

mit
Uro-Onkologie

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

MikroRNA und Prostatakrebs
Neue Hoffnungsträger für
Diagnose, Prognose und Therapie

Blasenkrebs

Altersabhängige Effekte bei
Diagnosestellung, Behandlung
und Krankheitsergebnis

Estrogene beeinflussen
Immunantwort auf Bacillus
Calmette-Guérin

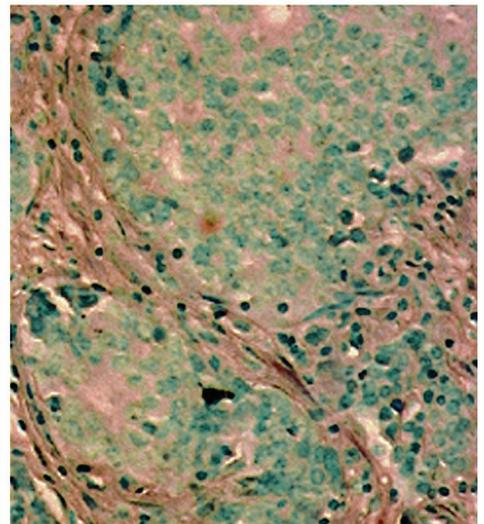
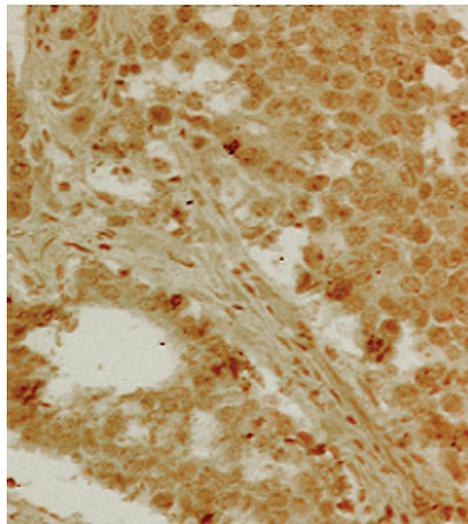
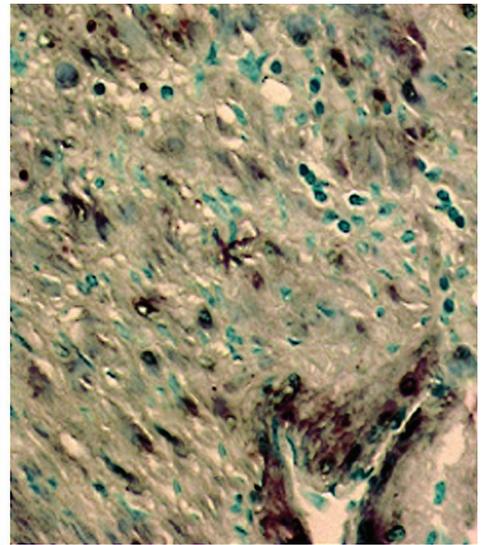
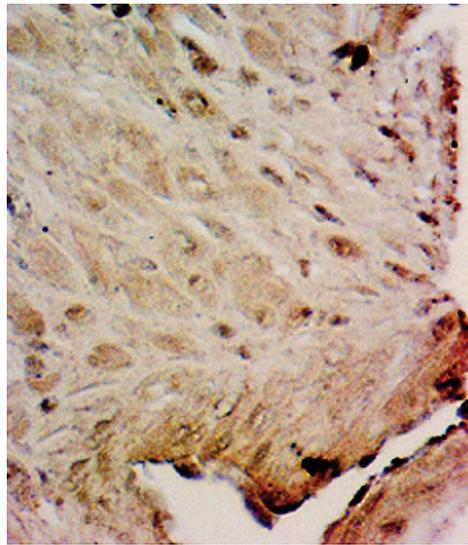
Expression von BRCA1-mRNA
als Prädiktor für Ergebnis
neoadjuvanter Chemotherapie

Andrologie/Urologie

Induratio penis plastica und
niedrige Testosteronspiegel

BPH-bedingte LUTS und
prostatischer Widerstandsindex

Einfluss prostaticher Verkalkungen
auf LUTS



auch im Internet: www.andrologien.info

Inhalt

Fachliteratur

- 76_Vaterschaften nach hoch dosierter Sexualsteroid-Therapie in der Adoleszenz
- 76_Dilatatorischer Effekt von Testosteron an der Vena testicularis
- 77_Induratio penis plastica und niedrige Testosteronspiegel
- 78_Ultraschographie - Diagnoseinstrument für Harnleitersteine
- 78_Oxalobacter-Kolonisation und Harnsteinrisiko bei morbid adipösen Personen
- 79_LUTS und Gewichtsveränderungen
- 80_BPH-bedingte LUTS und prostatischer Widerstandsindex
- 80_Einfluss prostatischer Verkalkungen auf LUTS
- 80_Frailty-Syndrom und veränderter Sexualhormon-Konzentrationen im Alter
- 81_Metabolisches Syndrom, penile Gefäßpathologie und ED
- 81_Transurethrale Resektion der Prostata und Risiko für ED
- 82_Ursachenabklärung von Hämatospermie
- 82_Testikulärer Vitamin-D-Stoffwechsel und Knochengesundheit

Medizinrecht

- 84_Update Aufklärungspflicht (II)

Uro-Onkologie

- 86_MikroRNA bei Prostatakrebs
Neue Hoffnungsträger für Diagnose, Prognose und Therapie

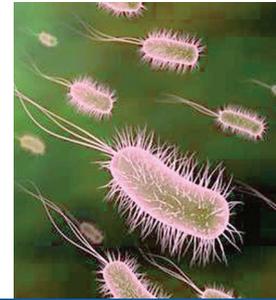
Blasenkrebs

- 90_Altersabhängige Effekte bei Diagnosestellung, Behandlung und Krankheitsergebnis
- 90_Estrogene beeinflussen Immunantwort auf Bacillus Calmette-Guérin
- 91_Expression von BRCA1-mRNA als Prädiktor für Ergebnis neoadjuvanter Chemotherapie
- 91_DNA-Methylierung als Risikofaktor
- 92_Wie Krebszellen dem Tod entgehen

Pharmainformationen

- 93_Denosumab: Neue Hoffnung für Patienten mit Knochenmetastasen
- 94_HP-V-Impfung wirksam auch bei Jungen und Männern 94
- 94_Zulassung von Botulinum Toxin A
- 95_Einladung zum Europäischen Kongress für Andrologie - ECA 2012

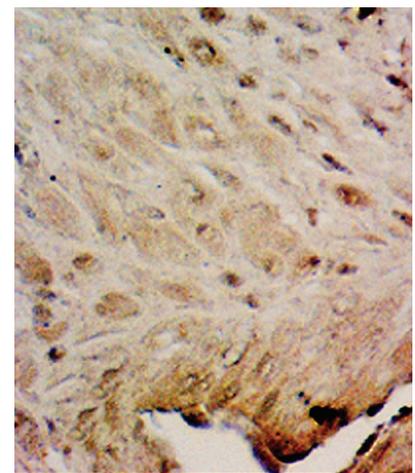
- 95_Impressum



78_ Oxalobacter-Kolonisation und Harnsteinrisiko bei morbid adipösen Personen



81_ Metabolisches Syndrom, penile Gefäßpathologie und ED



Titelbild
Prostatagewebe: Immunhistochemische Färbung von ERK5
(Clapé C, et al. 2011. PLoS ONE 4:e7542)

Vaterschaften nach hoch dosierter Sexualsteroid-Therapie in der Adoleszenz

Zur Begrenzung des Längenwachstums in der Adoleszenz bei hoch aufschießenden Jungen ist vielfach eine Behandlung mit hoch dosierten Sexualsteroiden vorgenommen worden. Da hieraus langfristige Auswirkungen auf die Funktion der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse resultieren könnten, wurden Fertilität und Hodenfunktion bei großwüchsigen Männern verglichen, die während der Adoleszenz eine oder keine Androgen-Therapie erhalten hatten.

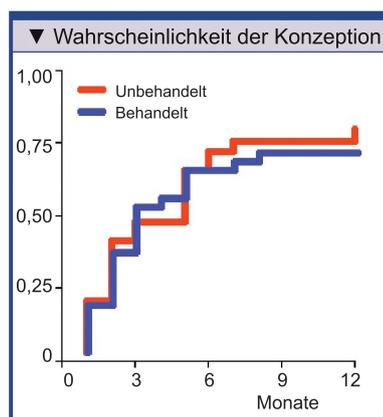
Während für Männer bislang Langzeitdaten fehlten, wurde für Frauen, die in der Pubertät hoch dosiert mit Hormonen zur Wachstumsbeschränkung behandelt worden waren, eine eingeschränkte Fertilität

nachgewiesen. Bei Männern zeigten sich in einem Zeitraum von bis zu zehn Jahren keine signifikanten Effekte bezüglich Samenqualität und Fertilität.

In der aktuellen Analyse wurden Daten von 116 groß gewachsenen Männern ausgewertet, von denen 60 während der Adoleszenz hoch dosiert mit Testosteron behandelt worden waren. Behandlungen hatten im Mittel ab dem 14,2. Lebensjahr stattgefunden. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 21,2 Jahre.

Die mit Hormonen behandelten Männer waren trotz des das Wachstum unterdrückenden Therapieziels signifikant größer als die unbehandelten Männer.

Von den 116 Teilnehmern strebten 36 behandelte und 30 unbehandelte Männer eine Vaterschaft an. In beiden Gruppen kam es mit ähnlicher Wahrscheinlichkeit



Direkter dilatatorischer Effekt von Testosteron an der Vena testicularis

Nachdem zuvor eine relaxierende Wirkung von Testosteron auf die Venae testiculares (engl.: internal spermatic veins) nachgewiesen worden war, wurde aktuell der Mechanismus der Reaktion von Testosteron an den glatten Gefäßmuskelnzellen untersucht.

An Vv. testiculares, die bei Varikozektomien erhalten worden waren, ließen sich Testosteron-induzierte Vasodilatationen beobachten. Die Reaktivität der V. testicularis gegenüber Testosteron war bei Venen von Männern mit einer Varikozele höheren Grades deutlich schwächer ausgeprägt.

Aktuell wurden ringförmige Proben der Vv. testiculares mit KCL vorkontrahiert und anschließend mit Testosteron behandelt. Die Inkubationen erfolgten auch unter Zusatz spezifischer Inhibitoren der unterschiedlichen K⁺-Kanäle auf glatten

Muskelnzellen. Veränderungen der venösen Spannung wurden isometrisch aufgezeichnet.

Bei Inkubation mit Testosteron relaxierten isolierte Vv. testiculares. Mit Glibenclamid, einem Inhibitor der ATP-sensitiven K⁺-Kanäle, wurde die Reaktion deutlich abgeschwächt (38,5±3,9 % der KCl-induzierten Kontraktion versus 59±7,9 % ohne Glibenclamid). Inhibitoren verschiedener anderer K⁺-Kanäle hatten hingegen keinen Effekt.

Der nicht genomische dilatatorische Effekt des Testosterons kommt in erster

innerhalb des ersten Jahres zur Konzeption (26 versus 24; **Abb.**).

Das Hodenvolumen, die Samenqualität, die Serum-Gonadotropinspiegel und das Serum-Inhibin B waren bei behandelten und unbehandelten Männern vergleichbar. Andererseits lagen die Serum-Testosteronspiegel bei den behandelten Männern signifikant unter denen bei den unbehandelten Männern. **Red.** ◀

Die Samenqualität und die Aussicht auf Vaterschaft erwiesen sich während einer 21-jährigen Beobachtungszeit nach hoch dosierter Androgen-Therapie in der Adoleszenz als nicht beeinträchtigt.

Dass bei den therapierten Männern niedrigere Testosteronspiegel gemessen wurden, sollte Anlass für Untersuchungen sein, inwieweit sich der während des Alterns sinkende Testosteronspiegel bei diesen Männern eher klinisch bemerkbar macht.

Hendriks AEJ, Boellaard WPA, van Casteren NJ, et al. 2011. Fatherhood in tall men treated with high-dose sex steroids during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5233-5240.

Linie über die K⁺-Kanäle der glatten Gefäßmuskulatur ohne Involvement des Endothels zustande. **Red.** ◀

Isolierte Venae testiculares von Patienten mit Varikozele werden durch Testosteron via ATP-abhängige K⁺-Kanäle dilatiert.

Der an sich positiv einzuschätzende vasodilatatorische Effekt von Testosteron könnte sich bei der Bildung von Varikozelen ins Gegenteil kehren. Das plötzlich vermehrte Auftreten von Varikozelen in der Pubertät wäre ein Indiz hierfür.

Seyrek M, Irkilata HC, Vural IM, et al. 2011. Testosterone relaxes human internal spermatic vein through potassium channel opening action. *Urology* 78:233.e1-233.e5

Induratio penis plastica und niedrige Testosteronspiegel

Die Induratio penis plastica (IPP) wird wie auch Hypogonadismus vornehmlich bei Männern im Alter über 50+ diagnostiziert. In letzter Zeit ergaben sich Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen IPP und niedrigen Androgenspiegeln. Diesbezüglich wurde nach einer Verbindung von IPP und den Konzentrationen an bioverfügbarem und freiem Testosteron im Blut gefahndet.

Die replikative, tumorartige Natur der IPP ist Keloid-ähnlich. Vermutlich besteht zwischen der Entwicklung eines Keloids und niedrigen Androgenspiegeln ein Zusammenhang. Retrospektiv wurde auch eine Verbindung zwischen IPP und einem niedrigen Spiegel an freiem Testosteron ermittelt.

In der aktuellen Analyse wurden bei 106 Patienten mit IPP und 99 gesunden Kontrollen die Spiegel an bioverfügbarem und freiem Testosteron verglichen. Ferner wurden Unterschiede in der Plaquegröße und der penilen Krümmung bei 54 IPP-Patienten mit niedrigen und 52 IPP-Patienten mit normalen Spiegeln an bioverfügbarem und freiem Testosteron verglichen. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Verapamil wurde bei 20 hypogonadalen Patienten unter Testosteronausgleich und 23

hypogonadalen Patienten, die Placebo erhielten, verglichen.

