

In dieser Ausgabe:

Pheromone
Neues vom „sexten“ Sinn

PDE5-Hemmer: Rascher Wirkeintritt ist gefragt

Androgendefizit auch nach geheiltem Prostatakarzinom ausgleichen?

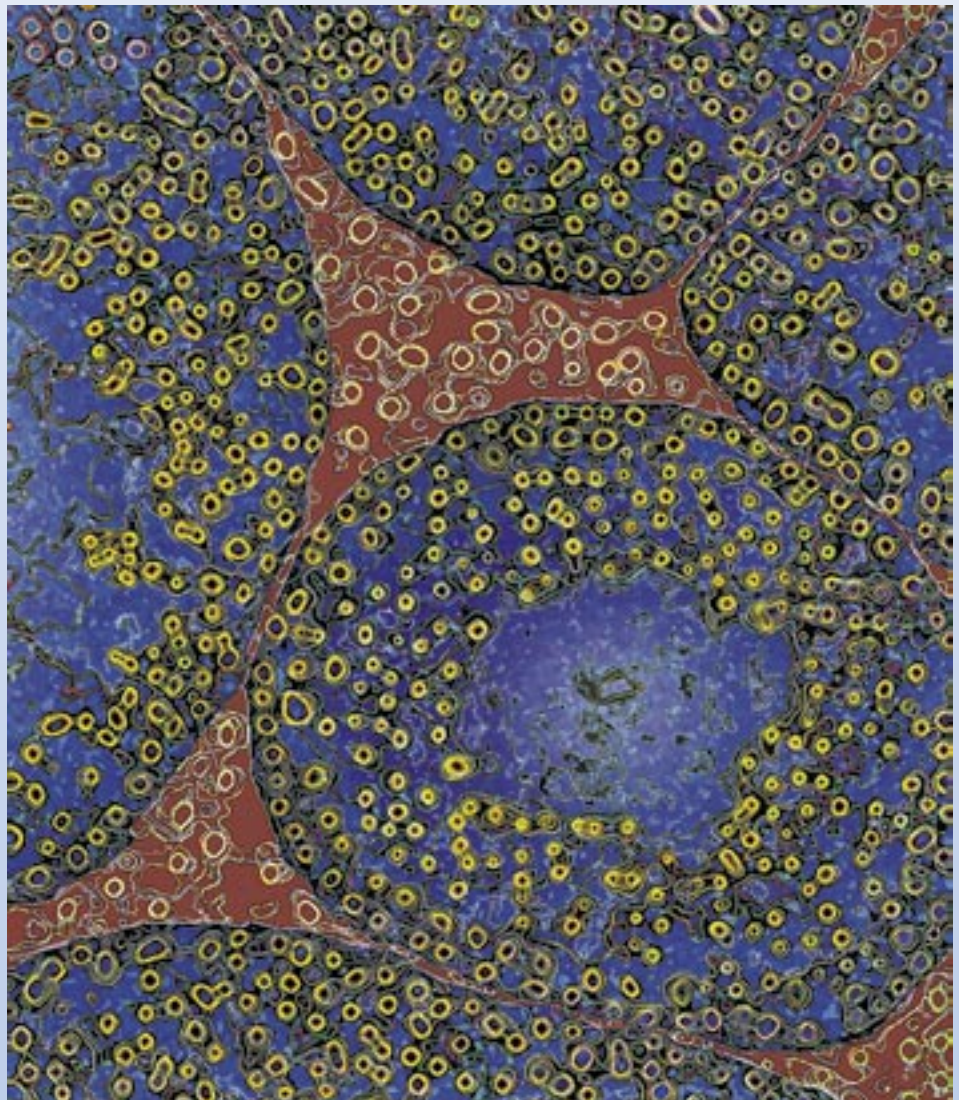
Chemoprävention des Prostatakarzinoms: Finasterid wirkt protektiv und erleichtert die Detektion

Überaktive Blase: Gute Kontrolle der Symptome durch Pharmakotherapie

Komplexiertes PSA: Eigentlicher, unabhängiger Prädiktor für Prostatakrebs

Fortbildungsakademie: Interdisziplinäres Forum für Urologen und Internisten gegründet

Prostatakarzinom
Docetaxel verlängert das Leben von Prostatakarzinom-Patienten



Berichte
vom
XX. Europäischen
Urologen Kongreß
(EAU)
in Istanbul

auch im Internet: www.andrologen.info



36



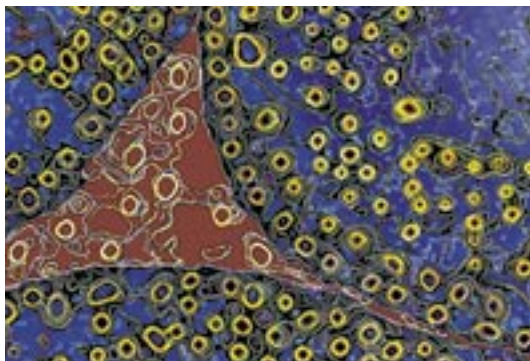
40



54



55



Titelbild: Hoden, Histologie (Falschfarbendarstellung).

