktuell veröffentlichten schwedischen Studie mit 1 127 Prostatakrebs-Patienten betrug der Anteil an Anwendern von Nahrungssupplementen 48 % und lag damit um 10 % höher als bei 900 altersangepassten Kontrollen. Unter den eingenommenen Substanzen waren Multivitamine mit oder ohne Mineralien, Vitamin C, Vitamin E, Selen, Kalzium, Fischöl/Omega-3-Fettsäuren sowie spezifische Supplemente wie Cernitol (Pollenextrakt), Curbicin (Sägepalmen und Feldkürbis-Extrakt), *Echinacea*, Knoblauch, Ginseng und Coenzym Q10. Unter den Anwendern befanden sich vermehrt Männer mit einer bewusst gesunden Lebensweise. Deren Speiseplan umfasste häufig fettigen Fisch, Gemüse und Lebensmittel mit reichlich Phytoestrogenen sowie bevorzugt Nah-

rung mit einem niedrig gehaltenen Anteil an gesättigten Fettsäuren [1].

In einer vorausgegangenen amerikanischen Umfrage mit 805 Männern mit Prostatakrebs gaben 73 % der Befragten an, Nahrungssupplemente anzuwenden. Bei jedem dritten Patient war der behandelnde Arzt nicht unterrichtet. Am häufigsten wurden Multivitamine (56 %), Vitamin E (43 %), Vitamin C (33 %) und Kalzium (26 %) eingenommen. Die Entscheidung für die Supplementierung stand im Zusammenhang mit einem höheren Bildungsgrad, regelmäßiger sportlicher Betätigung und einer gesunden Ernährungsweise mit fünf oder mehr Portionen Früchte und Gemüse im Verlauf des Tages [2].

Einer weiteren amerikanischen Umfrage zufolge greift ein wiederum wesentlich geringerer Prozentsatz an Männern mit Prostatakrebs zu Nahrungs-

## Prostatakrebs-Patienten nutzen häufig Nahrungssupplemente – auch solche zweifelhafter Art – vielfach ohne ihren Arzt zu unterrichten

supplementen. Herkömmlicherweise werden Vitamine und Mineralstoffe (26 %), Kräuter (16 %), Antioxidantien (13 %) wie auch Mittel zur Stärkung der Prostatagesundheit (12 %; z.B. Sägepalmenextrakt, Selen, Vitamin E und Leukopen) eingenommen. Die Anwender waren häufiger durch vermehrte Komorbidität belastet, hatten bei der Diagnosestellung einen schlechteren histologischen Tumortyp, waren gebildeter und verfügten über ein höheres Einkommen als Nichtanwender von Nahrungsergänzungsmitteln [3].

### Kein Schutz vor Fortschreiten einer hochgradigen prostaticen intraepithelialen Neoplasie durch Vitamin E, Soja und Selen

Die hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie (HGPIN) gilt als Vorstufe des invasiven Prostatakarzinoms (PCa). Nachdem präklinische Untersuchungen darauf schließen lassen, dass das Fortschreiten einer HGPIN zum PCa durch die Zufuhr von Vitamin E, Selen und Sojaprodukten verhindert werden könnte, testete eine kanadische Arbeitsgruppe diese Möglichkeit unter Phase-III-Bedingungen [4]. Sie rekrutierten in 12 Zentren insgesamt 303 Männer mit nachgewiesener HGPIN, die im doppelblinden Verfahren täglich entweder Soja (40 g), Vitamin E (800 U) und Selen (40 µg) oder Placebo erhielten. Die Kombination der drei Substanzen findet ihre Rationale in früheren Untersuchungen, die additive Effekte der Wirkstoffe haben erkennen lassen, sowie dem Fehlen bekannter negativer Interaktionen. Der Beobachtungszeitraum betrug drei Jahre, in denen nach 6, 12, 24 und 36 Monaten Prostatabiopsien vorgenommen wurden. In dieser Zeit entwickelten 26,4 % der Teilnehmer ein invasives PCa. Die Fälle verteilten sich nahezu gleichmäßig auf die Interventions- und die Placebo-Gruppe ( $p = 0,88$ ; **Abb. 1**). Auch bezüglich der Verteilung des Gleason Score bestand zwischen beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied. Insgesamt wurden 83,5 % aller Fälle mit der Gleason-Summe 6 eingestuft.

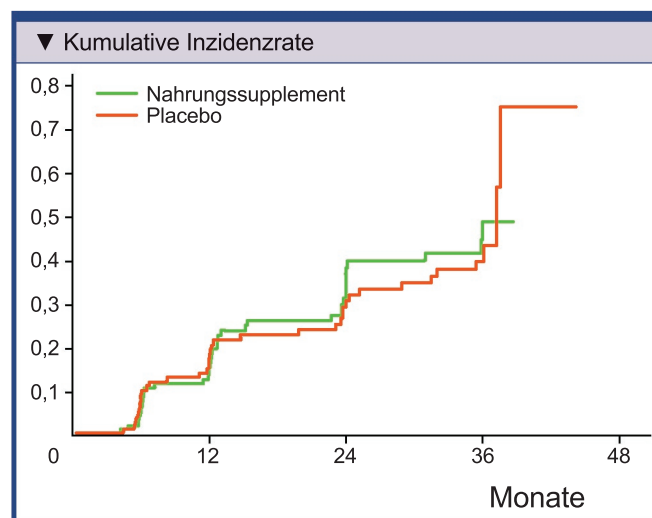
### Nahrungsergänzungsmittel bei Prostatakrebs potenziell schädlich

Die Bezugsmöglichkeit von Nahrungsergänzungsmitteln – auch solchen mit hormonell wirksamen Inhaltsstoffen – ist im Internetzeitalter nahezu unbegrenzt, auch wenn hierbei vielfach die Grenzen der Legalität überschritten werden. Für die Anwender einschlägiger Präparate stehen propagierte Ef-

fekte wie Muskelwachstum, gesteigerte Leistungsfähigkeit und Stärkung der erektilen Funktion im Vordergrund.

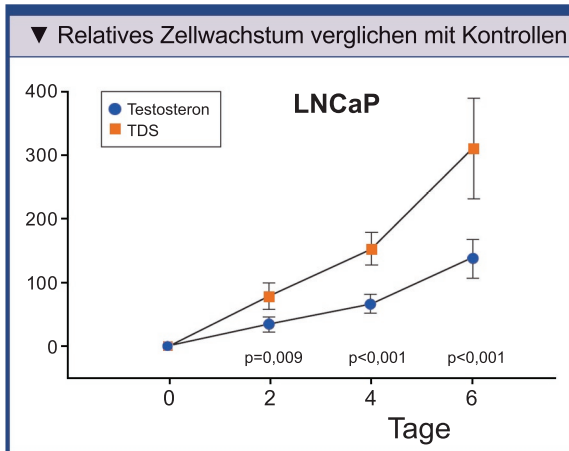
### Multivitaminpräparate beschleunigen Wachstum von Prostatakrebs

In einer prospektiven Beobachtungsstudie ermittelten amerikanische Wissenschaftler, dass die regelmäßige Einnahme von Multivitaminpräparaten das Risiko für tödlichen Prostatakrebs signifikant erhöht. Die Autoren schließen zwar nicht zwingend aus, dass der Vitamincocktail vor der Entstehung von Prostatakrebs schützen könne, doch das Wachstum eines malignen Prostatatumors wird offenbar beschleunigt und damit die Sterblichkeit möglicherweise erhöht [5]. Diesbezüglich wurden Daten der National Institutes of Health American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health Study ausgewertet. Von den nahezu 300 000 teilnehmenden Männern waren 10 241 an Prostatakrebs erkrankt. Darunter waren 8 765 Fälle mit lokalisiertem PCa. Bei diesen Patienten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Einnahme von Multivitaminpräparaten (tägliche Einnahme 47 % oder öfter 5 % versus niemals Vitamine eingenommen 48 %). Ein deutlicher Unterschied wurde jedoch bei Fällen mit fortgeschrittenem PCa registriert: Die Anwender von Vitamin-Supplementen hatten ein relatives Risiko (RR) von 1,32 an Pros-



**Abb. 1:** Kaplan-Meier-Kurven der kumulativen Inzidenzrate aller aufgetretenen invasiven Prostatakarzinome bei Männern mit einer hochgradigen prostaticen intraepithelialen Neoplasie, die entweder Vitamin E, Soja und Selen oder Placebo eingenommen haben (nach Fleshner NE, et al. 2011).