Die Spiegel an LH und SHBG waren bei IPP-Patienten signifikant höher als bei den Kontrollen. Andererseits hatten die IPP-Patienten die signifikant niedrigeren Spiegel an Gesamt-, freiem und bioverfügbarem Testosteron.

Die Fläche der Plaques war bei IPP-Patienten mit niedrigen Spiegeln an freiem und bioverfügbarem Testosteron signifikant größer als bei Patienten mit entsprechend im Referenzbereich liegenden Androgenspiegeln. Zudem war bei ersteren die Zeitspanne zwischen dem Einsetzen von Symptomen und der medizinischen Untersuchung signifikant kürzer. Kein Unterschied bestand bezüglich Alter, peniler Krümmung, der Anzahl der Kalzifizierungen und Schmerzen.

Bei den Patienten mit Testosteronausgleich wurde im Gegensatz zu den Placebo-behandelten Patienten unter Verapamil eine Besserung bezüglich Plaquegröße und peniler Krümmung beobachtet. Eine deutliche Linderung der Schmerzen wurde in beiden Gruppen registriert. *Red.* ◀

Bei Männern mit ausgeprägter Induratio penis plastica finden sich vermehrt niedrige Spiegel an bioverfügbarem und freiem Testosteron.

Allein aus der Tatsache, dass hypogonadale IPP-Patienten nicht auf die Behandlung mit Verapamil ansprechen, lässt sich noch nicht auf eine Besserung der IPP durch Testosteronausgleich schließen. Andererseits erscheint es sinnvoll, eine Hormonbestimmung vorzunehmen, bevor die Behandlung einer IPP mit Verapamil begonnen wird.

Cavallini G, Biagiotti G, Lo Giudice C, 2011. Association between Peyronie's disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. *J Androl.* 2011;111.012948v1 10.2164/jandrol.111.012948

Ultraschographie als primäres Diagnoseinstrument für Harnleitersteine

In der Steindiagnostik gilt die Computer-Tomographie (CT) als Goldstandard. Doch hohe Kosten und die Strahlenbelastung führen zu der Frage, inwieweit Ultraschall das CT als primäres Diagnoseinstrument ersetzen kann. Österreichische Urologen und Radiologen haben diesbezüglich Faktoren untersucht, unter denen die Steindiagnostik mittels Ultraschall begünstigt ist.

Bei 228 Patienten, die sich aufgrund obstruktiver Harnleitersteine einer starren Ureteroskopie unterzogen hatten, war vor der Operation eine Ultraschalluntersuchung durch einen erfahrenen Radiologen vorgenommen worden. Hatte diese keine Ursache für die Schmerzen ergeben, war der Nachweis von Uretersteinen mittels CT erfolgt. Die Daten der Patienten (darunter 176 Männer) wurden retrospektiv analysiert.

Mit der Ultraschallmethode lag die Gesamtrate an entdeckten Uretersteinen bei 86,4 %. Bei Personen im Alter von ≤ 35 Jahren waren es sogar 96,4 %. Von

den unter 30-jährigen Patienten benötigten nur zwei die CT-Nachuntersuchung. Sie hatten beide einen Body Mass Index (BMI) >30 kg/m².

Steine waren überwiegend (68,4 %) im distalen Harnleiter lokalisiert. Ihre mittlere Größe lag bei 6 mm. Von den Steinen, die mittels Ultraschalluntersuchung entdeckt worden waren, hatten 63,5 % einen Durchmesser von mehr als 5 mm. Bei den erst mit CT entdeckten Steinen wurde eine mittlere Größe von 4 mm ermittelt. Falsch negative Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung betrafen überwiegend übergewichtige (mittlerer BMI

27,2 kg/m²) und ältere (mittleres Alter 52 Jahre).

Die Lokalisation der Steine, wie auch das Geschlecht der Patienten hatten keinen Einfluss auf die Detektionsrate. *Red.* ◀

Bei jungen Erwachsenen mit niedrigem Body Mass Index (BMI) erwies sich die Ultraschalluntersuchung als hinreichend effektiv für die Entdeckung von Harnleitersteinen.

Die Autoren empfehlen aufgrund ihrer Ergebnisse, Ultraschalluntersuchungen als Mittel der Wahl für die Diagnose von Harnleitersteinen – insbesondere bei jüngeren (≤ 35 Jahre) und schlanken (BMI ≤ 24 kg/m²) Patienten – zu bevorzugen.

Pichler R, Skradski V, Aigner F, et al. 2011. In young adults with a low body mass index ultrasonography is sufficient as a diagnostic tool for ureteric stones. *BJU Int* Jul 8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10372.x. [Epub ahead of print].

Oxalobacter-Kolonisation und Harnsteinrisiko bei morbid adipösen Personen

Als Folge einer Magen-Bypass-Operation nach dem Roux-en-Y-Verfahren wurde bei den Patienten vermehrt Hyperoxalämie und Nierensteinbildung registriert. Ob dem eventuell der Verlust einer *Oxalobacter formigenes* (OF)-Kolonisation des Darmes nach dem Eingriff zugrunde liegen könnte, und inwieweit die Oxalatausscheidung im Urin bei diesem Personenkreis verändert ist, wurde untersucht.

Stuhlproben und der 24-Stunden-Urin von Patienten, die für eine Roux-en-Y-Operation anstanden, wurden auf *Oxalobacter*-Kolonisation bzw. Elektrolyte einschließlich der relativen Übersättigung des Kalzium-Oxalats analysiert.

Nur acht von 51 Fällen (16 %), in denen eine Stuhlprobe vorlag, wurde positiv auf *Oxalobacter formigenes* getestet. Diese Patienten waren zumeist älter als die OF-negativen Patienten ($p=0,03$). Keine Unterschiede bestanden hingegen bezüglich Geschlecht, Body Mass Index und vorbestehender Steinerkrankungen sowie der Einnahme von Diuretika oder Kalzium-Supplementen.

In 46 Fällen (7 OF-positiv und 39 OF-negativ) konnte der 24-Stunden-Urin analysiert werden. Bei Patienten mit OF-Kolonisation wurde gegenüber den OF-negativen eine signifikant niedrigere CaOx-relative Übersättigung ermittelt ($p=0,002$). Die Oxalatausscheidung unterschied sich in beiden Gruppen nicht.

Für das Fehlen einer *Oxalobacter*-Kolonisation werden verschiedene Ursachen wie die Exposition mit antimikrobiell wirkenden Agentien oder eine unzureichende Oxalat-Zufuhr diskutiert. Häufig liegt auch ein pathologischer Zustand wie zystische Fibrose, primäre Hyperoxalurie oder rezidivierende Nephrolithiasis zugrunde. *Red.* ◀

Die Prävalenz einer *Oxalobacter*-Kolonisation des Darms erwies sich bei Patienten, die für eine Roux-en-Y-Operation anstanden, als nicht erhöht.

Oxalobacter formigenes ist ein gram-negatives, anaerobes Bakterium, das den menschlichen Darm besiedelt und ausschließlich auf den Oxalsäure-Metabolismus angewiesen ist. Dabei produziert es Folat und Kohlendioxid als Ausscheidungsprodukte.

Die niedrige Rate an *Oxalobacter*-Kolonisation bei morbid adipösen Personen spricht gegen die Hypothese, ein Verlust der *Oxalobacter*-Kolonisation nach einer Roux-en-Y-Operation könne im Zusammenhang mit dem erhöhten Risiko für Hyperoxalurie und Nierensteine stehen.

Duffey BG, Miyaoka R, Holmes R, et al. 2011. Oxalobacter Colonization in the morbidly obese and correlation with urinary stone risk. *Urology* 78:531-534.

Auftreten und Progression von LUTS in Verbindung mit Gewichtsveränderungen?

Bei schwergewichtigen Männern oder Männern mit großem Bauchumfang werden vermehrt Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) registriert. Anhand der longitudinalen Daten älterer Männer aus zwei bevölkerungsbasierten Kohorten wurde analysiert, ob Gewichtsveränderungen im Zusammenhang mit dem Risiko stehen, LUTS zu entwickeln oder zur Progression von LUTS führen.

Mäßige bis schwere LUTS führen zu einer wesentlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Querschnittsstudien lassen einen Zusammenhang zwischen Adipositas und LUTS erkennen.

In der aktuellen Analyse bestand die Gesamtstudienpopulation aus 1 842 Männern (mittleres Alter: 54 Jahre), die zwei bevölkerungsbasierten Kohorten (Olmsted Country Study of Urinary Symptoms and Health Status among Men and Flint Men's Health Study) entstammten. Auftreten und Progression von LUTS wurden mithilfe des American Urological Association Symptom Index (AUASI) analysiert. Die Beobachtungszeit betrug vier Jahre.

Von den 1 842 Teilnehmern verzeichneten 885 während der vier Beobachtungsjahre eine Gewichtsveränderung von mehr als 5 %. Hiervon waren 147 Fälle einer Gewichtsreduzierung und 738 Fälle einer Gewichtszunahme. Weder das eine noch das andere stand in einem signifikanten Zusammenhang mit Veränderungen im AUASI Score. Im Vergleich zu den Männern ohne Gewichtsveränderung wie auch den Männern mit mehr als 5 % Gewichtszunahme, deren AUASI Score unverändert blieb, verzeichneten Männer mit Gewichtsabnahme eine geringfügige jährliche Zunahme des AUASI Score um 0,3 Punkte.

Das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen Gewichtsveränderung und

LUTS könnte darauf zurückzuführen sein, dass es hierfür größerer Gewichtsab- bzw. Gewichtszunahmen bedarf. In einer Subanalyse mit insgesamt 45 Männern deren Gewichtsverlust mehr als 10 % betrug und 226 Männern, die mehr als 10 % an Gewicht zugelegt hatten, wurden indes ebenfalls keine Assoziationen mit dem Auftreten oder der Progression von LUTS festgestellt. *Red.* ◀

Eine moderate Gewichtsveränderungen ($\geq 5\%$) stand bei alternden Männern nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten oder der Progression von LUTS.

Bemerkenswert ist, dass moderate Gewichtsveränderungen in beiden Richtungen keinen Einfluss auf den AUASI Score hatten.

St. Sauver JL, Sarma AV, Hollingsworth JM, et al. 2011. Associations between modest weight changes and onset and progression of lower urinary tract symptoms in two population-based cohorts. *Urology* 78:437-441.

Assoziation zwischen BPH-bedingten LUTS und prostatichem Widerstandsindex

Die Schwere einer Blasenauslassobstruktion wird anhand subjektiver Symptome einer benignen Prostatohyperplasie (BPH), Ultraschall-Befunden und urodynamischen Messungen eingestuft. Seit etlichen Jahren wird auch die Bildgebung mittels transrektaler, gepulster Spektral-Doppler-Ultrasonographie genutzt, um die Gefäßarchitektur der Prostata darzustellen. Hierbei offenbarte sich ein Zusammenhang zwischen dem Widerstandsindex und der Schwere einer BPH-bedingten Blasenauslassobstruktion. Diesbezüglich wurde untersucht, ob der prostatiche Widerstandsindex als Surrogatindex für die Schwere BPH-bedingter Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) dienen könnte.

An der klinischen Studie beteiligten sich 625 Männer mit BPH-bedingten LUTS. Bei ihnen wurden der prostatiche Widerstandsindex mittels transrektalem Ultraschall, der International Prostatic Symptom Score (IPSS), die maximale Harnussrate (Q_{max}), das residuelle Harnvolumen, der Body Mass Index (BMI), der Nüchternblutzucker, der Blutdruck, Gesamt- und Übergangszonenvolumen der Prostata sowie das Lipidprofil bestimmt.

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Widerstandsindex, dem IPSS, der Q_{max} , dem residuellen Harnvolumen sowie dem Gesamt- und Übergangszonenvolumen der Prostata – Parameter mit Bezug zur Schwere von BPH-bedingten LUTS. Mittels multipler Regressionsanalyse wurde der Widerstandsindex als signifikante, unabhängige Variable des IPSS und des Residualvolumens charakterisiert.

Keine Korrelation bestand zwischen dem Widerstandsindex und dem Blutdruck, dem BMI, dem Nüchternblutzucker und weiteren Atherosklerose-assoziierten Faktoren. *Red.* ◀

Der prostatiche Widerstandsindex kann offenbar als Surrogatindex für die Schwere BPH-bedingter LUTS dienen.

Bemerkenswerterweise ergaben die Analysen aber keinen klinischen Zusammenhang zwischen Widerstandsindex und Atherosklerose-assoziierten Faktoren wie Blutdruck, BMI, Nüchternblutzucker wie auch dem Lipidprofil.

Takada S, Kurita Y, Imanishi T, et al. 2011. Arteriosclerosis related factors had no clinical significant correlation with resistive index in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 77:433-437.

Einfluss prostatistischer Verkalkungen auf LUTS

Die bisherigen Ergebnisse aus Studien zum Einfluss prostatistischer Verkalkungen auf LUTS oder Symptome des chronischen Beckenbodensyndroms (CPPS) sind nicht schlüssig. Es ist nicht geklärt, ob prostatistische Verkalkungen (Kalkuli) – wie sie häufig bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung beobachtet werden – klinisch unbedeutend sind oder möglicherweise zur Entwicklung von Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) beitragen. Dieser Frage wurde anhand des echographischen Musters prostatistischer Verkalkungen bei Männern mittleren Alters nachgegangen.

Männer im Alter von 40 bis 59 Jahren, die sich einer routinemäßigen urologischen Untersuchung unterzogen, wurden anhand des Echos von prostatistischen Verkalkungen bei der transrektalen Ultrasonographie in drei Gruppen eingeteilt:

- Keine Verkalkungen,
- Typ A-Verkalkungen (diskrete, kleine Echos) und
- Typ B-Verkalkungen (Anhäufungen multipler Echos, sehr viel größer).