Inhalt

Pheromone

Neues vom „sexten“ Sinn

36

Berichte vom XX. Europäischen Urologenkongreß (EAU) 40-47

Prostatakarzinom:

Aggressivität bereits 20 Jahre vor Diagnose festzustellen?

40

Dritte Runde PSA-Screening in Finnland:

Männer bleiben „bei der Stange“

40

Kontinenz nach RPE

Bei Dicken mit großer Drüse „dauert’s“ deutlich länger

41

PDE5-Hemmer: Rascher Wirkeintritt ist gefragt

42

Testosteronsubstitution

Androgendefizit auch nach geheiltem Prostatakarzinom ausgleichen?

43

Chemoprävention des Prostatakarzinoms

Finasterid wirkt protektiv und erleichtert die Detektion

44

Überaktive Blase

Keine Heilung, aber gute Kontrolle der Symptome durch Pharmakotherapie

45

Männer mit chronischer

Prostatitis leiden oft unter depressiven Verstimmungen

46

„Manche Zellen sind gleicher als andere!“

46

Operative Spermatozoengewinnung (TESE)

Die infertilen Paare müssen Chancen und auch Risiken kennen

47

Prostatakrebsfrüherkennung

cPSA: Eigentlicher, unabhängiger Prädiktor für Prostatakrebs

48

Reproduktionsmedizin

52

Wissen will trainiert sein

Gynäkomastie

54

Erektile Dysfunktion

55

Fortbildungsakademie: Interdisziplinäres Forum für Urologen und Internisten

56

Berichte vom 49. Symposium

der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

57-58

Oxybutynin-Pflaster: Erheblich verbesserte Verträglichkeit gegenüber oraler Medikation

60

Prostatakarzinom

Docetaxel verlängert das Leben von

Patienten mit hormonrefraktären Metastasen

61

Überaktive Blase

Früher Behandlungserfolg mit Tolterodin

62

Migräne

Dem Wiederkehrkopfschmerz höheren Stellenwert einräumen!

62

Impressum

63

Pheromone

Neues vom „sexten“ Sinn



Die meisten Säugetiere verfügen über zwei olfaktorische Systeme: Riechschleimhaut und Vomeronasalorgan mit ihren jeweiligen Projektionen im Gehirn. Nach klassischer Auffassung lösen Duftstoffe in den Sinneszellen der Riechschleimhaut sensorische Reize aus, die via Bulbi olfactorii an Riechzentren im Zentralnervensystem weitergeleitet und bewußt wahrgenommen, bzw. durch Verbindungen zum limbischen System auch emotional verarbeitet werden. Zusätzlich findet sich im Nasenseptum das paarige Vomeronasalorgan aus dem pheromonale Geruchseindrücke via akzessorische Bulbi olfactorii zum Hypothalamus bzw. ins limbische System geleitet werden und nicht ins Bewußtsein vordringen. Solche Pheromone sind volatile chemische Signalstoffe, die von einem Individuum in seine Umgebung abgegeben werden und durch die Luft getragen bei Artgenossen physiologische Prozesse und Verhaltensweisen beeinflussen. Daß Pheromone auch bei zwischenmenschlichen Beziehungen im Spiel sind, wird heute weitgehend akzeptiert. Allerdings ist längst nicht geklärt, inwieweit beim Menschen ein Vomeronasalorgan an der Wahrnehmung von Pheromonen beteiligt ist.

Haben Menschen ein akzessorisches Geruchsorgan?

Das Vomeronasalorgan, das nach seinem Entdecker bei Säugetieren auch als Jacobson'sches Organ oder schlicht J-Organ bezeichnet wird, ist bei einer Vielzahl von Tierarten nachgewiesen worden. Es ist paarig angelegt und befindet sich zumeist in sackartigen Vertiefungen der Nasenscheidewand. Seine Bedeutung steht insbesondere im Zusammenhang mit reproduktiven Funktionen und sozialem Verhalten.

Über die Existenz eines Vomeronasalorgans beim erwachsenen Menschen bestand lange Zeit Unklarheit. Seine eigentliche Entdeckung durch den Holländer Ruysch bereits im Jahr 1703

geriet wieder in Vergessenheit. Erst in neuerer Zeit wurde das Vomeronasalorgan als bilateral an der Basis der Nasenscheidewand gelegenes, rudimentär ausgebildetes Grübchen mit Sinneszellen beschrieben, das offenbar konstant vorhanden ist [1]. Anhand von elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden in solchen Grübchen Epithelzellen mit Neurofilamenten identifiziert, die als funktionstüchtige chemosensitive Strukturen interpretiert wurden [2].