## Wirksamkeit und Sicherheit von Nahrungssupplementen für Prostatakrebs-Patienten sind vielfach nicht gewährleistet



**Abb. 2:** Das untersuchte hormonell wirksame Nahrungssupplement stimuliert das Wachstum hormonsensitiver LNCaP-Zellen signifikant stärker als Testosteron. Das Zellwachstum ist als relative Zunahme der Zellen im Vergleich zu Kontrollen in reinem Inkubationsmedium ausgedrückt (nach Shariat SF, et al. 2008).

tatakrebs zu erkranken. Ihr RR für ein letales PCa betrug sogar 1,98. Innerhalb von sechs Jahren waren 176 Männer an Prostatakrebs verstorben.

### Nahrungssupplements können Strahlensensitivität normaler Prostatazellen erhöhen

Verschiedene so genannte Prostata-spezifische Gesundheitsprodukte, die zumindest in den USA für Patienten frei zugänglich sind, werden von Krebspatienten zur Linderung von Symptomen in Verbindung mit Prostataproblemen eingenommen. Inwieweit dadurch normale Prostatazellen oder Prostatakrebszellen gegenüber einer Strahlentherapie sensitiviert werden, wurde von einer amerikanischen Arbeitsgruppe untersucht. In-vitro-Experimente mit den humanen Prostatakrebs-Zelllinien LNCaP, DU-145 und PC-3 wurden Wachstum und Strahlensensitivität durch die Prostata-spe-

zifischen Supplemente (Trinovin, Provelex, Prostate Rx) nicht beeinflusst. Andererseits wurde die Wachstumsrate normaler Prostatazellen durch zwei der Präparate (Trinovin, Prostate Rx) deutlich gehemmt. Vor der Einnahme prostata-spezifischer Nahrungssupplemente während einer Strahlentherapie wird daher abgeraten [6].

### Hormonell wirksame Supplemente fördern die Progression von Prostatakrebs

Nachdem innerhalb kurzer Zeit bei zwei Patienten, die das gleiche (allerdings nicht namentlich genannte) in den USA frei erhältliche Hormonpräparat eingenommen hatten, ein aggressives PCa diagnostiziert worden war, testeten alarmierte Forscher das Präparat in vitro an verschiedenen humanen Prostatakrebs-Zelllinien im Vergleich mit Testosteron. Das Produkt erwies sich bei hormonsensitiven LNCaP-Zellen als erheblich stärkerer Wachstumsstimulator als Testosteron (**Abb. 2**). Beide Agentien wurden der Inkubationslösung in pharmakologisch relevanter Dosierung zugesetzt. Auch bei den hormonrefraktären DU-145- und PC-3-Zellen wurden durch das untersuchte Präparat signifikant stärkere Wachstumsimpulse ausgelöst als mit Testosteron. Bei Experimenten, in denen die Androgenrezeptoren mit einer zunehmenden Konzentration des nicht steroidal kompetitiven Antagonisten Bicalutamid blockiert wurden, erwies sich das Hormonpräparat in der Lage, das Wachstum von Prostatakrebszellen unter Umgehung der Androgenrezeptor-Aktivierung zu stimulieren. Darüber hinaus wurden die Krebszellen gegenüber einer antiandrogenen Therapie resistent gemacht [7, 8].

### Fazit

Die Einnahme von Nahrungssupplementen ist allgemein weit verbreitet. Nach einer Prostatakrebs-Diagnose ist der prozentuale Anteil der

Anwender unter diesen Männern weiter erhöht. Der therapeutische Wert selbst der als eher harmlos erachteten Multivitaminpräparate hat sich weder für Patienten mit HGPIN noch bei Männern mit manifestem Prostatakrebs nachweisen lassen. Prospektive Daten sprechen im Gegenteil für progressionsfördernde Effekte solcher Präparate. Darüber hinaus können verschiedene zumindest über das Internet erhältliche „die Prostatagesundheitsfördernde Produkte“ mit teilweise hormoneller Wirkkomponente mit Behandlungsmaßnahmen interferieren oder zu aggressivem Prostatakrebs führen. Das medizinische Personal sollte sich daher nicht darauf beschränken, die Patienten bezüglich ihrer verschriebenen Medikation zu befragen, sondern es scheint auch dringend geboten, Erkundigungen über die Einnahme so genannter Over-the-counter-Präparate einzuholen. *jfs* ◀

### Literatur

- [1] Westerlund A, Steineck G, Bälter K, et al. 2011. Dietary supplement use patterns in men with prostate cancer: the Cancer Prostate Sweden Study. *Ann Oncol* 22:967-972.
- [2] Wiygul JB, Evans BR, Peterson BL, et al. 2005. Supplement use among men with prostate cancer. *Urology* 66:161-166.
- [3] Chan JM, Elkin EP, Silva SJ, et al. 2005. Total and specific complementary and alternative medicine use in a large cohort of men with prostate cancer. *Urology* 66:1223-1228.
- [4] Fleshner NE, Kapusta L, Donnelly B, et al. 2011. Progression from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia to cancer: a randomized trial of combination of vitamin E, soy, and selenium. *J Clin Oncol* 29:2386-2390.
- [5] Lawson KA, Wright ME, Subar A, et al. 2007. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health – AARP Diet and Health study. *J Natl Cancer Inst* 99:754-764.
- [6] Hasan Y, Schoenherr D, Martínez AA, et al. 2010. Prostate-specific natural health products (dietary supplements) radiosensitize normal prostate cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:896-904.
- [7] Shariat SF, Lamb DJ, Roehrborn CG, Slawin KM, 2008. Potentially harmful effects of a testosterone dietary supplement on prostate cancer growth and metastasis. *Arch Intern Med* 168:235-236.
- [8] Shariat SF, Lamb DJ, Iyengar RG, 2008. Herebal/hormonal dietary supplement possibly associated with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 14:607-611.

## Blasenkrebs Ätiologische Rolle für Infektion mit humanen Papillomaviren?

Humane Papillomaviren (HPV) gelten vornehmlich als Verursacher von Zervikalkrebs. Darüber hinaus wurde HPV auch eine Rolle bei der Entstehung weiterer Krebserkrankungen wie Haut-, Mundhöhlen- und Kehlkopfkrebs beigegeben. Einige Befunde sprechen zudem für die Verursachung von Blasenkrebs durch HPV-Infektion. Doch uneinheitliche Ergebnisse führten bislang zu keiner schlüssigen Beweislage.

**G**efrorene Gewebeproben von Blasenkrebs wurden mittels Polymerase-Kettenreaktion auf HPV-DNA untersucht. Surrogatmarker für die Expression des Hochrisiko HPV-E7-Onkoproteins [Zykin-abhängiger Kinaseinhibitor 2A (*p16-INK4a*) und Minichromosom-Erhaltungsprotein-7 (*mcm-7*)] wie auch das HPV-L1-Kapsidprotein wurden immunhistochemisch bestimmt.

In 18 von 117 typisierten Tumorproben (15 %) von Patienten mit einem Blasen-

karzinom wurde eine Reihe von HPV-Typen identifiziert. Alles waren Einzelinfektionen bei denen HPV 16 in sechs Fällen, HPV 18 in vier Fällen, HPV 33 in drei Fällen sowie die HPV-Typen 31, 52, 56, 58 und ein unbekannter Typ jeweils einmal identifiziert wurden. Die Expression von *p16-INK4a* und *mcm-7* wurde in 94 % bzw. 89 % der HPV-positiven Karzinome nachgewiesen. In keinem Fall wurde die Expression des HPV-L1-Proteins beobachtet. Die Viren wurden mittels In-

situ-Hybridisierung im Kern von Tumorzellen lokalisiert.