Es wurde jeweils der International Prostatic Symptom Score (IPSS) ermittelt.

Bei 799 von 1 563 (51 %) untersuchten Männern wurden Verkalkungen in der Prostata vorgefunden. In 615 Fällen handelte es sich um solche vom Typ A. Das mittlere Prostatavolumen unterschied sich in der Gruppe mit kleinen Verkalkungen (Typ A) und der Gruppe mit großen Verkalkungen (Typ B) nicht signifikant (24,5 ml versus 25,3 ml).

Ein Alter über 50 Jahre, ein Body Mass Index >25 kg/m² ein Prostatavolumen >24,5 ml und größere Verkalkungen vom Typ B standen im signifikanten Zusammenhang mit einem IPSS ≥8. Der

Serum-PSA-Spiegel unterschied sich in den drei Gruppen nicht. *Red. ◀*

Größere prostatistische Verkalkungen bei Männern mittleren Alters waren ein Begleitfaktor bei moderat ausgeprägten LUTS.

Der fehlende Einfluss der Verkalkungen auf den Serum-PSA-Spiegel – wie auch die Ergebnisse anderer Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zwischen Prostatakrebs und prostatistischen Verkalkungen beobachteten – sprechen für eine Verursachung der Mineralisationen durch einen dystrophischen, entzündungsvermittelten, benignen Prozess.

Kim WB, Doo SW, Yang WJ, et al. 2011. Influence of prostatic calculi on lower urinary tract symptoms in middle-aged men. *Urology* 78:447-449.

Frailty-Syndrom im Spiegel veränderter Sexualhormon-Konzentrationen im Alter

Das Frailty-Syndrom ist durch herabgesetzte Belastbarkeit, Kraftlosigkeit und multiple Morbidität gekennzeichnet. Bei der altersbedingt zunehmenden Gebrechlichkeit wurde anhand von Einzelmessungen eine Verbindung mit niedrigen Androgenspiegeln postuliert. Da aber die diesbezügliche Rolle der im Laufe der Zeit abnehmenden Hormonspiegel nicht geklärt ist, sollte mithilfe longitudinaler Messungen untersucht werden, inwieweit die Prävalenz und Progression von Gebrechlichkeit mit Veränderungen in den Konzentrationen von Sexualhormonen im Serum in Zusammenhang gebracht werden können.

An der Studie beteiligten sich 1 645 Teilnehmer des australischen Concord Health and Ageing in Men Project im Alter von 70+. Die Bewertung des Frailty Syndroms erfolgte anhand der Indizes der Cardiovascular Health Study und der Study of Osteoporotic Fractures.

Androgene, Estrogene, Gonadotropine und SHBG zeigten in der unkorrigierten Querschnittsanalyse mit beiden Frailty-Indizes jeweils eine hoch signifikante Assoziation.

Ferner ergab sich ein altersunabhängiger Zusammenhang zwischen zirkulierenden Androgenen, Estrogenen wie

auch LH und der Anzahl von Komponenten der Frailty-Indizes, die bei älteren Männern zugleich vorliegen.

Bei Männern mit einem Gesamttestosteronspiegel in der untersten Quintile errechnete sich ein 2,2-fach höheres Risiko vermehrter Gebrechlichkeit als für Männer mit einem Gesamttestosteronspiegel in der höchsten Quintile. Ähnliche Zusammenhänge ergaben sich für das freie Testosteron, Dihydrotestosteron, Estradiol und Estron. Bei der Abnahme des Gesamttestosterons und des freien Testosterons um eine Standardabweichung innerhalb von zwei Jahren kam es zu einer 1,2 bis 1,3-fachen Zunahme (Progression) der

Schwere von Gebrechlichkeit. Korrekturen für Komorbiditäten hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse. *Red. ◀*

Altersbedingte Veränderungen der Androgen- und Estrogenkonzentrationen im Blut tragen bei älteren Männern wahrscheinlich zur Entwicklung und Progression von Gebrechlichkeit bei.

Die Vorstellung eines multifaktoriellen Zusammenhangs hormoneller Faktoren und der Entwicklung wie auch Progression eines Frailty-Syndroms bei älteren Männern – die zuvor bereits aus den Ergebnissen aus Querschnittsstudien abgeleitet worden war – wird erstmals durch longitudinale Beobachtungen bekräftigt und erweitert.

Travison TG, Nguyen A-H, Naganathan V, et al. 2011. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2464-2474.

Metabolisches Syndrom, penile Gefäßpathologie und erektile Dysfunktion

Erektile Dysfunktion (ED) steht im Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren – wie sie häufig als Cluster in Form eines metabolischen Syndroms auftreten – wie auch mit Gefäßveränderungen. Diesbezüglich wurde die Verbindung pathologischer Veränderungen an den penilen und systemischen Gefäßen mit einem metabolischen Syndrom bei Patienten mit ED analysiert.

Insgesamt 207 Patienten mit ED und 50 Kontrollprobanden beteiligten sich an der Studie. Es wurden Ultraschalluntersuchungen der Corpora cavernosa sowie der Arteriae carotis communis und femoralis (Intima-Media-Dicke) vorgenommen. Anhand der vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren wurden Männer mit und ohne metabolisches Syndrom unterschieden. Zudem erfolgten Blutuntersuchungen an den Corpora cavernosa (systolische Spitzengeschwindigkeit).

Bei 58 von 207 ED-Patienten (28 %) wurde ein metabolisches Syndrom diagnostiziert gegenüber nur 10 % bei den Kontrollprobanden. Insgesamt wiesen die Patienten auch vermehrt kardiovas-

kuläre Risikofaktoren auf: Arterielle Hypertonie (40 %), Hypertriglyzeridämie 32,5 %, niedriges HDL (21,4 %), Diabetes (19 %) und erhöhter Nüchternblutzucker (12 %).

Von den ED-Patienten hatten 44 % (92/207) penile Gefäßveränderungen mit deutlich erniedrigter systolischer Spitzengeschwindigkeit. Ihr Anteil war mit 70,3 % unter den Männern mit metabolischem Syndrom besonders hoch. Bei Vorliegen einer penilen Gefäßpathologie erreichten die Patienten gegenüber den Männern ohne penile Gefäßveränderungen signifikant niedrigere IIEF Scores (17,6±1,6 versus 19,8±2,3). Penile Gefäßveränderungen standen zudem si-

gnifikant im Zusammenhang mit einer großen Intima-Media-Dicke der Hals- und Beinschlagader. *Red. ◀*

Bei Patienten mit pathologisch veränderten penilen Gefäßen besteht ein erhöhtes Risiko für kardiale und metabolische Krankheiten.

Die Autoren befürworten ein Screening von Männern mit ED auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für kavernöse und systemische Atherosklerose frühzeitig erkennen zu können. Ferner wird eine morphologische Untersuchung der Corpora cavernosa bei Patienten mit ED und mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren für sinnvoll erachtet.

Schipilliti M, Caretta N, Palego P, et al. 2011. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Diabetes Care* 34:1875-1877.

Transurethrale Resektion der Prostata und Risiko für erektile Dysfunktion

In mehreren Studien wurde ein signifikantes Risiko für erektile Dysfunktion (ED) bis hin zum kompletten Erektionsverlust für Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) ermittelt, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterzogen haben. Andererseits wurde auch berichtet, dass sich die erektile Funktion nach TURP besserte. Aktuell wurde der Einfluss einer TURP auf die Sexualfunktion während eines Follow-up von 12 Jahren ermittelt. Die Bewertung erfolgte in zahlreichen Fällen sowohl vom Patienten als auch von der Partnerin.

An der prospektiven Kohortenstudie beteiligten sich 280 Patienten mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS), die sich 1993/94 einer TURP unterzogen. In 145 Fällen wurde auch von der Partnerin eine Bewertung der postoperativen Sexualfunktion vorgenommen. Die Daten wurden 3 und 6 Monate sowie 6 und 12 Jahre nach der TURP erhoben.

Von 120 sexuell aktiven Männern aus der Kohorte machten nach sechs Monaten 73 Angaben zu ihren sexuellen Fähigkeiten (der International Index of Erectile Func-

tion war zu jener Zeit noch nicht entwickelt worden). Keiner dieser Männer war impotent. Im Gegenteil berichteten 27 der Teilnehmer mit vormals bestehender ED eine Besserung ihrer erektilen Funktion.

Die Fragebögen zur Sexualität wurden nach 6 Jahren von 101 und nach 12 Jahren von 113 Teilnehmern (inzwischen im Mittel 77 Jahre alt) ausgefüllt. Zu diesen Zeitpunkten waren 31 bzw. 36 der Männer sexuell aktiv.

Bei allen Konsultationen stimmten die Bewertungen der Partnerinnen mit denen der Männer überein. *Red. ◀*

Durch TURP wird die Sexualfunktion nicht beeinträchtigt, vielmehr kann eine präoperativ bestehende ED sogar langfristig gebessert werden.

Dieses im Widerspruch zu einigen früheren Untersuchungen stehende Ergebnis erklärt sich unter Umständen dadurch, dass einige Studien retrospektiv waren und/oder nicht den Grad einer präoperativ bestandenen ED in ihre Analyse einbezogen haben. Ferner bestätigt sich, dass ED und LUTS im Zusammenhang stehen und schon deshalb vielfach von einer eingeschränkten erektilen Funktion vor einer BPH-veranlassten TURP ausgegangen werden muss.

Mishriki SF, Grimsley SJS, Lam T, et al. 2011. TURP and sex: patient and partner prospective 12 years follow-up study. *BJU Int* doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10396.x

Ursachenabklärung von Hämatospermie mittels transrektalem Ultraschall

Hämatospermie ist für sexuell aktive Männer zumeist ein Besorgnis erregendes Symptom. Betroffenen ist mit der Auskunft, es handle sich um ein für gewöhnlich ohne negative Folgen von selbst vergehendes idiopathisches Krankheitsgeschehen, die latente Angst in der Regel nicht zu nehmen. Dagegen kann die definitive Diagnose einer pathologischen Kondition eher beruhigend für Patient und Arzt wirken und Ängste zerstreuen. In Untersuchungen mit kleineren Fallzahlen hat sich transrektaler Ultraschall (TRUS) bei der Ursachenabklärung von Hämatospermie bereits mehrfach als effizient erwiesen. Wie leistungsfähig TRUS bei der Ursachenabklärung von Hämatospermie ist, wurde an einem großen Patientenkollektiv untersucht.

Bei 270 aufeinander folgenden Patienten mit Hämatospermie im Alter von 15 bis 75 Jahren (im Mittel 41,2 Jahre) wurde TRUS durchgeführt. Die Symptome bestanden zu der Zeit im Mittel bereits 3,4 Monate (1 Tag bis 8 Jahre).

Bei 256 Männern (94,8 %) wurden ein oder mehrere möglicherweise Hämatospermie verursachende pathologische Veränderungen aufgespürt – 46,31 % in den Samenbläschen, 29,6 % im Ductus deferens, 55,2 % in der Prostata und 0,4 % in der Harnblase.

Von den Patienten waren 126 jünger als 40 Jahre alt. Bei den Männern ab 40 Jahren wurden signifikant mehr mit einer malignen Krankheit diagnostiziert als bei den jüngeren. Das traf auch auf benigne Prostataerkrankungen wie Kalzifizierungen und Hyperplasie zu. Keine Altersabhängigkeit wurde hingegen bei Anomalien der Samenbläschen und des Ductus deferens wie auch bei Prostatitis und Zysten der Prostataerkrankungen beobachtet.

Bei 75 Patienten wurden mittels TRUS zwei oder mehr Anomalien entdeckt. In acht Fällen (3 %) – alles Patienten 40+ –

wurden maligne Tumoren diagnostiziert (5 Prostatakarzinome, 2 Karzinome der Samenbläschen und 1 Blasenkarzinom).

Bei 14 Patienten ließen sich mit TRUS keine Anomalien erkennen. In allen Fällen verlief auch die anschließende Untersuchung mit Magnetresonanztomographie ergebnislos. *Red. ◀*

Die Autoren empfehlen TRUS als verlässliche, nicht invasive Methode, um die Ursache(n) von Hämatospermie abzuklären.

Zugleich bestätigen die Ergebnisse die Erkenntnis, dass Hämatospermie bei jüngeren Männern normalerweise keine maligne Ursache hat. Bei älteren Patienten sollte jedoch Sorgfalt darauf gelegt werden, maligne Ursachen in Verbindung mit Hämatospermie auszuschließen.

Zhao H, Luo J, Wang D, et al. 2011. The value of transrectal ultrasound in the diagnosis of hematospermia in a large cohort of patients. *J Androl* April 21, doi:10.2164/jandrol.111.013318.

Testikulärer Vitamin-D-Stoffwechsel und Knochengesundheit

Vorläufige Befunde weisen auf eine Verbindung zwischen dem Vitamin-D-Metabolismus und der Hodenfunktion hin. Diesbezüglich wurde die Expression des CYP2R1-Gens, das für eine Vitamin-D-25-Hydroxylase kodiert, in normalen und pathologischen Hodenbiopsie-Proben verglichen.

Gewebeproben stammten von Männern, die sich aus Fertilitätsgründen einer Hodenbiopsie unterzogen hatten. Bei 36 Patienten lag eine gravierende Hypospermatogenese, bei 21 Patienten wurde ein Sertoli-cell-only-Syndrom und bei 41 Männern keine Beeinträchtigung der testikulären Funktion vor.

Die CYP2R1-Genexpression und Proteinproduktion wurden mittels quantitativer Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) bzw. durch Western-Blot-Analysen bestimmt. Knochendichtemessungen erfolgten mit Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA).

Die Expression des CYP2R1-Gens war im gesunden Hoden etwa fünffach höher als in der Leber. Bei Patienten mit gravierender Hypospermatogenese oder Sertoli-cell-only Syndrom erreichte die testikuläre Genexpressionsrate lediglich ein Ausmaß wie in der Leber bzw. blieb noch deutlich darunter.

Bei allen Patienten mit Keimzelldefekt war der Spiegel an 25-Hydroxyvitamin D im Serum signifikant erniedrigt, während der Parathormonspiegel deutlich erhöht war. Bei diesen Männern wurden signifikant vermehrt Osteopenie und Osteoporose im Femurhals und der Lendenwirbelsäu-

le diagnostiziert (schwere Hypospermatogenese 27,8 %, Sertoli-cell-only-Syndrom 57,1 %, Kontrollgruppe 0 %). *Red. ◀*

Verminderte Expression der Vitamin-D-25-Hydroxylase in den Hoden bei Patienten mit Hypospermatogenese oder Sertoli-cell-only-Syndrom führt zu einem veränderten Knochenmetabolismus.

Bei Patienten mit Keimzelldefekten sind durch einen gestörten testikulären Vitamin-D-Stoffwechsel auch bei intakter Sertoli-Zell-Funktion deletäre Auswirkungen auf die Knochengesundheit zu gewärtigen.

Foresta C, Strappazon G, De Toni L, et al. 2011. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E646-E652.

Update Aufklärungspflicht (II)

Nachdem es im ersten Teil des Updates um inhaltliche Fragen der ärztlichen Aufklärungspflicht ging, stehen dieses und das nächste Mal eher formale Aspekte im Vordergrund. Einige neue Urteile geben Anlass, sich dieser Frage ebenfalls anzunehmen.

Einleitung

Ärzten ist es selbstverständlich möglich, mit Patienten per Telefon zu kommunizieren. Dass dies möglich sein muss, zeigt schon der schlichte Umstand, dass die Beratung per Telefon einen gebührenpflichtigen Tatbestand in der Gebührenordnung für Ärzte darstellt. Fraglich ist freilich, wie weit die telefonische Beratung inhaltlich gehen sollte. Dass sie nicht grenzenlos ist, zeigt schon das Berufs- und Standesrecht. Seit dem 114. Deutschen Ärztetag im Jahre 2011 heißt es im § 7 Abs. 4 MBO, dass Ärzte „individuelle ärztliche Behandlung, insbesondere auch Beratung, nicht ausschließlich über Print- und Kommunikationsmedien durchführen“ dürfen. Die Formulierung („nicht ausschließlich“) wirft allerdings Abgrenzungsfragen auf. Sicher kann man einen negativen Laborbefund am Telefon mitteilen. Aber schon der – negative – umgekehrte Fall wirft zumindest ethische Fragen auf. Schließlich wird der Patient nachfragen (wollen), wenn er gesagt bekommt, dass er eine Krankheit hat oder die diagnostische Maßnahme sonst einen – medizinisch – positiven Befund gebracht hat. Bloß einen Schritt weiter stellt sich die Frage, ob man per Telefon über eine therapeutische Maßnahme – von Rechts wegen wirksam – aufklären kann, wenn der Patient (zunächst) damit einverstanden ist, dies aber später bereut, weil der Eingriff zu Komplikationen führt, woraufhin der Patient den Arzt verklagt. Ein widersprüchliches Verhalten liegt nicht zwangsläufig darin, dass sich der Patient zunächst mit der fernmündlichen Aufklärung einverstanden erklärt, diese aber später im Prozess als unwirksam ansieht. Immerhin besteht in medizinischen Fragen ein strukturelles Ungleichgewicht im Arzt-Patienten-Verhält-

nis zugunsten des Arztes. Dies wirft die Frage auf, ob und in welchen Fällen sich der Arzt mit einer fernmündlichen Aufklärung des Patienten begnügen kann.

Fallschilderung und Problemaufriss

Dass dies möglich ist, zeigt schon ein Blick in das Berufsrecht. Gemäß § 8 Satz 2 MBO hat die erforderliche Aufklärung „grundsätzlich“ im persönlichen Gespräch zu erfolgen, worunter – im Kontext mit § 7 Abs. 4 MBO – das direkte Gespräch zu verstehen ist. Ein Grundsatz kennt aber bekanntlich Ausnahmen. Darum ging es in einem Fall, der mit Urteil vom 15.06.2010 (Az.: VI ZR 204/09) vom BGH entschieden wurde. Folgender Sachverhalt lag zugrunde: Ein Kleinkind im Alter von drei Wochen bedurfte einer Leistenhernien-Operation. Über die damit verbundenen chirurgischen Fragen wurde – inhaltlich korrekt – lediglich die Mutter im mündlichen Gespräch aufgeklärt, wohingegen der Vater im Vorzimmer ein entsprechendes Aufklärungsformular las und später – gemeinsam mit der Mutter – unterschrieb. Über die Risiken der Anästhesie wiederum wurde bloß der Vater in inhaltlich korrekter Weise unterrichtet, und zwar per Telefon in einem vom Vater selbst als angenehm und vertrauensvoll charakterisierten Gespräch. Am Tag der Operation unterschrieben beide Elternteile noch einen Aufklärungsbogen zur Narkose, worauf der Anästhesist im Telefonat mit dem Vater gedrungen hat. Während der Operation kam es zu atemwegsbezogenen Komplikationen, die schlussendlich dazu führten, dass das Kind eine schwere zentralmotorische Störung davontrug, die insbesondere die Fein- und Grobmotorik sowie die Koordinations- und Artikulationsfähigkeit beeinträchtigt (spastische Tetraparese mit Linksbetonung und dystoner Komponente, Strabismus convergens). Daraufhin erhoben die Eltern Klage, weil zum einen nicht beide Elternteile wirksam aufgeklärt wurden und darüber hinaus die bloß telefonische Aufklärung des Vaters über die Anästhesie in jedem Falle formell unzureichend gewesen sei.

Die Klage wurde vom BGH als unbegründet angesehen. Dabei konnte er sich, soweit es das Erfordernis einer Aufklärung beider personensorgeberechtigter Elternteile betrifft, in bekannten Fahrwassern bewegen. Erst bei schwierigen und weit reichenden Entscheidungen über die Behandlung des Kindes, etwa einer Herzoperation, die mit erheblichen Risiken für das Kind verbunden ist, muss sich der Arzt nähere Gedanken darüber machen, ob beide Elternteile zu informieren sind. Soweit es sich dagegen um einen einfach gelagerten Fall handelt, genügt nach ständiger Rechtsprechung, dass ein Elternteil aufgeklärt wird. Der Arzt kann in solchen Routinefällen, solange nicht gegenteilige Anhaltspunkte ersichtlich sind, nämlich davon ausgehen, dass „der mit dem Kind beim Arzt erscheinende Elternteil ermächtigt ist, die Einwilligung in die ärztliche Behandlung für den abwesenden Elternteil mitzuerteilen“. Darüber hinaus rät der BGH Ärzten aber immerhin, „auf den erschienenen Elternteil einzuwirken, die vorgesehenen ärztlichen Eingriffe und deren Chancen und Risiken noch einmal mit dem anderen Elternteil zu besprechen“. Darin sieht er aber scheinbar bloß eine mehr oder minder unverbindliche Obliegenheit des Arztes, nicht aber eine echte Rechtspflicht, deren Verletzung bei unterlassener Einwirkung einen Schadensersatzanspruch auslösen könnte. Damit belässt es der BGH dabei, dass in einfach gelagerten Fällen bloß ein Elternteil aufgeklärt werden muss. Einen solchen nahm er mit Blick auf die beim Kind vorgenommenen chirurgischen und anästhesiologischen Maßnahmen an.

Diesen Maßstab überträgt er gleich auf die andere – bislang noch weitgehend ungeklärte – Frage, ob und in welchen Fällen eine fernmündliche Aufklärung genügt. „Grundsätzlich kann sich der Arzt“, heißt es im Urteil, „in einem telefonischen Aufklärungsgespräch davon überzeugen, dass der Patient die entsprechenden Hinweise und Informationen verstanden hat. [...] Handelt es sich dagegen um komplizierte Eingriffe mit erheblichen Risiken, wird eine telefonische Aufklärung regel-

mäßig unzureichend sein.“ Weil er zuvor die Maßnahmen beim Kleinkind bereits als „einfach gelagerten Fall“ klassifiziert hat, lässt der BGH aus seiner Sicht folgerichtig die telefonische Aufklärung des Vaters über die Narkose genügen.

Wenn das Gericht dabei noch bemerkt, dass es dem Patienten unbenommen bleibt, in „einfach gelagerten Fällen“ auf ein persönliches Gespräch zu bestehen, verdreht das Urteil freilich die bestehenden Obliegenheiten. Der Patient wird als medizinischer Laie kaum am Telefon einschätzen können, ob sich das Gespräch um einen (noch oder nicht mehr) „einfach gelagerten Fall“ handelt. Vielmehr hat der Arzt von sich aus auf die Möglichkeit eines persönlichen Aufklärungsgesprächs hinzuweisen, unabhängig von der (Un-)Kompliziertheit des chirurgischen Eingriffs. Wenn der BGH das Weiteren ausführt, dass die Anästhesie „gewisse, durchaus erhebliche, aber insgesamt seltene Risiken“ aufweist, vertritt es sich nicht damit, dass er sonst immer betont (vgl. Krüger, andrologien.info 2011, 58), dass die Notwendigkeit zur Aufklärung nicht davon abhängt, wie oft sich ein Risiko realisiert. Die Unbeachtlichkeit der Risiko- bzw. Komplikationsdichte in diesem Sinne ist fast schon in Stein gemeißelt. Bei einer möglichen besonders schweren Belastung für die weitere Lebensführung des Patienten ist vielmehr 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. Von daher verwundert etwas die beiläufige Bemerkung im aktuellen BGH-Urteil. Offenbar schließt der BGH – vielleicht etwas allzu schnell – von der Unkompliziertheit des chirurgischen Eingriffs auf die Unkompliziertheit der Narkose.

Problemlösung

Damit ist man mitten bei der kritischen Betrachtung der Entscheidung angelangt. Im Rahmen einer Würdigung des Urteils ist es zunächst zu begrüßen, dass sich der BGH nicht damit begnügt, dass beide Elternteile entsprechende Aufklärungsbögen unterzeichnet haben. Darin zeigt sich, worauf bei der nächsten Folge näher einzugehen ist, einmal mehr die generelle höchstrichterliche Skepsis gegenüber

einer bloß formularmäßigen Aufklärung. Damit war entscheidungserheblich, ob die (fern-)mündliche Aufklärung lediglich eines Elternteils den Anforderungen an eine – grundsätzlich formfreie – wirksame Aufklärung genügt, wie es der BGH im konkreten Fall angenommen hat. Dadurch kommt es, weil der BGH dies zum Abgrenzungskriterium in beiden rechtlichen Fragestellungen (Begnügen mit der Aufklärung eines Elternteils bzw. mit telefonischer Information) macht, entscheidend auf die Frage an, ob es sich – im medizinischen Sinne – um einen „einfach gelagerten Fall“ handelt. Im juristischen Kontext handelt es sich dabei keinesfalls immer um eine einfach gelagerte Frage. Es gilt, um das Ergebnis vorwegzunehmen, einmal mehr: Es kommt drauf an.

Wann etwas ein – noch oder ein nicht mehr – „einfach gelagerter Fall“ ist, lässt sich bloß schwer in einem verallgemeinerungsfähigen Sinne voraussagen. Von daher birgt dieses Abgrenzungskriterium erhebliches Unsicherheitspotenzial in sich. Dies ist dem Arzthaftungsrecht aber keinesfalls fremd. Ob ein Behandlungsfehler ein grober ist oder nicht, lässt sich ebenfalls schwer in einem abstrakt-normativen Sinne bestimmen (vgl. dazu Krüger, andrologien.info 2009, 16, 17). Aus diesem umgekehrten Parallel-Fall lassen sich zwei Schlussfolgerungen für vorliegende Frage ableiten: Ebenso wie die Bestimmung von „grob“ nicht Ärzten obliegt, sondern dem Richter, der sich hierfür bloß medizinischen Sachverstand einholt, legen nicht die medizinischen Sachverständigen fest, wann sich etwas als „einfach gelagerter Fall“ darstellt. Dies ist vielmehr ebenfalls Sache des Richters. Von daher ist (leise) Kritik an der BGH-Entscheidung zu üben, weil sie im vorliegenden Zusammenhang allzu sehr auf das Votum der Sachverständigen abstellt. Es ist vom Richter einzuholen, ohne dass er dadurch präjudiziert wird. Im Übrigen gehen verbleibende Unsicherheiten darüber, ob etwas ein „einfach gelagerter Fall“ ist, zu Lasten des – für die wirksame Einwilligung beweisbelasteten – Arztes, sodass die mit dem „einfach gelagerten Fall“ verbundene materiellrechtliche Erleichterung sich im Prozess als Bumerang erweisen kann. Im Übrigen besteht schon aufgrund der allgemeinen Lebenserfahrung etwas Skepsis gegen eine allzu

große Lockerung formaler Aspekte bei – vielleicht bloß vermeintlich – „einfach gelagerten Fällen“. Gerade sie sind es, die zu Nachlässigkeit und Betriebsblindheit und damit zum Lapsus einladen. Dies mag mehr die Behandlungsfehleranfälligkeit betreffen, darf aber im Rahmen der ärztlichen Aufklärungsdogmatik nicht völlig in den Hintergrund treten.