In der multivariaten Analyse ergab sich ein Zusammenhang zwischen Tumoren vom Grad 1 bei Patienten unter 60 Jahren und einer HPV-Infektion. *Red.* ◀

Hochrisiko-HPV sind wahrscheinlich Verursacher einiger „low-grade“-Blasenkarzinome, wie sie sich bei jüngeren Patienten entwickeln.

Das Fehlen des HPV-L1-Proteins weist darauf hin, dass in Blasenkarzinomen – ähnlich wie in Zervikalkarzinomen – eine abortive Infektion vorliegt.

Shigehara K, Sasagawa T, Kawaguchi S, et al. 2011. Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma. *Cancer* 117:2067-2076.

## Muskelinvasiver Blasenkrebs Langzeitdaten mit neoadjuvanten Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin

In einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie wurden zwischen 1989 und 1995 insgesamt 976 Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs vor der Zystektomie und/oder Strahlentherapie neoadjuvant mit Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin (CMV) behandelt. Aktuell werden die Langzeitdaten nach median acht Jahren Follow-up berichtet.

**I**n der Phase-III-Studie erhielten Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs randomisiert entweder keine neoadjuvante Therapie oder drei Zyklen CMV. Die

976 beteiligten Patienten waren in den Jahren von 1989 bis 1995 an 106 Institutionen in 20 Ländern rekrutiert worden.

Insgesamt 591 Patienten sind verstorben. Hauptsächliche Todesursache war der Blasenkrebs. Die Krankheit verursachte 72 % (223/309) der Todesfälle bei den Patienten ohne CMV-Therapie und 70 % (198/282) der Todesfälle bei den Patienten mit CMV-Chemotherapie

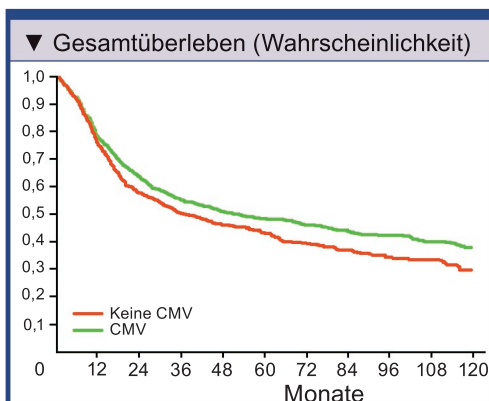
Der bereits zuvor berichtete trendmäßige Überlebensvorteil bei neoadjuvanter Behandlung mit drei Zyklen CMV vor der Zystektomie oder Strahlentherapie hat sich in der Langzeitauswertung als statistisch signifikant auf 5 %-Niveau herausgestellt. Für die Patienten in der Behandlungsgruppe ergab sich eine 16 %ige Risikoreduktion

zu versterben. Auf die 3-Jahres-Überlebensrate wirkte sich das in einer Steigerung von 50 % auf 56 % und auf die 10-Jahres-Überlebensrate in einer Steigerung von 30 % auf 36 % aus. *Red.* ◀

Die Autoren schlussfolgern, dass die Einbeziehung einer neoadjuvanten CMV-Chemotherapie in die First-line-Behandlung des muskelinvasiven Blasenkrebses das Krankheitsergebnis verbessert.

Zwei weitere randomisierte Studien bestätigten den signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil. Die neoadjuvante Chemotherapie vor der definitiven lokalen Behandlung wird daher im Vergleich zur Zystektomie oder Strahlentherapie allein als *State of the Art* angesehen.

International Collaboration of Trialists, 2011. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinbazine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 29:2171-2177.



## Hodenkrebs Einflüsse auf das krebspezifische Überleben

Der Studie mit Daten von 27 948 Patienten lag die Hypothese zugrunde, wonach eine Hodenkrebs-Diagnose im Alter ab 40 Jahren mit einer erhöhten krebspezifischen Mortalität verbunden sei.

Mithilfe des Surveillance, Epidemiology and End Results Programms wurden 16 067 Fälle von Seminomen und 11 881 Fälle von Nichtseminomen

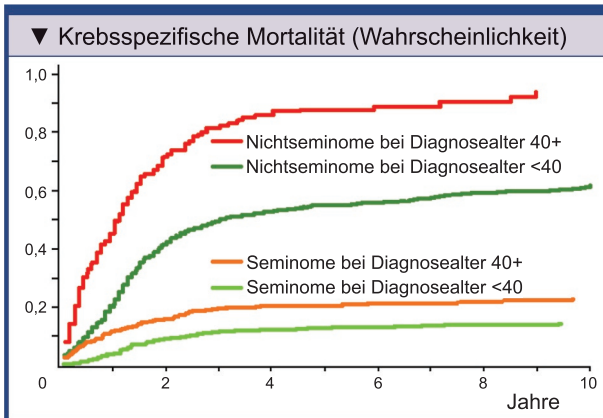
identifiziert und die krebspezifische 10-Jahresmortalität ermittelt (**Abb.**).

Männer, deren Hodenkrebsdiagnose im Alter 40+ erfolgt war, hatten ein deutlich höheres Risiko, krebsspezifisch zu versterben als Männer, deren Hodenkrebs in jüngeren Jahren diagnostiziert worden war (Seminome: Hazard Ratio [HR] 2,0; Nichtseminome: HR 2,09). Insbesondere für Patienten mit metastasierter Krankheit war das Mortalitätsrisiko bei Diagnose im Alter 40+ erheblich erhöht (Seminome: HR 8,62; Nichtseminome HR 6,35).

Auch für unverheiratete Männer wurde gegenüber verheirate-

ten ein deutlich höheres krebspezifisches Mortalitätsrisiko ermittelt (Seminome: HR 2,97; Nichtseminome: HR 1,54). Bei einem niedrigen sozioökonomischen Stand erwies sich die Mortalität bei älteren Patienten mit Nichtseminomen als deutlich erhöht. Bei unterlassener retroperitonealer Lymphknotendisektion war das Mortalitätsrisiko um das Siebenfache erhöht.

Red. ◀



Die krebspezifische Mortalität bei Patienten mit Seminomen oder Nichtseminomen verdoppelte sich, wenn die Diagnosestellung nach dem 39. Lebensjahr erfolgt war.

Insbesondere hoch war das Risiko für unverheiratete Männer und für Nichtseminom-Patienten mit niedrigem sozioökonomischen Stand.

Fossa SD, Cvancarova M, Chen L, et al. 2011. Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival: a population-based study of 27,948 patients. J Clin Oncol 29:963-970.

## Keimzelltumoren Hochdosis-Chemotherapie als Salvage-Maßnahme bei metastasierter Krankheit

Wird die Mehrheit der Patienten mit einem metastasierten Keimzelltumor bei Progression der Krankheit nach der First-line-Behandlung mit einer Hochdosis-Chemotherapie als erster Salvage-Maßnahme übertherapiert?

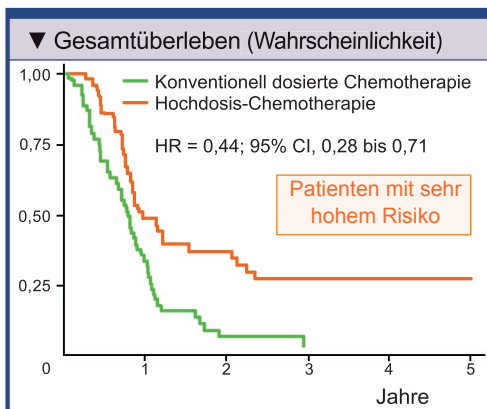
Daten aus weltweit 38 Zentren von 1 594 Männern mit einem metastasierten Keimzelltumor, wurden ausgewertet. In allen Fällen war die Krankheit

nach zumindest drei Carboplatin-basierten Therapiezyklen progredient. Die Patienten hatten entweder eine konventionell dosierte Cisplatin-basierte Chemotherapie (n = 773) oder eine hochdosierte Cisplatin-basierte Chemotherapie (n = 821) erhalten. Anhand prognostischer Faktoren wurden progressionsfreies und Gesamtüberleben gesondert nach Risikokategorien analysiert: sehr niedriges (n = 76), niedriges (n = 257), intermediäres (n = 646), hohes (n = 351) und sehr hohes (n = 105) Risiko.