Fazit

Ärzten ist dringend anzuraten, über Operationen unter Narkose beide sorgeberechtigten Elternteile bzw. im direkten Gespräch aufzuklären. Es mag im Einzelfall einfach sein, in beiderlei Hinsicht anders zu verfahren. Rechtlich zulässig ist es aber bloß in „einfach gelagerten Fällen“. Dies wiederum ist in juristischen Dimensionen keinesfalls eine immer einfach gelagerte Frage. Dass es im konkreten Fall zulässig war, lediglich ein Elternteil (fern-)mündlich aufzuklären, erklärt sich allenfalls angesichts seiner spezifischen Besonderheiten. Nach den Ausführungen im Urteil handelte es sich nicht bloß um einen einfachen Eingriff. Darüber hinaus war die Operation objektiv dringlich gewesen. Ein Abwarten hätte ganz erhebliche Risiken für das Kind mit sich gebracht, sodass es ein Fehler gewesen wäre, dies als Alternative darzustellen. Wenn dies tatsächlich der Fall war, spricht schlicht das Kindeswohl dafür, dass eine mit der Aufklärung beider Elternteile verbundene zeitliche Verzögerung nicht hinzunehmen war. Freilich ist es etwas merkwürdig und vielleicht sogar widersprüchlich, wenn im Urteil noch mitgeteilt wird, dass die anästhesiologische Aufklärung ersichtlich nach der chirurgischen Aufklärung durchgeführt wurde, aber immer noch „zwei Tage vor dem Eingriff“. Schon von daher ist das Urteil nicht zwangsläufig verallgemeinerungsfähig. ◀

(Wird fortgesetzt.)



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

Uro-Onkologie

MikroRNA und Prostatakrebs

Neue Hoffnungsträger für Diagnose, Prognose und Therapie

Jede Menge „Schrott“ glaubte man im menschlichen Erbgut gefunden zu haben, nachdem die Sequenzierung der genomischen DNA im Rahmen des Humangenomprojekts zur Jahrtausendwende für abgeschlossen erklärt wurde. Denn den mindestens 98 Prozent der DNA, die sich zwischen den Protein-kodierenden Genen befindet, kam keine erkennbare Funktion zu. Das hat sich in jüngerer Zeit so grundlegend geändert, dass der „Schrott“ im Jahr 2006 sogar mit dem Nobelpreis „vergoldet“ wurde. Die Laureaten Craig Mello und Andrew Fire, wie auch eine Reihe weiterer beteiligter Forscher, hatten erkannt, dass eine Vielzahl kleiner RNA-Moleküle (mikroRNA) in zahlreiche biologische Prozesse regulatorisch eingreift. Sie wechselwirken auf sequenzspezifische Weise mit Messenger (m)RNA und regulieren die Gen-Expression post-transkriptionell. Dieser Mechanismus, der auch als RNA-Interferenz bezeichnet wird, lässt sich experimentell heute schon dazu nutzen, Gene gezielt „stumm“ zu schalten. Die Schlüsselrolle der mikroRNA im Rahmen tumorassoziierter zellulärer Prozesse macht sie zu viel versprechenden Kandidaten für die Entwicklung diagnostischer und prognostischer Biomarker wie auch als Therapie-Targets.

Gene, die nur als RNA ausgeprägt werden

Ist von Genen die Rede, werden damit zumeist DNA-Abschnitte gemeint, die in RNA umgeschrieben und schließlich als Proteine ausgeprägt (exprimiert) werden. Doch beim Menschen machen die schätzungsweise etwa 30 000 derartiger Gene nur einen verschwindend kleinen Teil der gesamten Erbsubstanz von ca. drei Milliarden Basenpaaren aus. Den überwiegenden Teil der DNA qualifizierte man etwas voreilig als evolutionären Schrott ab und warf ihn – wie sich Molekularbiologen und Genetiker auszudrücken pflegen – kurzerhand in den Mülleimer. Im Hinterkopf rumorte aber immer die Frage, warum diese so genannte Junk-DNA dennoch großenteils in RNA umgeschrieben, d.h. in hohem Maße transkribiert wird.

Erst in kürzerer Zeit wurde erkannt, dass es zahlreiche Gene gibt, die zwar in RNA umgeschrieben (transkribiert), nicht aber in Peptide bzw. Proteine übersetzt (translatiert) werden. Fortschritte auf diesem Gebiet

verzögerten sich zunächst insofern, als man glaubte, nach eher größeren RNA-Molekülen suchen zu müssen. Erst als man sich RNA-Molekülen mit nur 22 bis 25 Nukleotiden zuwandte, nahm die Erforschung der „Nur-RNA-Gene“ richtig Fahrt auf. Man erkannte, welche wichtige Rolle solche kleinen RNA-Moleküle bei der Ausprägung des Phänotyps spielen. Zwischenzeitlich wurden bereits Hunderte solcher regulierenden kleinen RNA-Moleküle entdeckt, eine Vielzahl davon auch beim Menschen.

Zwei Klassen kleiner RNA-Moleküle

Von den Sequenz-spezifischen post-transkriptionellen Regulatoren der Gen-Expression wurden zwei Klassen kleiner RNA-Moleküle entdeckt: die small interfering RNA (siRNA) und die mikroRNA (miRNA). Die Biosynthese beider RNA-Formen, ihr Einbau in einen RNA-Proteinkomplex, und dessen Fähigkeit die Bildung bestimmter Proteinprodukte auf mRNA-Ebe-

Zahlreiche DNA-Abschnitte des Genoms werden zwar in RNA umgeschrieben, nicht aber in Peptide oder Proteine übersetzt

ne herunterzuregulieren sind in **Abbildung 1** dargestellt. Obwohl miRNA und siRNA unterschiedlichen Vorläufermolekülen entstammen, weisen sie identische biochemische Merkmale auf.

Die durch miRNA und siRNA programmierten RISC steuern unterschiedliche Ziele in der Zelle an. Die aus doppelsträngiger RNA gebildete siRNA wird bei Säugtieren einschließlich des Menschen offenbar nicht endogen gebildet. Eine ihrer grundlegenden Funktionen betrifft die Abwehr von Viren. Denn wenn virale doppelsträngige RNA zu siRNA „zerhackt“ wird, lässt

sich damit die Expression viraler Proteine unterdrücken. Allerdings antworten Viren auch mit Gegenstrategien. Durch sog. genetisches Engineering lässt sich doppelsträngige RNA in Zellen einschleusen und mit Hilfe der dann gebildeten siRNA die Überexpression bestimmter Gene unterdrücken. Hierdurch eröffnen sich unter Umständen zukünftige Therapieoptionen bei verschiedenen Krebserkrankungen. Andererseits haben etliche große Pharmafirmen nach Fehlschlägen bei siRNA-basierten Therapieansätzen diesbezügliche Projekte zumindest auf Eis gelegt.

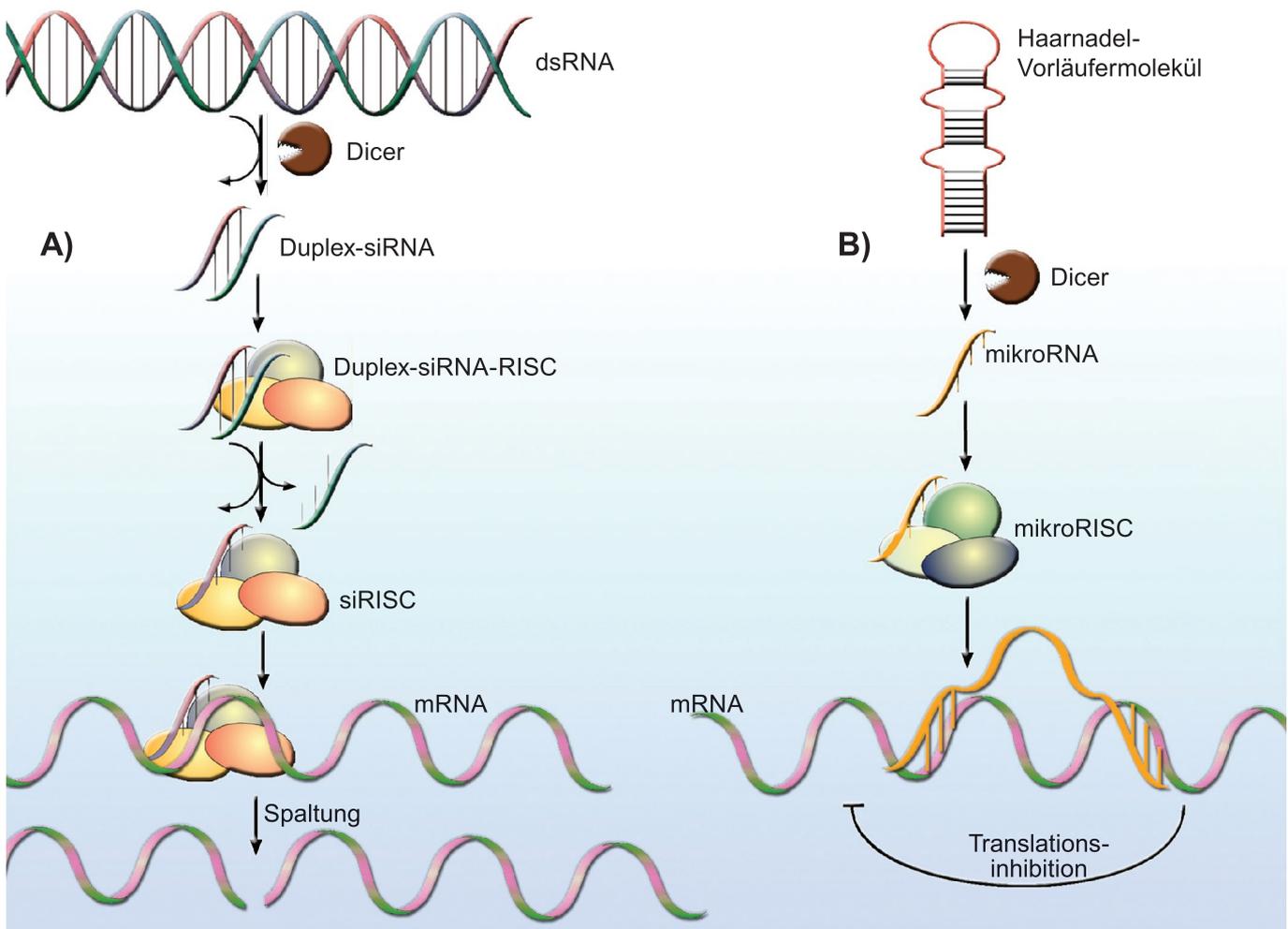


Abb. 1: Wege zur RNA-Interferenz:

A) siRNA-Interferenz

Lange doppelsträngige (ds)RNA wird durch einen „Würfelschneider“ (Dicer) zur Duplex siRNA gespalten und in einen RNA inducing silencing complex (RISC) inkorporiert. Es schließt sich das Entwinden der Duplex-siRNA an. Durch den einsträngigen Antisense-siRNA-Strang wird der RISC mit der komplementären messenger (m)RNA hybridisiert. Es resultiert die endonukleolytische Spaltung der mRNA.

B) mikro RNA-Interferenz

Haarnadel-Vorläufermoleküle werden durch den Dicer in mikroRNA mit ca. 22 Nukleotiden gespalten. Diese werden in einen mikroRNA-Proteinkomplex (mikroRISC) eingebaut. Dieser erkennt durch einen Sequenzabgleich die Ziel-mRNA. Die Hybridisierung der miRNA mit komplementärer mRNA führt zu einer Unterdrückung der Translation (mod. nach Dykxhoorn DM, et al. 2003, Nature Reviews 4:457-467.).

Die miRNA-Profile verschiedener Gewebe sind häufig aussagekräftiger als die entsprechenden mRNA-Signaturen

Forschung und Industrie konzentrieren sich heute im Wesentlichen auf die miRNA. Diese hat eine erhebliche Bedeutung bei Tumorerkrankungen. Über miRNA wird die Gen-Expression reguliert, so dass sie bei Wachstums- und Differenzierungsprozessen eines Organismus Schlüsselfunktionen innehat. Etwa die Hälfte der miRNA-Gene ist in tumorassoziierten Regionen des Genoms oder in „Fragile Sites“ lokalisiert. miRNA-Signaturen von Krebsgeweben lassen sich analog zu mRNA-Signaturen mithilfe von miRNA-Mikroassays erhalten. Ihre Aussagekraft ist für verschiedene Gewebe der von mRNA-Profilen überlegen. Als Diagnoseinstrument haben sie ihre Fähigkeit bei schlecht differenzierten Tumoren ungewisser Herkunft unter Beweis gestellt. In einigen Fällen war es möglich, den Primärtumor anhand des miRNA-Profiles zu identifizieren.

miRNA in Diagnose und Prognose bei Prostatakrebs

Das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten bei Prostatakrebs umfasst im Wesentlichen die engmaschige Überwachung (active surveillance) die

Strahlentherapie, die radikale Prostatektomie und die Androgendeprivationstherapie (ADT). Chemotherapien sind erst bei kastrationsresistentem Prostatakrebs indiziert. Bei lokalisierter Krankheit in einem frühen Stadium erfolgt die radikale Prostatektomie in kurativer Absicht. Andererseits ist Prostatakrebs oft relativ indolent, so dass die Überlegungen insbesondere bei Männern im fortgeschrittenen Alter dahin gehen, dass eine Progression der Krankheit innerhalb der Lebenserwartung des Patienten eher unwahrscheinlich ist. Um in solchen Fällen eine Überbehandlung zu vermeiden, bei der Nebenwirkungen die Lebensqualität in nicht unerheblichem Maße einschränken können, lässt sich die Therapie unter Umständen unter engmaschiger Überwachung aufschieben oder gar überflüssig machen.

Die prinzipielle Frage ist aber nach wie vor ungeklärt: Wie ist ein früher Prostatakrebs der der Extirpation bedarf, von einem Prostatakrebs sicher zu unterscheiden, der sich für die engmaschige Überwachung eignet? Der PSA-Spiegel und/oder der Gleason Score sind keine zuverlässigen Indikatoren für die Aggressivität eines Tumors. Bessere Ergebnisse werden von miRNA-Signaturen erhofft.

Eine Reihe von Untersuchern hat bereits miRNA-Vergleiche in gesundem und malignem Prostatagewebe anhand von Mikroarray-Analysen vorgenommen. Allerdings sind die Ergebnisse bislang eher ernüchternd. Verschiedene Autoren sind sich bei zahlreichen miRNA uneinig, ob sie im Prostatakrebsgewebe herauf oder herunterreguliert sind (Übersicht in [1]). Hierfür kommen in erster Linie technische Ursachen in Frage. Das reicht von der Selektion der Patientenpopulation mit unterschiedlichen Tumorstadien und Differenzierungsgraden wie auch Behandlungseinsätzen über die Präparation und Behandlung des Ausgangsmaterials bis hin zur Verwendung von Gesamt-RNA oder angereicherter kleiner RNA. Alles in allem sind es noch etliche weitere Details, die beachtet und stan-

daralisiert werden müssen, um die Vergleichbarkeit von Mikroarray-Analysen sicherzustellen.

In einer jüngeren Analyse von Virologen an der Universität des Saarlands in Homburg/Saar wurden miRNA-Profile von Prostatakarzinomen mittels „deep sequencing“ erhalten. Das Team identifizierte 33 miRNA, die entweder um das 1,5-fache herauf- oder herunterreguliert waren. Die Deregulierung selektionierter miRNA wurde durch Northern-Blotting und quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion in etablierten Prostatakrebs-Zelllinien und klinischen Gewebeproben bestätigt. Weitere Recherchen ergaben, dass miR-143 und miR-145, deren Spiegel in Tumorproben verringert sind, offenbar die Expression von Myosin-VI-mRNA (MYO6) regulieren und hierüber möglicherweise bei der Entstehung von Prostatakrebs eine Rolle spielen. Die vermehrte Expression von Myosin VI bei Prostatakrebs war bereits immunhistochemisch nachgewiesen worden und bestätigte sich in der aktuellen Studie durch erhöhte Spiegel an MYO6-mRNA in den Gewebeproben von primären Prostatakarzinomen [2].

Für die Klinik könnte es sich als bedeutsam erweisen, dass sich miRNA auch im Blut in bemerkenswert stabiler Form finden. In zwei aktuell publizierten Arbeiten der Universität Bonn und des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg wurde der diagnostische und prädiktive Wert zirkulierender miRNA bei Prostatakrebs bewertet:

In Prostatakrebsproben waren miR-375 und miR-141 vermehrt exprimiert und ihre Freisetzung ins Blut stieg mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium an [3].

In einer kleinen Fallzahl wurden Korrelationen zwischen miRNA und kliniko-pathologischen Merkmalen bei Prostatakrebs ermittelt: miR-16 und miR-195 wie auch miR-26a waren signifikant mit positiven Schnittsträndern assoziiert und miR-195 sowie miR-let7f1 korrelierten mit dem Gleason Score [4].

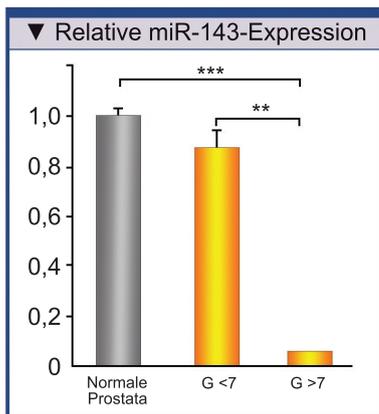


Abb. 2: Relative Expression von miR-143 in Prostatakrebsgewebe mit einem Gleason Score <7 bzw. >7 gegenüber normalem Prostatagewebe. ** p<0,01; *** p<0,001, Clapé C, et al. 2011.

miRNA-Kandidaten für Prostatakrebstherapien

Es gibt Indizien, dass *miR-15a* und *miR-16* im Prostatakrebszellen als Tumorsuppressorgene wirksam sind [5]. Sie supprimieren die Expression des antiapoptotischen Proteins BCL2, von CCND1 (kodiert für Zyklin D1) und von WNT3A, die Überleben, Proliferation und Invasion von Prostatakrebs fördern. In den Zellen von fortgeschrittenen Prostatakarzinomen waren die Spiegel an *miR-15a* und *miR-16* signifikant erniedrigt und die Expression von BCL2, CCND1 und WNT3A deutlich erhöht. In Xenotransplantaten bei Mäusen wurden nach Rekonstitution der Expression von *miR-15a* und *miR-16* ein Wachstumsstopp, Apoptose und eine deutliche Regression des Tumors beobachtet.

Durch miR-34a werden Prostatakrebs-Stammzellen und die Metastasierung durch direkte Repression von CD44 inhibiert [6]. Das Oberflächen-Adhäsionsmolekül CD44 wird von zahlreichen Krebsstammzellen überexprimiert. Es spielt eine Rolle bei der Förderung des Tumorwachstums und insbesondere auch bei der Metastasierung. Die Regulierung von Krebsstammzellen – wie auch die von normalen Stammzellen – erfolgt durch miRNA. Prostatakrebs-Stammzellen mit erhöhter Fähigkeit zur klonalen Expansion, Tumorinitiation und Metastasierung finden sich vermehrt in der CD44⁺-Zellpopulation. Aktuell wurde anhand von Expressionsanalysen nachgewiesen, dass miR-34a in CD44⁺-Prostatakrebszellen vermindert exprimiert war. Durch erzwungene Expression von miR-34a in CD44⁺-Prostatakrebszellen wurden die klonale Expansion, die Tumoregeneration und die Metastasierung unterdrückt.

Als potenzielles Ziel für die Prostatakrebstherapie gilt auch miR-143. Seine Konzentration in Prostatakrebszellen ist umso geringer, je fortgeschrittener das Krankheitsstadium ist (Abb. 2). Nach Einbringen von miR-143 in Prostatakrebszellen durch

Elektroporation in vivo bei Mäusen kam es zum Stillstand der Zellproliferation und des Tumorwachstums. Mithilfe von Bioinformatics-Analysen wurde ERK5 als ein potenzielles Ziel von miR-143 identifiziert. ERK5 fördert das Zellwachstum und die Zellproliferation als Reaktion auf Zellwachstumssignale und die Aktivierung von Tyrosinkinase. Es zeigte sich, dass ERK5 in Prostatakrebsgewebe verglichen mit normalem Prostatagewebe deutlich vermehrt exprimiert wurde (Abb. 3) [7].

Durch miRNA, die über die lange 3'-untranslatierte Region (3'UTR) des Androgenrezeptor (AR)-Gens dessen Expression regulieren, lassen sich unter Umständen therapeutische Strategien entwickeln, die AR-Funktion und damit Androgenabhängiges Wachstum zu inhibieren. Bei der Analyse klinischer Prostatakarzinome ergab sich eine negative Korrelation insbesondere zwischen miR-34a wie auch miR-34c und den AR-Spiegeln [8].

Fazit

Die Schlüsselrolle der miRNA im Rahmen tumorassoziierter zellulärer Prozesse macht sie zu viel versprechenden Kandidaten für die Entwicklung diagnostischer und prognostischer Biomarker wie auch als Therapie-Targets. Auch wenn die Suche nach miRNA-Signaturen, anhand derer die Aggressivität von Prostatakrebs abzulesen wäre, noch in den Kinderschuhen steckt, ist die „miRNA-Gemeinde“ doch guter Zuversicht, dieses Ziel in nicht allzu ferner Zukunft erreichen zu können.

Eine Reihe von miRNA mit Prostatakrebs-spezifischer Expression und unterschiedlichen Targets wurde identifiziert. In In-vitro- und in Tierexperimenten wurde die Beeinflussung von Prostatakrebswachstum durch Wiederherstellung der Funktion von miRNA bereits erfolgreich getestet. Andererseits dürfte das Einbringen von miRNA, miRNA-Agonisten oder miRNA-Antagonisten in Prostatakrebszellen am Patienten noch

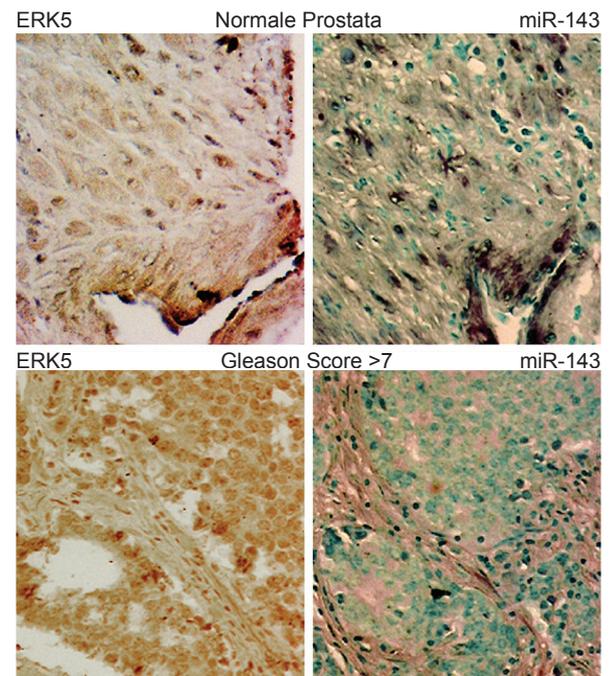


Abb. 3: Repräsentative immunohistochemische Färbung von ERK5 und In-situ-Hybridisierung von miR-143 in Gewebeschnitten des high-density Gewebe-Array (Clapé C, et al. 2011).

eine erhebliche Hürde auf dem Weg zu erfolgreichen miRNA-basierten Therapiestrategien darstellen.

jfs ◀

Literatur

- [1] Coppola V, De Maria R, Bonci D, et al. 2010. MicroRNAs and prostate cancer. *Endocrine Related Cancer* 17:F1-F17.
- [2] Szczyrba J, Löprich E, Jung WS, et al. 2010. The microRNA profile of prostate carcinoma obtained by deep sequencing. *Mol Cancer Res* 8:529-538.
- [3] Brase JC, Johannes M, Schlomm T, et al. 2011. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *Int J Cancer* 128:608-616.
- [4] Mahn R, Heukamp LC, Rogenhofer S, et al. 2011. Circulating microRNAs (miRNAs) in serum of patients with prostate cancer. *Urology* 77:1265.e9-e16.
- [5] Bonci D, Coppola V, Mesumeci M, Addario A, 2008. The *miR-15a-miR-16-1* cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat Med* 14:1271-1277.
- [6] Liu C, Kelnar K, Liu B, et al. 2011. The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nat Med* 17:211-215.
- [7] Clapé C, Fritz V, Henriquet C, et al. 2011. miR-143 interferes with ERK5 signalling, and abrogates prostate cancer progression in mice. *PLoS ONE* 4:e7542.
- [8] Östling P, Leivonen SK, Aakula A, et al. 2011. Systematic analysis of microRNAs targeting the androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer Res* 71:1956-1967.

Urothelkarzinom des oberen Harntrakts Altersabhängige Effekte bei Diagnosestellung, Behandlung und Krankheitsergebnis

In den letzten beiden Jahrzehnten wurde eine steigende Inzidenz der Urothelkarzinome des oberen Harntrakts wie auch eine Verlagerung zu älteren Patienten beobachtet. In einer aktuellen Studie wurde analysiert, inwieweit sich das Alter auf die Krankheitsmerkmale, die angewandten Therapien und das krebspezifische Überleben auswirken.

Anhand der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank wurden 12 639 Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen

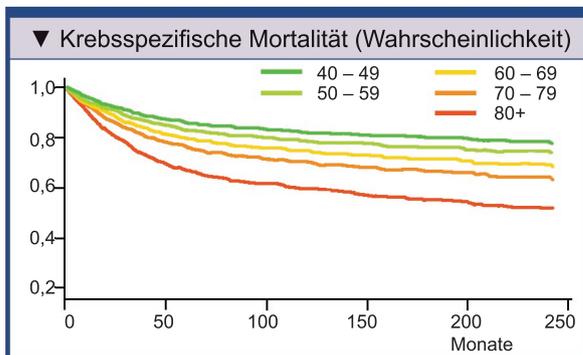
Harntrakts aus den Jahren 1985 bis 2004 identifiziert.

Bei Patienten im fortgeschrittenen Alter wurden vermehrt ein höheres T-Stadium und ein niedriger Malignitätsgrad diagnostiziert: In der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen hatten 41 % einen invasiven Tumor (T₂-T₄); gegenüber 50 % bei den Achtzigjährigen.

Schlecht differenzierte Tumoren nahmen von 42 % den 40- bis 49-Jährigen auf 59 % bei den Achtzigjährigen zu. Die mittlere Nachbeobachtungszeit im gesamten Kollektiv erstreckte sich über 31 Monate. Das

Gesamtüberleben und das krebspezifische Überleben nach fünf Jahren betragen 52 % bzw. 72 %. Nach Altersgruppen stratifiziert ergaben sich mit zunehmendem Alter – auch nach Korrekturen für Tumorstadium und Differenzierungsgrad – kürzere krebspezifische Überlebenszeiten (**Abb.**).

Die initiale Behandlung bestand in 90 % der Fälle aus Nephroureterektomie oder Ureterektomie. Die Operation wurde bei 94 % der 40- bis 49-Jährigen aber nur bei 86 % der Achtzigjährigen vorgenommen. *Red.* ◀



Übergangszellkarzinome des oberen Harntrakts hatten bei der Diagnosestellung mit fortgeschrittenem Alter der Patienten ein höheres Stadium und einen niedrigeren Differenzierungsgrad. Bei älteren Patienten war zudem das krebspezifische Überleben deutlich verkürzt.

Yap SA, Schupp CW, Chamie K, et al. 2011. Effect of age on transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: presentation, treatment, and outcomes. *Urology* 78:87-92.

Urothelkarzinom Estrogene beeinflussen Immunantwort auf Bacillus Calmette-Guérin

Die Behandlung von Urothelkarzinomen mit *Bacillus Calmette-Guérin* ist bei Frauen weniger effektiv als bei Männern. Diesbezüglich wurde der Einfluss physiologischer Konzentrationen an Estradiol auf die durch *Bacillus Calmette-Guérin* induzierte nukleärer Faktor κ B (NF κ B)-regulierte Expression von Immunproteinen an Urothelkarzinom-Zelllinien untersucht.