Für das progressionsfreie Überleben wurde insgesamt ein Hazard Ratio (HR) von 0,44 und für das Gesamtüberleben ein HR von 0,65 zugunsten der Hochdosis-Chemotherapie ermittelt. Die Ergebnisse waren für alle prognostischen Risikokatego-

rien einheitlich. Nur in der Kategorie mit niedrigem Risiko ergab sich hinsichtlich Gesamtüberleben für beide Behandlungsregime kein Unterschied. Bemerkenswert ist, dass sowohl Patienten mit sehr niedrigem als auch mit sehr hohem Risiko deutlich von der Hochdosis-Chemotherapie profitierten (**Abb.**).

Red. ◀



Männer mit einem metastasierten Keimzelltumor, der nach der First-line-Therapie progredient war, profitierten mehrheitlich von einer Hochdosis-Chemotherapie als erster Salvage-Behandlung.

Da es sich um retrospektiv erhobene Daten handelt, erscheint eine prospektive Überprüfung der viel versprechenden Ergebnisse geboten.

Lorch A, Bascoul-Molleivi C, Kramar A, et al. 2011. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. J Clin Oncol 29:2178-2184.



## Kastrationsresistenter Prostatakrebs Intermittierende Docetaxel-Chemotherapie

Im letzten Jahrzehnt bestätigte sich bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs ein Überlebensvorteil bei Behandlung mit Docetaxel gegenüber der zuvor vielfach angewandten Kombination Mitoxantron/Prednison. Um den vielfach älteren, mit erheblicher Komorbidität belasteten Männern die erhebliche Toxizität von Docetaxel erträglicher zu machen und damit Lebensqualität zu gewinnen wurde geprüft, inwieweit die Krankheitskontrolle durch intermittierende Gabe von Docetaxel gewährleistet ist.

Die Analyse erfolgte mit Daten von 35 Chemotherapie-naiven Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, die zweiwöchentlich 45 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel plus täglich zweimal 5 mg Prednison erhalten hatten. Die Therapie wurde bei Erreichen eines PSA-Spiegels von <50 % des Ausgangswertes unterbrochen und bei einem Anstieg von >25 % vom Tiefstwert wieder aufgenommen. Das zweiwöchentliche Regime hatte gegenüber dem dreiwöchigen den Vorteil, dass weniger Neutropenien

vom Grad 3-4 wie auch seltener Diarrhoe und Alopezie auftraten.

Von den 35 Patienten erreichten 18 das erste Chemotherapie-freie Intervall nach median sechs Therapiezyklen. Vier von ihnen brachten es auf zwei und einer gar auf drei behandlungsfreie Intervalle. Die Dauer ohne Chemotherapie betrug median viereinhalb Monate. In zwei Fällen wurde die Therapie mit Docetaxel aufgrund nicht hämatologischer Toxizität vom Grad 4 abgebrochen. Die mediane Zeit bis zum Thera-

pieversagen betrug im Gesamtkollektiv 8,1 Monate und 12,2 Monate für diejenigen, die das erste therapiefreie Intervall erreicht hatten.

Die Toxizität der Therapie (Fatigue, Mukositis, Diarrhoe und Nagelveränderungen) und damit die Lebensqualität der Patienten war während der behandlungsfreien Zeiträume signifikant verbessert. *Red.* ◀

Die intermittierende Behandlung mit Docetaxel bei kastrationsresistentem Prostatakrebs erwies sich als klinisch wirksam und deutlich besser verräglich als die durchgehende Therapie.

**Mountzios I, Bournakis E, Efstathiou E, et al. 2011.** Intermittent Docetaxel chemotherapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Urology* 77:682-687.

## Prostatakrebs Einfluss des metabolischen Syndroms auf die Zeit bis zur Hormonresistenz

Verschiedene Komponenten des metabolischen Syndroms wie Hyperinsulinämie, Hypertonie, Adipositas mit vornehmlich abdominaler Fettverteilung und Dyslipidämie wurden mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko assoziiert. Aktuell wurde untersucht, welche Effekte ein metabolisches Syndrom bei Patienten unter einer Androgendeprivationstherapie (ADT) hat.

Aus den Unterlagen einer onkologischen Klinik wurden 82 Prostatakrebs-Patienten identifiziert, die eine ADT erhalten hatten, und von denen

Daten zum Vorliegen eines metabolischen Syndroms verfügbar waren. Alle Männer wurden mit einem LHRH-Agonisten behandelt. Bei 40 der 88 Patienten lag nach den Adult-Treatment-Panel-III-Kriterien zum Zeitpunkt des Beginns der ADT ein metabolisches Syndrom vor.

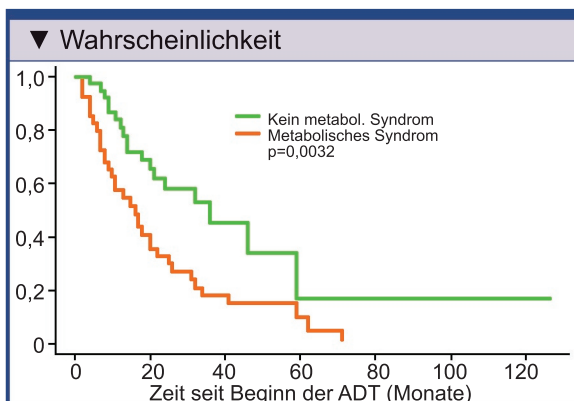
Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer biochemischen Progression betrug bei den Männern mit metabolischem Syndrom 16 Monate gegenüber 36 Monaten bei den Männern ohne metabolisches Syndrom (**Abb.**). Einzelanalysen ließen für alle Komponenten mit der Ausnahme erhöhter Triglyzeridwerte des metabolischen Syn-

droms eine verkürzte Zeitspanne bis zur Progression erkennen. Bei 64 % der Patienten mit metabolischen Syndrom entwickelten sich während der Studienperiode Knochenmetastasen gegenüber 47 % der Männer ohne metabolisches Syndrom. Das Gesamtüberleben war in der Gruppe mit metabolischem Syndrom trendmäßig kürzer als im Kollektiv mit stoffwechselgesünderen Patienten. *Red.* ◀

Die aktuellen Daten deuten darauf hin, dass das metabolische Syndrom bei Prostatakrebs-Patienten ein Risikofaktor für frühzeitiges Fortschreiten der Krankheit zum kastrationsresistenten Stadium ist.

Das schlechtere klinische Ergebnis könnte im Zusammenhang mit einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit stehen.

**Flanagan J, Gray PK, Hahn N, et al. 2011.** Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 22:801-807.



## Prostatakrebs Risikoreduktion durch Kaffeekonsum?

Kaffee enthält biologisch aktive Substanzen mit antioxidativer Wirkung, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen können und sich auf die Höhe der Sexualhormonspiegel auswirken. Damit im Einklang wurde Kaffeekonsum mit einem verringerten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht, und es besteht Anlass zu der Annahme, dass auch die Entstehung und Progression von Prostatakrebs beeinflusst wird. Diesbezüglich wurde in einer prospektiven Analyse die Hypothese überprüft, wonach Kaffee mit einem verringerten Risiko für fortgeschrittenen Prostatakrebs assoziiert ist.

Im Rahmen der Health Professionals Follow-up Studie wurden 47 911 Männer im Jahr 1986 und folgend alle vier Jahre nach ihrem Konsum von normalem und decaffeinierter Kaffee befragt. Bis zum Jahr 2006 wurde bei 5 035 Teilnehmern Prostatakrebs diagnostiziert – darunter 642 letale Karzinome.

Im Durchschnitt wurden pro Tag 1,9 Tassen Kaffee konsumiert. Zwei Drittel der Teilnehmer tranken täglich zumindest eine Tasse und 5 % brachten es auf sechs und mehr Tassen pro Tag.