Die Urothelkarzinom-Zelllinien 253J und T24 exprimieren Estrogenrezeptoren (ER) α und ER β im Verhältnis 0,6:1 bzw. 1,2:1. Die Funktionalität der ER wurde durch Induktion eines transfizierten Estrogen-Response-Element (ERE)-Reporter-Konstrukts (PXP2-ERE3) nachgewiesen. Die maximale Aktivierung erfolgte mit 100 pg/ml Estradiol.

Die durch *Bacillus Calmette-Guérin* induzierte Transaktivierung von NF κ B in 253J- und T24-Zellen wurde durch Zugabe exogenen Estradiols in Dosis-abhängiger Weise supprimiert. Der inhibitorische Effekt war bei Estradiolkonzentrationen von 10 pg/ml

bis 500 pg/ml statistisch signifikant. Bei Präinkubation mit dem kompetitiven ER-Antagonisten Tamoxifen blieb der Estrogeneffekt aus.

Durch *Bacillus Calmette Guérin* wurde die Expression NF κ B-abhängiger, immunmodulatorischer Gene induziert. Hierzu gehörten Interleukin (IL)-6, IL-8, CXCL1, CXCL3 und CCL20, deren Expression um das zwei- bis Tausendfache heraufreguliert wurde. Die Ausnahme bildete die Herunterregulierung von CXCL1 in 253J-Zellen.

Nach Vorinkubation der 253J- und T24-Zellen mit physiologischen Dosen an Estradiol veränderte sich die Expression der immun-

modulatorischen Zytokine. In 253J-Zellen kam es im Wesentlichen bei Estadiolkonzentration von 100 und 500 pg/ml zu einer signifikanten Herunterregulierung der Zytokine. In T24-Zellen wurde bei 100 pg/ml ein Heraufregulieren und bei 500 pg/ml ein Herunterregulieren registriert. *Red.* ◀

Physiologische Konzentrationen von Estradiol erniedrigen die Signalwirkung des nukleären Faktors κ B und die von *Bacillus Calmette-Guérin* abhängige Genexpression.

Bei der Behandlung prämenopausaler Blasenkrebs-Patientinnen mit *Bacillus Calmette-Guérin* könnte die Ausprägung des Immunansprechens durch die Zyklusphase beeinflusst werden.

Guise AI, Chen F, Zhang G, See W. 2011. The effects of physiological estrogen concentration on the immune response of urothelial carcinoma cells to bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 185:298-304.

Blasenkrebs Expression von BRCA1-mRNA als Prädiktor für Ergebnis neoadjuvanter Chemotherapie

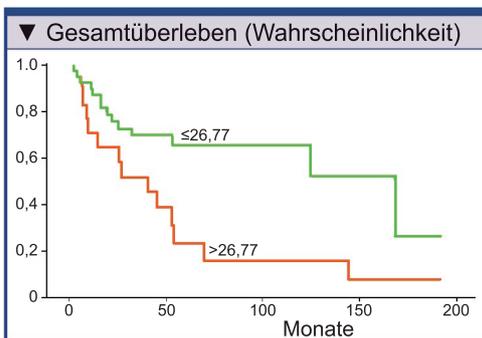
Metaanalysen ergaben für die neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie vor der radikalen Zystektomie einen Überlebensvorteil von 5 % bis 6,5 %. Bislang sind jedoch keine Kriterien bekannt, um Blasenkrebs-Patienten zu identifizieren, die wahrscheinlich von der Behandlung profitieren. Diesbezüglich wurde die prädiktive Rolle der Expression von BRCA1-mRNA analysiert.

Präoperativ transurethral resektierte, Paraffin-eingebettete Gewebeproben von 57 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Blasenkrebs, die

anschließend eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden auf ihren Gehalt an BRCA1-mRNA analysiert.

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen den BRCA1-mRNA-Spiegeln und dem Therapieansprechen wie auch dem Gesamtüberleben. Bei 24 von 39 Patienten (66 %) mit einem BRCA1-Spiegel in der unteren und mittleren Tertile ($\leq 26,77$ relativ zur β -Aktinexpression) wurde ein pathologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie registriert. Bei Patienten der oberen Tertile waren es hingegen nur 22 %. Patienten mit niedrigen und intermediären

Spiegeln an BRCA1-mRNA profitierten signifikant von einer neoadjuvanten, Cisplatin-basierten Chemotherapie (**Abb.**). Ihre 5-Jahres-Überlebensrate betrug 64 %. In der oberen Tertile überlebten hingegen nur 12 % der Patienten über fünf Jahre. *Red.* ◀



Anhand der Expression von BRCA1 ließ sich die Effektivität einer neoadjuvanten, Cisplatin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Blasenkrebs abschätzen.

Bei einer Bestätigung der Ergebnisse ergäbe sich die Möglichkeit, Patienten individuell gezielt zu behandeln, und so eine Verbesserung der Krankheitsergebnisse bei Blasenkrebs zu erzielen.

Font A, Taron M, Gago JL, et al. 2011. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Ann Oncol* 22:139-144.

Blasenkrebs DNA-Methylierung als Risikofaktor

Es gilt heute als gesichert, dass epigenetische Veränderungen am Erbgut eine kausale Rolle in der Karzinogenese spielen. Ferner wurde erkannt, dass erhöhte Risiken für Krebserkrankungen auch mit Veränderungen der DNA-Methylierung in peripheren Blutzellen verbunden sein können. Aktuell wurde in Leukozyten genomweit nach DNA-Methylierungsprofilen gefahndet, die mit einem erhöhten Blasenkrebsrisiko im Zusammenhang stehen.

Die Studienpopulation umfasste 223 Patienten mit Blasenkrebs und 237 Kontrollen aus einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie zum Blasenkrebs. Anhand der DNA-Methylierungsprofile in peripheren Blutzellen von 112 Fällen und 118 Kontrollen (Trainingsserie) wurden zunächst neun CpG-Loci identifiziert, die am weitestgehenden mit dem Krankheitsstatus im Zusammenhang stehen. Ihre Anwendbarkeit als Biomarker für Blasenkrebs wurde in einer maskierten, unabhängigen Testreihe mit 111 Fällen und 119 Kontrollen überprüft.

Mithilfe der ‚recursively partitioned mixture model‘ (RPM) Klassifizierung der neun CpG-Loci in den 230

Proben der Testserie ergaben sich sieben Methylierungsklassen. Die Klassenzugehörigkeit in der Testreihe zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Fall-Kontroll-Status ($p < 0,0001$). Für jeden der neun CpG-Loci war der Methylierungsgrad bei den Fällen größer als bei den Kontrollen. Die Effektivität der Klassifizierung wurde anhand von ‚receiver operating characteristic‘ (ROC)-Kurven überprüft. Für die Methylierungsklasse alleine betrug die ‚area under curve‘ (AUC) 0,70. Nach Korrekturen für Alter, Geschlecht, Raucherstatus und familiäres Vorkommen von Blasenkrebs stieg die AUC auf 0,76. Die Zugehörigkeit zu drei der am meisten methylierten Klassen war mit einem

5,2-fach erhöhten korrigierten Risiko für Blasenkrebs behaftet. *Red.* ◀

Profil des epigenetischen Phänotyps von peripheren Blutzellen stehen im Zusammenhang mit der Suszeptibilität für Blasenkrebs.

Der DNA-Methylierungsgrad im Bereich von neun CpG-Loci scheint geeignet, als Biomarker für Blasenkrebs herangezogen zu werden. Die identifizierten Gene sind in verschiedene zelluläre Prozesse eingebunden. Daher sind funktionelle Konsequenzen interindividueller Unterschiede der DNA-Methylierung bislang unklar.

In der Klinik ist die Bestimmung der DNA-Methylierung leichter durchführbar als die Anwendung von Muta-Sensitivitäts Assays.

Marsit CJ, Koestler DC, Christensen BC, et al. 2011. DNA methylation array analysis identifies profiles of blood-derived DNA methylation associated with bladder cancer. *J Clin Oncol* 29:1133-1139.

Wie Krebszellen dem Tod entgehen

Universität Ulm und DKFZ koordinieren neues „Virtuelles Institut“ der Helmholtz-Gemeinschaft

Koordiniert vom Deutschen Krebsforschungszentrum und von der Universität Ulm untersuchen Wissenschaftler in einem neuen „Virtuellen Institut“ der Helmholtz-Gemeinschaft, wie Leukämiezellen gegen den programmierten Zelltod und gegen Chemotherapie resistent werden. Ziel ist es, herauszufinden, wie sich diese Resistenz durchbrechen lässt, um Krebs besser behandeln zu können.

Bei Krebszellen versagt Apoptose häufig, sie werden resistent gegenüber Signalen, die ihnen den Befehl zur Selbsttötung geben. Das ist besonders fatal, da die Wirkungsweise vieler Chemotherapien darauf beruht, Apoptose auszulösen.

Daher untersuchen Krebsforscher, wie sich die Apoptoseresistenz im Zuge der Krebsentstehung entwickelt und wie sie sich durchbrechen lässt. „Für die erfolgreiche Behandlung von Krebs ist das Verständnis der Resistenz gegen Apoptose und gegen Chemotherapie zentral“, sagt Professor Dr. Peter Lichter aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum, einer der beiden Sprecher des Virtuellen Instituts.

Chronisch Lymphatische Leukämie als Modellsystem

Die beteiligten Wissenschaftler haben die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL), den häufigsten Blutkrebs bei Erwachsenen, als Modellsystem ausgewählt. Die Kooperationspartner haben sehr viel Erfahrung mit dieser Erkrankung. Außerdem gehen sie davon aus; dass sich die an der CLL gewonnenen Ergebnisse auch auf andere Krebsarten übertragen lassen.

In dem neuen Virtuellen Institut erforschen Wissenschaftler zum einen die Signale, die Krebszellen mit den Geweben ihrer Umgebung austauschen. Zum anderen durchsuchen die Forscher das gesamte Erbgut der Leukämiezellen nach Sequenzveränderungen der Gene und nach chemischen Modifikationen einzelner Genbausteine, die die Genaktivität verändern. Mit diesen Forschungsansätzen wollen sie neue Zielmoleküle identifizieren, die für die Apoptoseresistenz charakteristisch und die als Angriffspunkte für verbesserte Medikamente geeignet sind.

Gleichzeitig werden die Forscher große Substanzbibliotheken nach Wirkstoffen durchsuchen, die die neu entdeckten Zielmoleküle spezifisch blockieren können.

Neben dem Deutschen Krebsforschungszentrum sind Wissenschaftler aus dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, den Universitäten Duisburg, Essen, Ulm und Würzburg sowie aus England und Dänemark am neuen Virtuellen Institut beteiligt.

Mit dem Förderinstrument der „Virtuellen Institute“ unterstützt die Helmholtz-Gemeinschaft die Vernetzung insbesondere mit Hochschulen, aber auch mit anderen Partnern im Wissenschaftssystem. Das Ziel ist, einen unbürokratischen Rahmen zu schaffen, in dem die Wissenschaftler gemeinsam Forschungsvorhaben mit großem Potential vorantreiben können. Das Virtuelle Institut ist bereits am 01.08.2011 gestartet und wird über fünf Jahre mit insgesamt 3,65 Millionen Euro gefördert. ◀

Mehr zum Thema: www.leukemia-resistance.de

Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221 42 2854, Fax: 06221 42 2968

Kongresse:

04. bis 05. November 2011 in Köln

23. Kongress der Deutschen Kontinenz Gesellschaft in Köln

Veranstaltungsort:
Congress Centrum Köln Ostmesse

Tagungspräsidenten:
Prof. Dr. Ernst Eypasch
PD Dr. Moritz Braun

Themen
Aktuellen Studien und Ergebnisse zur Kontinenz. „State of the art“ bietet neue Informationen zu Kontinenz und Lebensqualität, der männlichen Belastungsinkontinenz sowie den Zusammenhang von Blasenstörung, Sphinkter-Trainer und Gehirn.

Workshops:
Praktische Urodynamik, Kontinenzstörungen aus neurologischer Sicht, „Kontinenzförderung in der P ege“, „International Continence Care“.

Weitere Informationen und Anmeldung:
www.kontinenz-gesellschaft.de

04. bis 06. November 2011 in Frankfurt/M.

Gemeinsame Jahrestagung der Akademie für Sexualmedizin (ASM) und der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin und Sexualtherapie (DGSMT)

Veranstaltungsort:
Goethe-Universität Frankfurt/Campus Westend

Kongressleitung
Prof. Uwe Hartmann (Hannover)
Prof. Hartmut Bosinski (Kiel)

Themen (Auswahl)
• „Allheilmittel Testosteron?“ (W. Weidner, T. Krüger, M. Zitzmann)
• „Weibliche Sexualität“ (A. Gauruder-Burmester, S. Philippsohn, J. Bitzer)

• State-of-the-Art der Sexualtherapieforschung und klinische Implikationen (U. Hartmann)

Weitere Informationen und Anmeldung:
www.sexualmedizin-kongress.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:
info@dvr-kongress.de ◀

Denosumab 120 mg

Neue Hoffnung für Patienten mit Knochenmetastasen

Mit XGEVA® (Denosumab 120 mg q4w) steht seit kurzem ein Medikament zur Verfügung, das bei erwachsenen Patienten mit soliden, bereits in die Knochen metastasierten Tumoren neue Maßstäbe in der Prävention skelettbezogener Komplikationen (SRE) setzt. Die Vorteile der neuen Substanz mit innovativem Wirkmechanismus erläuterten renommierte Experten anlässlich einer Pressekonferenz des Unternehmens Amgen in München.

Mehr Lebensqualität für Patienten – zusätzliche 8,2 Monate ohne SRE

Die Marktzulassung von Denosumab beruht auf drei Head-to-Head Studien der Phase 3 mit insgesamt mehr als 5 700 Patienten, in denen die Wirksamkeit von Denosumab hinsichtlich der Verzögerung von SRE gegenüber der bestehenden Standardtherapie mit Zoledronsäure untersucht wurde.

Eine integrierte Analyse aus den drei Zulassungsstudien belegt die Überlegenheit des neuen Wirkstoffs bei mehr als 50 soliden Tumorentitäten [1]. „Im Vergleich zu Zoledronsäure konnte Denosumab das Auftreten skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Knochenmetastasen um median 8,2 Monate verzögern“, erläuterte Prof. Dr. Ingo Diel (Mannheim). „Bei Patienten, die in den Studien mit Denosumab behandelt wurden, traten SRE später und seltener auf. Das Risiko eines ersten oder nachfolgenden SRE war unter dem neuen Wirkstoff im Vergleich zu Zoledronsäure um 18 % verringert“, betonte Diel. Die Wirkung von Denosumab zeigte sich in den Studien konsistent über alle SRE-Typen und solide Tumoren hinweg [1].

Verzögerte Schmerzprogression

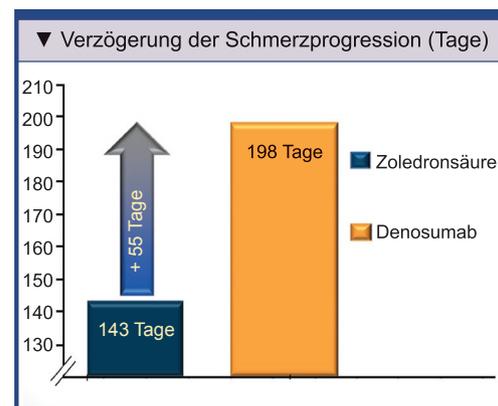
Skelettbezogene Ereignisse sind für die Patienten meist mit erheblichen Schmerzen verbunden. Auch in dieser Hinsicht

bringt eine Denosumab-Behandlung entscheidende Vorteile, wie die integrierte Analyse zeigte. „Die Behandlung mit Denosumab geht im Vergleich zu Zoledronsäure mit einer verzögerten Schmerzprogression von fast zwei zusätzlichen Monaten einher“, erklärte Dr. Friedrich Overkamp (Recklinghausen) (Abb.). In Folge der besseren Schmerzreduktion und -palliation mussten bei einer Therapie mit Denosumab weniger Patienten von geringeren Analgetika-Dosen auf starke Opioide umgestellt werden [2].

Gute Verträglichkeit und einfache Anwendung

„Für den behandelnden Arzt und die Patienten hat Denosumab noch weitere Vorteile: Akute-Phase-Reaktionen traten bei Patienten unter Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure um 57 % weniger auf“, erläuterte Overkamp. Der Antikörper wird alle 4 Wochen in einer Dosis von 120 mg durch die subkutane Anwendung rasch und einfach verabreicht. Weil Denosumab nicht über die Niere ausgeschieden wird, kann auf eine Dosisanpassung bei verminderter Nierenfunktion verzichtet werden.

Insgesamt war die Anzahl unerwünschter sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Rate an Kieferosteonekrosen (ONJ) unterschied sich nicht signifikant unter den beiden Substanzen. ONJ traten insgesamt in niedriger Inzidenz (1-2 % der Patienten) und mit keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen auf. Unter Denosumab wurde häufiger eine Hypokalzämie beobachtet, die aber generell nicht symptomatisch oder mit klinischen Folgen verbunden war. Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben waren in den Behandlungsgruppen in allen drei Studien vergleichbar.



Mediane Dauer bis zum Auftreten von moderaten/starken Schmerzen bei Patienten mit Knochenmetastasen: Denosumab verlängerte die Zeit bis zur Schmerzzunahme und zum erstmaligen Auftreten von moderaten/starken Schmerzen um 55 Tage [2].

Positive Studienergebnisse zur Prävention von Knochenmetastasen

Ergebnisse von weiteren noch laufenden Studien lassen erahnen, dass das Potential von Denosumab 120 mg im onkologischen Bereich noch lange nicht ausgeschöpft ist. So zeigt die Phase-3-Studie „147“, dass das knochenmetastasenfreie Überleben bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, das sich noch nicht auf den Knochen ausgebreitet hat, um 4,2 Monate verlängert werden konnte [3, 4]. Eine Phase 3-Studie, bei der es um eine adjuvante Behandlung von Frauen mit frühem Hochrisiko-Mammakarzinom geht, befindet sich in der Rekrutierungsphase.

„Wir gehen davon aus, dass dieser Wirkstoff noch einiges an Potenzial bietet“, fassten Diel und Overkamp in einem gemeinsamen Ausblick zusammen. „Zusätzliche Studien werden die weiteren Möglichkeiten von Denosumab im onkologischen Bereich aufzeigen“, so die Experten.

Malgorzata Klafke

Quelle: Pressekonferenz „XGEVA®: Neue Hoffnung für Patienten mit Knochenmetastasen“ am 09.09.2011 in München. Veranstalter: Amgen GmbH.

Referenzen:

- [1] Lipton A et al, abstract 1249P, ESMO 2010
- [2] Cleeland CS, et al. Ann Oncol 2010;21:8:8 (Abstract 1248P)
- [3] Amgen® Press Release 13. Dezember 2010: www.amgen.com/media
- [4] Präsentation Smith MR, et al. Denosumab to Prolong Bone Metastasis-Free Survival in Men With Castrate-Resistant Prostate Cancer: Results of a Global Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial. AUA 2011, Washington.

HPV-Impfung wirksam auch bei Jungen und Männern

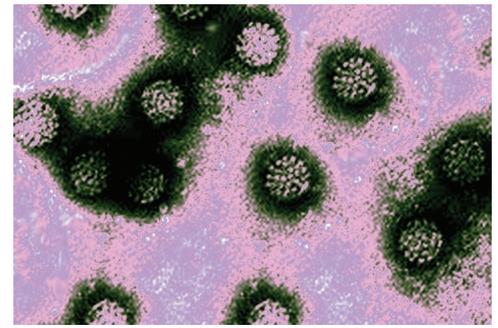
Fachinformation Gardasil® aktualisiert um klinische Wirksamkeit des Impfstoffes bei Jungen und Männern

Auch Jungen und Männer können von der Impfung mit dem tetavalenten HPV-Impfstoff (HPV 6, -11, -16, -18) Gardasil® profitieren. Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) folgt der CHMP-Empfehlung und gibt die Aktualisierung der Fachinformation frei, die die Ergebnisse einer klinischen Studie zur Wirksamkeit von Gardasil® in der Prävention von Genitalwarzen bei Jungen und Männern zwischen 16 und 26 Jahren beinhaltet. Diese neuen Wirksamkeitsdaten ergänzen die Immunogenitätsdaten aus einer Studie mit 9- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen, die mit Gardasil® geimpft worden waren. Somit liegen jetzt Daten zur Prävention HPV-bedingter Er-

krankungen (durch bestimmte HPV-Typen) für beide Geschlechter vor. Die Impfung von Jungen könnte dazu beitragen, die Verbreitung der HP-Viren in der Bevölkerung weiter zu reduzieren.

Prävention des Analkarzinoms

Die Fachinformation wurde im Abschnitt „Pharmakodynamische Eigenschaften“ um die Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit in der Prävention von HPV 16/18-induzierten Analkrebsvorstufen ergänzt. Diese Ergebnisse basieren auf einer Subgruppenanalyse der erwähnten Studie. Ausgewertet wurden die Daten der männlichen Teilnehmer, die



nach eigenen Angaben Sex mit Männern haben. Diese Gruppe hat ein relativ hohes Risiko, ein HPV-bedingtes Analkarzinom zu entwickeln und wurde deshalb zur Untersuchung der möglichen Prävention des Analkarzinoms durch Impfung mit Gardasil® herangezogen. In der Studie dienten präkanzeröse anale Läsionen als Marker für Analkrebs, dessen Prävention selbst aus ethischen Gründen nicht untersucht werden kann. *Red. ◀*

Zulassung von Botulinum Toxin A

Die kürzliche Zulassung von Botulinum Toxin A (Botox®) zur Behandlung der neurogenen Blase bei Querschnittverletzten und MS-Patienten in Irland gilt, aufgrund entsprechender Regeln im EU-Recht, als Durchbruch auch für andere europäische Länder, darunter Deutschland. „Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. begrüßt die Entscheidung der irischen Pharmaaufsicht, denn der Einsatz von Botulinum Toxin A in der Neurourologie bedeutet einen Meilenstein bei der Behandlung von Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen“, sagt DGU-Pressesprecherin Prof. Dr. Sabine Kliesch (Münster).

„Dank der Einführung des intermittierenden Katheterismus und der medikamentösen Therapie mit Anticholinergika, die wiederholte und aufsteigende Harnwegsinfekte und damit eine Nierenschädigung reduzieren oder ganz verhindern, haben die meisten Querschnittpatienten inzwischen eine normale Lebenserwartung. Mit dem Einsatz von Botulinum

Toxin A kann nun ein entscheidender Fortschritt in der Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden“, sagt Prof. Dr. Axel Haferkamp (Frankfurt).

Botox für die Zweitlinientherapie der neurogenen Blasenfunktionsstörung

Die Zulassung in Deutschland wird in den nächsten Wochen erfolgen und damit einen Wandel in der sogenannten Zweitlinientherapie der neurogenen Blasenfunktionsstörung, bei der die Harnblase ihre normale Speicher- und Entleerungsfunktion aufgrund einer Störung im Nervensystem verloren hat. Diese kann nach angeborener oder traumatischer Querschnittlähmung, bei Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder Parkinson, nach Schlaganfall oder als Folge eines Diabetes mellitus auftreten.

Eine ursächliche Therapie zum Beispiel durch eine Implantation eines Hirnstimulators bei Parkinson sei, so Hafer-

kamp, nach wie vor die Ausnahme. „Ziel der neurourologischen Behandlung ist es vielmehr, durch eine symptomatische Therapie Sekundärfolgen wie vermehrte und aufsteigende Harnwegsinfekte, Nierenbeckenentzündungen, Nierenfunktionsverlust und Dialyse sowie Harninkontinenz entgegenzuwirken. Letztere kann mit Botulinum Toxin A effektiv behandelt werden.“ Botox (Hersteller: Allergan) wird unter örtlicher Betäubung direkt in die Harnblase gespritzt und bewirkt eine partielle Lähmung der Blasenmuskulatur, was den Druck in der Blase verringert und Symptome wie häufigen und unwillkürlichen Harndrang im Mittel über 42 Wochen reduziert oder völlig unterbindet. Gegenwärtig ist das nur an ausgewiesenen Zentren im Rahmen von Studien im „off-label-use“ möglich, wobei in der Regel keine Kostenübernahme der etwa 1 000 Euro teuren Injektion durch die Krankenkassen erfolgt.

Dennoch gilt es, allzu große Erwartungen zu dämpfen: Das laufende Zulassungsverfahren deckt lediglich die Indikation zur Behandlung der neurogenen Blase infolge von Rückenmarksverletzung und Multipler Sklerose ab. *Red. ◀*

Einladung zum ECA 2012



28 November–1 December 2012 • Berlin (DE)



Sehr geehrte Damen und Herren,
wir freuen uns, Sie bereits jetzt zur Jahrestagung der DGA im Rahmen des Europäischen Kongresses für Andrologie 2012 einladen zu können. Es handelt sich um den ersten gemeinsamen Kongress, der von der Europäischen Akademie für Andrologie (EAA), der EAU-Sektion für Andrologische Urologie (ESAU) und der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA) organisiert wird. Parallel dazu finden gemeinsame Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen der Gesellschaften statt. Ein Höhepunkt ist eine „Masterclass“ zur operativen Andrologie der Europäischen „School of Urology“ (ESU).

Der 7. Europäische Kongress für Andrologie wird, mit Ausnahme der DGA-Fortbildung am Samstag, dem 01. Dezember 2012, in Englisch abgehalten werden. Er wird ein Forum zum Austausch zwischen Grundlagenforschern und Klinikern in der Andrologie bieten, in dem sich Andrologen unterschiedlichster Fachweiterbildung und interessierter Reproduktionsmediziner aus den Nachbardisziplinen zusammenfinden werden.

Das Format des Kongresses wird die neuesten Entwicklungen in dem Feld der Andrologie, einschließlich „Late Breaking News“ präsentieren. Ziel des Kongresses ist die Förderung des internationalen Austauschs von Ideen und insbesondere die Verstärkung der Kooperation zwischen allen andrologischen Disziplinen.

Die kürzlich getroffene Vereinbarung eines gemeinsamen Ausbildungscurriculums zwischen der Europäischen Akademie für Andrologie (EAA) und der EAU-Sektion für andrologische Urologie (ESAU) gemeinsam mit einem Weiterbildungstag der Deutschen Gesellschaft der Andrologie (DGA) wird eine hochqualifizierte Fort- und Weiterbildung gewährleisten. Zusätzlich wird eine Masterclass für Andrologische Chirurgie durch die European School of Urology der EAU (ESU) organisiert.

Wir sind davon überzeugt, dass etwa 600-800 andrologisch interessierte Mediziner aus ganz Europa und Übersee diesen Kongress besuchen werden. Wir sind überzeugt, dass

erstmalig ein echt interdisziplinärer Kongress angeboten wird, der alle Aspekte der Andrologie ansprechen wird.

Für Ihre Anmeldung und Fragen steht Ihnen die mit der Kongressorganisation beauftragte Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Carl-Pulfrich-Str. 1, 07745 Jena, Telefon +49 (0) 3641 311 63 60, Telefax +49 (0) 3641 311 62 43, Email: post@conventus.de gerne zur Verfügung. Selbstverständlich können Sie auch die beiden Kongressvorsitzenden direkt kontaktieren. Aktuelle Informationen über den Kongress finden Sie unter www.andrology2012.de



Prof. Dr. med.
A. Meinhardt



Prof. Dr. med.
W. Weidner

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. A. Meinhardt
Prof. Dr. W. Weidner
Co-Chairmen des Kongresses

andrologien.info

9. Jahrgang 2011
www.andrologien.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)
Malgorzata Klafke (mk)
Nadja Klafke (nk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Andreas Eisenhardt
Dr. med. 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
PD Dr. med. Tim Schneider
Prof. Dr. med. U. Wetterauer
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2011

Druckauflage: 4 500



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@andrologien.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