Kaffeekonsum an sich stand nicht im Zusammenhang mit dem Risiko für lokalen oder „low-grade“-Prostatakrebs. Die Beziehung zu „high-grade“-Prostatakrebs war invers – wenn auch nur schwach ausgeprägt. Für Vieltrinker (sechs oder mehr Tassen Kaffee pro Tag) war das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, nur geringfügig verringert (Relatives Risiko [RR] = 0,82, 95 % Konfidenzintervall [CI] = 0,68 bis 0,98). Doch deren Risiko für ein letales Prostatakarzinom war verglichen mit Nicht-

konsumenten von Kaffee erheblich geringer (RR = 0,40, 95 % CI = 0,22 bis 0,75). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die Männer normalen oder decaffeinierter Kaffee tranken, so dass offenbar andere Inhaltsstoffe des Kaffees als Koffein für die Reduktion des Risikos verantwortlich sind, letalen Prostatakrebs zu entwickeln. *Red.* ◀

Zwischen Kaffeekonsum und dem Risiko für letalen Prostatakrebs – nicht aber für „low-grade“-Prostatakrebs – bestand eine signifikante inverse Korrelation.

Die Beziehung scheint durch andere Inhaltsstoffe des Kaffees als Koffein begründet zu sein.

Wilson K, Kasperzyk JL, Rider JR, et al. 2011. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 103:876-884.

## Prostatakrebs Protective Wirkung von Statinen?

Verschiedentlich wurde über eine protective Wirkung von Statinen vor fortgeschrittenem Prostatakrebs berichtet, doch die Studienlage insgesamt ist uneinheitlich. Zur Klärung der Situation, die bei einem positiven Zusammenhang klinisch höchst bedeutsam wäre, wurde an einer großen Population die Verbindung von Statinen wie auch von verschiedenen Lipidparametern und der Inzidenz pathologisch bestätigter Prostatakrebs-Diagnosen analysiert.

Mit Daten der Veterans Affairs New England Healthcare System von 55 875 Männern, die entweder Statine oder antihypertensive Medikamente (Referenzgruppe) einnehmen, wurde die Inzidenz von Prostatakrebs bei beiden Anwendergruppen verglichen.

Von den Patienten der Statin-Gruppe entwickelten 359 von 41 078 Männer (0,9 %) ein Prostatakarzinom, während es in der Referenzgruppe 187 von 14 797 Männern (1,3 %) waren. Statin-Anwender hatten im Vergleich zu Männern mit antihypertensiver Medikation ein um 31 % geringeres Risiko, ein Pro-

statakarzinom zu entwickeln. Für „low-grade“-Tumoren betrug die Risikoreduktion 14 % und für „high-grade“-Tumoren 60 % gegenüber der Einnahme von Antihypertensiva. Darüber hinaus bestand eine inverse Korrelation zwischen der Statin-Dosis, die nach einem Jahr erreicht wurde und der Inzidenz von „high-grade“-Prostatakrebs.

Ferner wurde eine direkte Beziehung des Spiegels an Gesamtcholesterin zu Beginn der Studie zum Risiko für „high-grade“-Prostatakrebs beobachtet. Dieses Risiko stieg bei jeder Erhöhung des Cholesterinspiegels um 10 mg/ml um jeweils 2 % an. In der höchsten Quartile des Ge-

samtcholesterinspiegels hatten die Patienten ein um 45 % erhöhtes allgemeines Prostatakrebsrisiko und ein um 204 % erhöhtes Risiko für „high-grade“-Prostatakrebs. Für die höchste Quartile des LDL-Cholesterins betragen die entsprechenden Risikoerhöhungen 58 % bzw. 154 %. *Red.* ◀

Bei Männern, die Statine einnehmen, wurde ein signifikant erniedrigtes Risiko für Prostatakrebs insgesamt und insbesondere für „high-grade“-Tumoren ermittelt.

Andererseits sind diese Risiken für Männer mit einem erhöhten Spiegel an Gesamtcholesterin geringfügig, aber statistisch signifikant erhöht.

Farwell WR, D'Avolio LW, Scranton RE, et al. 2011. Statins and prostate cancer diagnosis and grade in a veterans population. *J Natl Cancer Inst* 103:885-892.

## Prostatakrebs

### Rolle für Vitamin D bei der Tumorprogression?

Potenzielle antikanzeröse Effekte von zirkulierendem 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] werden über die Aktivierung des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) vermittelt. Diesbezüglich werden die Stimulierung von Zelldifferenzierung und Apoptose sowie die Inhibierung der Zellproliferation der Angiogenese wie auch der Tumorzellinvasion diskutiert. Diesbezügliche Untersuchungen bei Prostatakrebs erbrachten kein eindeutiges Ergebnis. Demzufolge wurde untersucht, ob die VDR-Expression für die Progression von Prostatakrebs eine Rolle spielen könnte.

Bei 841 Prostatakrebs-Patienten aus zwei prospektiven Kohorten – der Physicians' Health Study und der Health Professionals Follow-Up Study – wurde im Tumorgewebe die Expressionsrate von VDR bestimmt.

Teilnehmer, deren Tumor eine hohe VDR-Expression aufweist, hatten bei der Diagnosestellung vergleichsweise signifikant niedrigere PSA-Spiegel, einen geringeren Gleason Score, ein weniger fortgeschrittenes Tumorstadium, und sie wiesen häufiger Tumoren mit dem Fusionsgen *TMPRSS2:ERG*

auf. Patienten mit einer VDR-Expression in der obersten Quartile hatten im Vergleich mit jenen in der untersten Quartile ein signifikant geringeres Risiko für letalen Prostatakrebs. Die Inzidenzrate der letalen Krankheit betrug insgesamt 7,7 pro 1 000 Personenjahre und reduzierte sich bei hoher Expression der VDR auf 3,1 pro 1 000 Personenjahre. Diese Risikoreduktion war auf eine VDR-Expression in der höchsten Quartile beschränkt.

Zwei Funktionsvarianten des VDR, FokI und BsmI, standen nicht im Zusammen-

hang mit der VDR-Expression. Andererseits traten bei Patienten mit dem BsmI BB-Genotyp und hoher VDR-Expression keine Todesfälle auf, während das Risiko für letalen Prostatakrebs bei dem BB-Genotyp und niedriger VDR-Expression 2,6-fach erhöht war. Mit FokI bestand keine derartige Assoziation. *Red.* ◀

Bei einer hohen Expressionsrate der Vitamin-D-Rezeptoren im Tumorgewebe von Prostatakrebs-Patienten besteht ein verringertes krebspezifisches Letalitätsrisiko.

Die Autoren leiten daraus eine Rolle für Vitamin D bei der Progression von Prostatakrebs ab.

Hendrickson WK, Flavin R, Kasperzyk JL, et al. 2011. Vitamin D receptor expression in tumor tissue and prostate cancer progression. *J Clin Oncol* 29: 2378-2385.

## Prostatakrebs

### Bestimmen Genvarianten die Zeit bis zur Progression unter Androgendeprivation?

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) wird bei fortgeschrittenem Prostatakrebs standardmäßig angewandt. Ihre Effektivität ist jedoch interindividuell höchst variabel. Inwieweit die Zeit bis zur Progression von Varianten der Androgentransporter-Gene *SLCO2B1* und *SLCO1B3* abhängen könnte, wurde anhand von Gentypisierungen untersucht.

Bei 538 Prostatakrebs-Patienten, die eine ADT erhielten, wurden Gentypisierungen hinsicht-

lich des Vorliegens von Einzelnukleotid-Polymorphismen (ENP) von *SLCO2B1* und *SLCO1B3* durchgeführt.

Von insgesamt 18 aufgefundenen ENP von *SLCO2B1* standen bei einer ADT drei signifikant im Zusammenhang mit der Zeit bis zur Progression. Diese verkürzte sich bei jedem dieser Polymorphismen um ca. 10 Monate. Lagen mehrere riskante Polymorphismen vor, resultierte eine weiter verkürzte Zeit bis zur Progression.

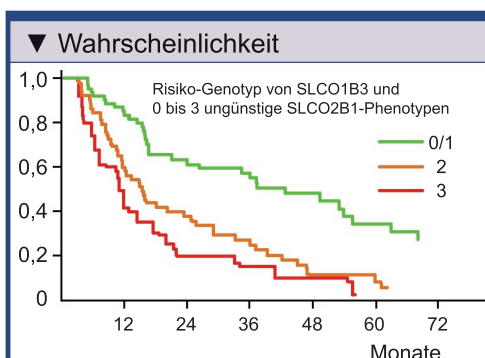
Bei Trägern von Risiko-Genotypen von *SLCO1B3* wurde eine verkürzte Zeit bis zur Progression von drei Monaten ermittelt, die alleine nicht statistisch signifikant war. In Verbindung mit ungünstigen *SLCO2B1*-Polymorphismen wurde aber eine Gen-Gen-

Interaktion beobachtet. Patienten die zugleich einen Risiko-Genotyp von *SLCO1B3* und zwei oder drei ungünstige *SLCO2B1*-Genvarianten aufwiesen, hatten dramatisch verkürzte Zeiten bis zur Progression (**Abb.**). *Red.* ◀

Bestimmte Genvarianten der Androgentransporter-Gene *SLCO2B1* und *SLCO1B3* könnten als pharmakogenomische Determinanten für Resistenz gegenüber einer ADT fungieren.

Bei Genotypen, die mit einer effizienteren Aufnahme von Androgenen in die Zelle im Zusammenhang stehen, kommt es zu rascherem Zellwachstum mit der Folge einer verkürzten Zeit bis zur Progression unter einer ADT.

Yang M, Xie W, Mosthagel E, et al. 2011. *SLCO2B1* and *SLCO1B3* may determine time to progression for patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 29:2565-2573.



## Denosumab (120 mg): Prävention metastasenbedingter Knochenkomplikationen

**K**nochenmetastasen sind eine häufige und ernsthafte Folge einer fortgeschrittenen Krebserkrankung. Die proliferierenden Tumorzellen schwächen den Knochen und zerstören ihn. Dies kann zu einer Reihe schwerer skelettbezogener Ereignisse (SRE) wie pathologische Frakturen oder Rückenmarkskompressionen führen. Sie verursachen bei ossär metastasierten Tumoren schwere Komplikationen am Skelett, die oftmals Bestrahlungen, zytostatische Behandlungen oder operative Maßnahmen erforderlich machen. Das primäre Therapieziel in dieser Situation ist die Verzögerung von SRE und die Aufrechterhaltung der Lebensqualität der Patienten.

Ergebnisse aus Studien mit über 5 700 Patienten zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Denosumab 120 mg stellte Dr. med. Friedrich Overkamp (Recklinghausen) auf einer Pressekonferenz anlässlich der zweiten Akademie Knochen und Krebs in München vor.

### Daten aus 3 Phase-III-Zulassungstudien

Denosumab 120 mg s.c. alle vier Wochen wurde in einer Phase-III-Studie bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen mit dem Bisphosphonat Zoledronat 4 mg i.v. alle vier Wochen verglichen [1]. Der primäre Endpunkt war die Nichtunterlegenheit von Denosumab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE als Therapieziel; zu den sekundären Endpunkten gehörte auch

der Nachweis der statistischen Überlegenheit. Die Substanz bewährte sich im Hinblick auf beide Endpunkte: Während die mediane Zeit bis zum ersten SRE im Zoledronat-Kollektiv im Median 26,5 Monate betrug, war sie unter Denosumab zum Analysezeitpunkt von 33 Monaten noch nicht erreicht. Dies entspricht einer signifikanten Überlegenheit ( $p=0,01$ ) sowie einer Risikoreduktion um 18 %.

In einer randomisierten Phase-III-Studie bei Männern mit Knochenmetastasen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom führte Denosumab vs. Zoledronat zu einer signifikanten Verzögerung der Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis betrug im Denosumab-Arm 20,7 Monate gegenüber 17,1 Monaten im Zoledronat-Arm ( $p=0,008$ ).

Denosumab wurde auch in einer Phase-III-Studie mit 1 776 Patienten mit soliden Tumoren bzw. einem Multiplen Myelom untersucht [3]. Die Teilnehmer erhielten doppelblind alle vier Wochen entweder 120 mg Denosumab s.c. oder 4 mg Zoledronat i.v. Auch in dieser Studie verzögerte Denosumab die Zeit bis zum ersten SRE und erwies sich gegenüber Zoledronat als signifikant überlegen ( $HR=0,84$ ; 95 % CI: 0,71-0,98;  $p=0,0007$ ). Die mediane Zeit bis zum ersten SRE betrug 20,6 Monate im Denosumab-Arm und 16,3 Monate im Zoledronat-Arm ( $p=0,06$ ). Die Zeit bis zum ersten bzw. nachfolgenden SRE war unter Denosumab zwar länger, statistisch aber Zoledronat nicht überlegen ( $p=0,14$ ).

### Integrierte Analyse bei über 5 700 Patienten

Das identische Design der drei Studien ermöglichte eine integrierte Analyse, die von Dr. Allan Lipton, M S Hershey Medical Center, Pennsylvania State University, USA, durchgeführt wurde [4]. Insgesamt wurden 2 862 Patienten mit Zoledronat und 2 861 mit Denosumab behandelt. Die Zeit bis zum ersten SRE war den gepoolten Daten zufolge mit 27,7 Monaten unter Denosumab signifikant länger als unter Zoledronat mit 19,5 Monaten ( $HR=0,83$ ; 95 % CI 0,76-0,90;  $p<0,0001$ ), das entspricht einer Verlängerung der Zeit bis zum ersten SRE durch Denosumab um 8,2 Monate.

### Einfluss auf Schmerzen bei Patienten mit Knochenmetastasen

Auf Basis der integrierten Analyse evaluierten Cleeland et al. den Effekt der Therapie auf Schmerzprävention und -palliation [6]. Im Vergleich zu Zoledronat verzögert Denosumab die Schmerzprogression und reduziert die Notwendigkeit der Verordnung starker Opiode. Insgesamt wurden unter Denosumab weniger Patienten von geringen Analgetika-Dosen auf starke Opiode umgestellt ( $p<0,05$ ).

### Gute Verträglichkeit und einfache Anwendung

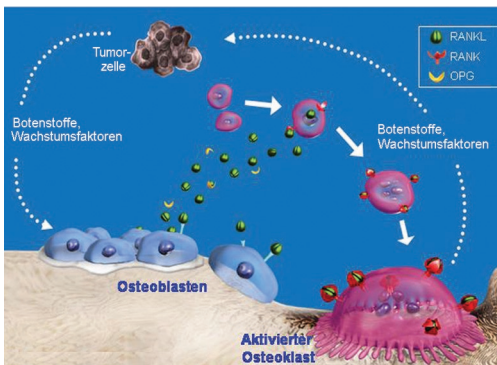
Die Rate an unerwünschten Wirkungen war gering und entsprach jener in vorangegangenen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen. Die Rate an Kieferosteonekrosen (ONJ) unterschied sich nicht signifikant unter den beiden Substanzen. Die Inzidenz der Akutphasereaktionen konnte unter Denosumab um 52 % reduziert werden. Weil Denosumab nicht über die Niere ausgeschieden wird, ist kein renales Monitoring erforderlich. Es traten wesentlich weniger renale Ereignisse auf.

Auf Grundlage dieser drei zulassungsrelevanten Head-to-Head-Studien der Phase III erhielt Amgen am 20. Mai 2011 vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die positive Empfehlung für die Marktzulassung von Denosumab 120 mg in der Europäischen Union zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren. *Red. ◀*

Quelle: Pressekonferenz „Denosumab – Wirksamkeit bei metastasenbedingten Knochenkomplikationen“ im Rahmen der zweiten Akademie Knochen & Krebs am 27. Mai 2011 in München. Veranstalter: Amgen GmbH.

### Literatur:

- [1] Stopeck A, et al. 2011. J Clin Oncol: doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101.
- [2] Fizazi K, et al. 2011. Lancet 377: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6
- [3] Henry DH, et al. 2011. J Clin Oncol. 29:1125-32.
- [4] Lipton A, et al. 2010. Abstract 1249P, ESMO 2010.
- [5] Lipton A et al, Challenging the current standard for prevention of bone complications in the advanced cancer setting. Oral presentation, ESMO 2010, Mailand.
- [6] Cleeland C, et al. 2010. Abstract 1248P, ESMO 2010.



Zielgerichtete Wirksamkeit von Denosumab bei metastasenbedingter Knochenzerstörung: Denosumab (120 mg) hemmt hochselektiv den RANK-Liganden und unterbindet die Interaktion mit RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten. Eine Hemmung des RANK-Ligand unterdrückt die Knochenresorption und bremst die Knochenzerstörung bei Knochenmetastasen (mod. nach Roodman D. 2004).

## Kolorektales Karzinom: Personalisierte Therapie mit Panitumumab bei K-RAS-Wildtyp

**P**anitumumab (Vectibix<sup>®</sup>, Hersteller: Amgen) ist der erste zu 100 % humane Antikörper zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC). „Das Fehlen eines jeglichen Mausanteils hat eine bessere Verträglichkeit in der alltäglichen Praxis zur Folge. Anaphylaktische Ereignisse werden bei dieser Substanz nicht erwartet“, bestätigte Dr. med. Albrecht Kretschmar (Leipzig) anlässlich eines Fachpresseworkshops in München. Panitumumab bindet an den Rezeptor des Epidermal Growth Factor (EGFR). Entscheidend bei diesem Schritt ist das Protoonkogen K-RAS. Bei der Mehrzahl der Patienten – etwa 60 % – liegt das K-RAS-Gen nicht mutiert (K-RAS-Wildtyp) vor und nur bei diesen Patienten kann die Bindung von Panitumumab an den EGFR die nach geschaltete Signaltransduktion blockieren und die Tumorproliferation unterbinden.

Die Bestimmung des K-RAS-Mutationsstatus spielt daher als prädiktiver Biomarker eine wichtige Rolle in der Therapie des mCRC

und sollte verpflichtend durchgeführt werden. Zudem ist K-RAS sehr persistent. Die Mutation entsteht im Allgemeinen sehr früh im Tumorgeschehen. Der molekularpathologische Test auf Mutationen des K-RAS-Gens kann also an Gewebe aus dem Primärtumor durchgeführt werden.

### Umfangreiches Studienprogramm in der Erst- und Zweitlinientherapie des CRC

Panitumumab hat sich als Monotherapie für die Behandlung des metastasierten, EGFR exprimierenden CRC mit nicht mutiertem K-RAS-Gen (K-RAS-Wildtyp) bei Patienten nach einer Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapie bewährt. Neben dieser zugelassenen Indikation wurde Panitumumab in der PRIME-Studie als Kombinationspartner mit der Erstlinientherapie FOLFOX getestet (Douillard JY et al. 2010). Im Rahmen dieser randomisierten Phase-III-Untersuchung wurden erstmals

die Tumorgewebsproben der behandelten Patienten prospektiv auf das Vorliegen einer K-RAS-Mutation untersucht.

Die Kombination des Antikörpers mit FOLFOX-Chemotherapie bewirkte ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) als die alleinige Chemotherapie (9,6 vs. 8,0 Monate (p=0,02)). Darüber hinaus belegt eine andere Studie den guten Effekt von Panitumumab in Kombination mit FOLFIRI in der Zweitlinientherapie (Peeters M, et al. 2010).

Bei Vorliegen des K-RAS Wildtyps führte die Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie zu einem PFS-Vorteil von zwei Monaten (5,9 vs. 3,9 Monate; p=0,004) und somit zu einer Risikosenkung um 27 %. Die Ansprechrate durch die zielgerichtete Therapie konnte mehr als verdreifacht werden (OR 35 vs. 10 %; p<0,001). „Im geblindeten unabhängigen Review zeigte sich, dass es zu einer sehr eindrucksvollen Metastasenschumpfung kam. Davon profitieren insbesondere symptomatische Patienten – auch die mit einem schlechten Allgemeinzustand“, berichtete Kretschmar. *Red. ◀*

*Quelle: Fachpresse-Workshop „Onkologie“ am 18. Mai 2011 in München. Veranstalter: Pommed GmbH.*

## Nierenzellkarzinom Everolimus bestätigt Nutzen im Praxisalltag

**P**atienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK), die nach einer Behandlung mit genau einem VEGF-TKI einen Progress erleiden, profitieren von einer Therapie mit Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>). Das zeigt die Zwischenauswertung der CHANGE-Studie, die von Prof. Ch. Doehn (Lübeck) auf einer Pressekonferenz in Berlin vorgestellt wurde. In dieser Studie betrug die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung 9,7 Monate, und damit nahezu doppelt so lange wie in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie RECORD-1 (4,9 Monate; p < 0,001) [Motzer R, et al. 2010].

### Everolimus bestätigt Nutzen im Praxisalltag

In der Zwischenauswertung der CHANGE-Studie wurden 113 Patienten mit fortgeschrittenem

NZK untersucht. Für Patienten, die Everolimus nach Progress unter einer gegen VEGF-gerichteten Therapie erhielten, wurden im Median 9,7 Monate (291 Tage) bis zum Progress beobachtet. Dabei lag der untere Grenzwert des Konfidenzintervalls bei 6,0 Monaten (181 Tage); der obere Grenzwert konnte aufgrund der geringen Progressionsrate noch nicht ermittelt werden (95%-KI 181-n.e.F).

Die CHANGE-Studie (Charakterisierung von Afinitor Nach Gezielter Ersttherapie) ist eine nicht-interventionelle Studie mit dem Ziel, die Sicherheit und Effizienz von Everolimus nach der ersten Anti-VEGF-Therapie zu prüfen. Eingeschlossen wurden Patienten mit fortgeschrittenem NZK und einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib, Pazopanib oder Sorafenib. Eine Vorbehandlung mit Bevacizumab war ebenfalls erlaubt (Bergmann L et al. ASCO 2011).

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Progress. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Behandlungsdauer sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Everolimus-Therapie erfolgte gemäß den Empfehlungen der Fachinformation und wurde nach Praxisroutine sowie medizinisch-therapeutischen Notwendigkeiten verabreicht. Die im Studienprotokoll festgelegte Interims-Analyse erfolgte, nachdem von mindestens 100 Patienten die Beobachtungsdaten von 3 Monaten vorlagen. Das in dieser Zwischenanalyse beobachtete Sicherheitsprofil von Everolimus ist mit dem der Zulassungsstudie vergleichbar.

### Fazit

Die Zwischenauswertung spricht für den Einsatz von Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK nach Progress unter der ersten gegen VEGF-gerichteten Therapie. *Red. ◀*

*Pressekonferenz „Updates vom amerikanischen Onkologenkongress 2011“ am 15. Juni 2011 in Berlin. Veranstalter: Novartis GmbH*

## Einmal täglich Cialis® 5 mg: Kontinuierliche Wirkung schon nach wenigen Tagen

Die Wirksamkeit der ED-Therapie mit Cialis® 1x täglich kann in der Regel bereits nach wenigen Tagen einsetzen. Dies zeigt eine aktuelle Studie von Seftel et al.: Im Vergleich zur Placebo-Gruppe hatten signifikant mehr Teilnehmer, die das Verum verabreicht bekamen, innerhalb der ersten zwei Tage erfolgreichen Geschlechtsverkehr. Doch auch Patienten, die nicht binnen 48 Stunden auf die Therapie ansprachen, profitierten längerfristig von der einmal täglichen Gabe: Während der Open-Label-Phase, in der alle Probanden einmal täglich Tadalafil in der Dosierung 5 mg einnahmen, sprachen auch Männer auf diesen niedrig dosierten PDE5-Inhibitor an, bei denen die Therapie während der 14-tägigen doppelt verblindeten Studienphase keine Wirkung zeigte. Im Regelfall kann nach fünf Tagen von einem konstanten Plasmaspiegel ausgegangen werden, dessen Wirkung Patienten – ein Ansprechen auf die Therapie vorausgesetzt – jederzeit abrufen können. Die Autoren konnten zusätzlich frühere Studienergebnisse zur guten Wirksamkeit der einmal täglichen ED-Therapie mit Tadalafil bestätigen.

Bei täglicher Einnahme von Tadalafil (Halbwertszeit: 17,5 Stunden) in der Dosierung 5 mg kann ein konstanter Wirkstoffspie-

gel aufgebaut werden. Spricht der Patient auf die Therapie an, ist die Wirkung bei sexueller Stimulation jederzeit abrufbar. Patienten können dadurch Sexualität spontan leben, ohne zeitlich unmittelbar an die Einnahme eines Präparats gebunden zu sein.

Seftel et al. untersuchten erstmals prospektiv, innerhalb welchen Zeitraums die Wirkung der einmal täglichen Therapie mit Tadalafil 5 mg einsetzen kann. In ihrer Studie berücksichtigten die Autoren insgesamt 372 Männer mit mittelschwerer bis schwerer ED. Neben der Dauer bis zum Wirkeintritt fokussierten sie bei der Auswertung der Daten auch auf die generelle Wirksamkeit der einmal täglichen ED-Therapie mit Tadalafil 5 mg.

### Therapieerfolg kann schon nach wenigen Tagen eintreten

Nach einer vierwöchigen Run-In-Phase haben die Studienteilnehmer 14 Tage lang entweder Placebo oder einmal täglich Tadalafil erhalten. Die Männer waren aufgefordert, an den ersten vier Tagen der Untersuchung einmal täglich, mindestens aber an drei Tagen Geschlechtsverkehr (GV) zu haben. Zwischen den Tagen fünf bis 14 sollten mindestens drei

weitere Versuche erfolgen. Im Anschluss an jeden GV-Versuch beantworteten die Männer den SEP3-Fragebogen. Der Erfolg der einzelnen GV-Versuche wurde auf Basis der Antworten zur Frage SEP3 bewertet.

Die Auswertung der Daten zeigte, dass in der Tadalafil-5mg-Gruppe signifikant mehr Männer innerhalb der ersten beiden Tage nach Therapiebeginn mindestens einen erfolgreichen GV-Versuch verzeichnen konnten als in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,025$ ). So vergingen im Durchschnitt bei Teilnehmern, die mit Tadalafil 5 mg einmal täglich behandelt wurden, 2,7 Tage bis zum ersten erfolgreichen Geschlechtsverkehr.

Alle Teilnehmer, die die doppelblinde Studienphase beendet hatten, bekamen anschließend über zwei Wochen in der Open-Label-Phase einmal täglich Tadalafil 5 mg verabreicht. Während dieser Zeit konnte bei allen Männern eine signifikante Verbesserung der erfolgreichen GV-Versuche festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Dies war auch dann der Fall, wenn die Teilnehmer während der doppelt verblindeten Studienphase auf die Therapie nicht angesprochen hatten. Red. ◀

Seftel A, et al. 2011. *J Urol* 185:243-248.

### Kongressankündigung:

**09. bis 10. September 2011 in Berlin**  
Vorkongress am 08. September 2011

#### 2. Interdisziplinäres Beckenbodenkongress (2. IBK)

##### Wiss. Leitung:

Dr. med. habil.  
Annett Gauruder-Burmester (IBBZ)

Themen (Auswahl)

- Operative Therapie des hinteren Kompartiments
- Diagnostik und Therapie der Überaktiven Blase / IC / Chronische Zystitis
- Männliche Harninkontinenz: BOTOX beim Mann, Männerbänder, Artefizieller Sphinkter
- Männergesundheit: Sex, Blase und Testosteron – Der Blick über den Tellerrand
- Urologische Mikrobiologie und Zystoskopie

##### Veranstaltungsorte:

Park Inn, Alexanderplatz, Berlin  
Vorkongress: IBBZ, Friedrichstr. 134, Berlin

Der Hauptkongress ist mit 12 CME-Punkten dotiert, der Vorkongress mit den 3 verschiedenen Workshops mit 13 CME-Punkten.

Weitere Infos: [www.ibbzentrums.de](http://www.ibbzentrums.de) ◀

#### 09. bis 12. November 2011 in Berlin

#### 23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie im Rahmen des 4. DVR-Kongresses

##### Tagungspräsidenten:

Dr. med. Ulrich Hilland (BRZ)  
Prof. Dr. med. Falk Ochsendorf (DGA)  
Prof. Dr. med. Michael Sohn (DGA)

##### Veranstaltungsort:

bcc Berliner Congress Center

Weitere Informationen und Anmeldung:  
[www.dvr-kongress.de](http://www.dvr-kongress.de),  
E-Mail: [info@dvr-kongress.de](mailto:info@dvr-kongress.de) ◀

#### 02. bis 03. Dezember 2011 in Ingolstadt

#### 3. Deutsches Robotisches Urologie Symposium (3. DRUS)

##### Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Andreas Manseck,  
Urologische Klinik, Klinikum Ingolstadt

##### Veranstaltungsort:

Klinikum Ingolstadt

Deutsche Gesellschaft für Roboter-assistierte Urologie e.V., [www.dgru.de](http://www.dgru.de) ◀

## Deutsche Urologen empfehlen Reha nach Prostatakrebs-Behandlung

Ob nach der Behandlung eines Prostatakarzinoms eine Reha notwendig ist, lässt sich pauschal kaum beantworten. „Die Entscheidung hängt besonders vom Stadium der Erkrankung ab und damit auch von der Art der Behandlung sowie ihrer unterschiedlichen Folgeerscheinungen“, sagt Dr. Axel Schroeder (Neumünster), Präsident des Berufsverbandes der Deutschen Urologen e.V. Meistens wird eine stationäre Anschlussheilbehandlung (AHB) jedoch sehr empfohlen. Sie führt zur zügigeren Überwindung körperlicher und persönlicher Einschränkungen und damit zur schnelleren Rückkehr in den gewohnten Lebensalltag. Offizielle Angaben über die Zahl beantragter AHB und Rehas nach der Primärbehandlung von Prostatakrebs gibt es zwar nicht, nach Schätzungen geschieht dies jedoch nur in jedem zweiten Fall.

Eine Primärbehandlung des Prostatakarzinoms – ganz gleich, ob durch eine Operation oder durch Strahlentherapie – ist ein

schwerer körperlicher Eingriff, der in der Regel immer von unerwünschten Folgen begleitet ist. Bei der radikalen Prostatektomie können dies Inkontinenz und erektile Dysfunktion sein, bei der Strahlenbehandlung eher allgemeine Erschöpfung sowie Symptomen von Darm und Blase und erst in der Spätfolge Erektionsstörungen. In allen Fällen ist die seelische Belastung für den Patienten hoch. Rezidivängste, depressive Episoden und Schlafstörungen sind keine Seltenheit. Aus diesen Gründen hält auch Dr. Stefan Buntrock (Bad Wildungen) nach onkologischen Eingriffen in jedem Fall eine urologische Anschlussheilbehandlung, aber im weiteren Krankheitsverlauf auch eine Rehabilitation für notwendig.

Anschlussheilbehandlung und Reha unterscheiden sich hauptsächlich durch den Zeitpunkt, zu dem sie nach der Behandlung eingeleitet werden. Die AHB muss spätestens zwei Wochen nach der Entlassung aus der

Akutklinik beginnen, die Reha binnen eines Jahres. „Ob AHB oder Reha, wir sehen die Krankheit nicht körperlich isoliert, sondern in einem bio-psycho-sozialen Kontext. Die Rehabilitation darf sich nicht nur auf die körperlichen Folgen beschränken, sondern sie soll zudem die psychischen Belastungen der Patienten angehen und auch die Krankheitsfolgen im Zusammenhang mit Familie, Partnerschaft, Arbeit und sozialer Aktivität berücksichtigen“, so Buntrock. Es gehe um Lebensqualität.

Kostenträger von AHB und Rehas ist in den meisten Fällen die Deutsche Rentenversicherung (DRV). Zahlen zu medizinischen Rehabilitationen nach Prostatakrebs-Operationen hat die DRV nicht. Reha-Experte Buntrock geht davon aus, dass höchstens bei 50 % aller Eingriffe anschließend eine AHB oder Reha folgt. Auch die Möglichkeit einer wohnortnahen ambulanten Rehabilitation wird, nach Informationen der „Ärzte Zeitung“, selten genutzt. Ihr Anteil liegt danach nur bei etwa einem Prozent aller onkologischen Rehas. ◀

Quelle: DGU

### IMPRESSUM

andrologen.info  
9. Jahrgang 2011  
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.)  
Sigrid Brandis (sb)  
Malgorzata 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 Mediadata vom 01.01.2011

Druckauflage: 4 500  
(IVW-geprüft 1. Quartal 2011)



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

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