Ist das menschliche Vomeronasalorgan funktionstüchtig?

Dafür, daß dem relativ kleinen menschlichen Vomeronasalorgan eine funktionelle Bedeutung zukommen könnte, sprechen Er-

gebnisse mit einem synthetischen Steroid: Je nachdem, ob der Stoff auf die Sinneszellen des Vomeronasalorgans oder die der Regio olfactoria gebracht wurde, war bei den Versuchspersonen eine Reaktion feststellbar oder nicht. Diese Reaktion bestand aus meßbaren Veränderungen autonomer Funktionen, der pulsatischen Gonadotropin-Freisetzung und der elektroenzephalographischen Aktivität [3].

Dennoch bestehen weiterhin kontroverse Ansichten darüber, ob das Vomeronasalorgan beim Menschen sensorisch aktiv ist, oder lediglich ein funktionsloses Rudiment darstellt. In einer Reihe von Experimenten mit Substanzen, die beim Menschen als Pheromone gelten, wurden mittels funktioneller Kernspinre-

sonanz-Tomographie eine kortikale Aktivierung nachgewiesen, gleich ob der vomeronasale Ductus abgedeckt war oder nicht.

Weitere Anhaltspunkte dafür, daß Menschen ihr Vomeronasalorgan vermutlich kaum oder gar nicht nutzen, liefern vergleichende Untersuchungen über die Existenz von vomeronasalen Rezeptoren vom Typ 1 (V1R)-Genen bei der Maus (165), der Ratte (106), dem Hund (8), dem Menschen (2) und dem Schimpansen (0) [4]. Unerwartet ist insbesondere das Ergebnis für den Hund, von dem sicher geglaubt wird, daß er über ein intaktes Vomeronasalorgan verfügt, und der eine Reihe Pheromon-gesteuerter Verhaltensweisen zeigt. Die Dezimierung der V1R-Gene beim Hund ist unter Umständen eine Folge der Domestizierung. Offenbar sind Funktionen des Vomeronasalorgans auf das normale Riechepithel übergegangen. Was für den Hund vermutet wird könnte natürlich auch bei seinem Herrchen oder Frauchen im Laufe der Evolution eingetreten sein. Kein funktionstüchtiges Vomeronasalorgan zu haben bedeutet daher nicht zwangsläufig, daß Pheromone keine Rolle spielen.

Botschaften aus der Achselhöhle

Pheromone des Menschen werden insbesondere von den apokrinen Schweißdrüsen in den Achselhöhlen und der Regio pubica produziert. Das geschieht ab der Pubertät via Steroidmetabolismus hauptsächlich durch Bildung zunächst geruchloser Verbindungen, die durch Bakterien in die den Schweißgeruch aus-

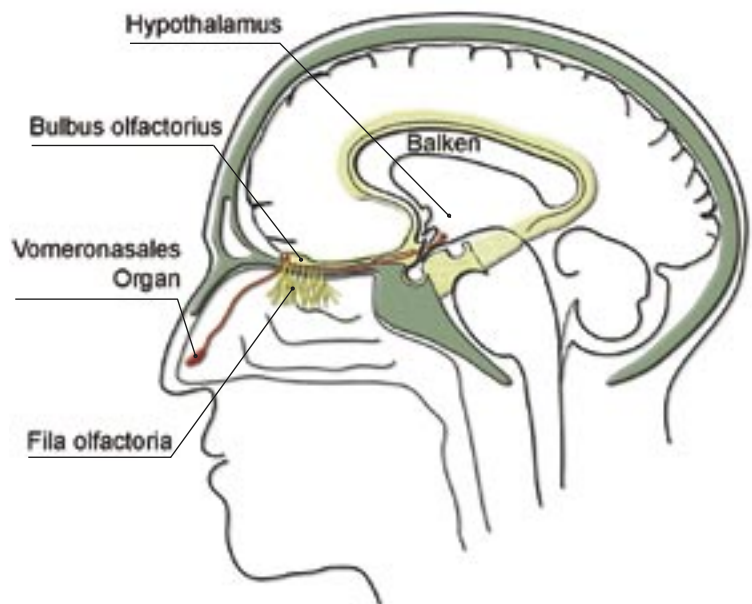
machenden Testosteronderivate Androstenol, Androstenon und Androstadienon umgewandelt werden. Diese Substanzen sind im Schweiß des Mannes in deutlich höherer Konzentration vorhanden als in dem der Frau, so daß von ihnen häufig auch als den männlichen Pheromonen die Rede ist. Als vermeintliches weibliches Pheromon wurde Estratetraenol identifiziert. Testosteron und Estradiol, deren Rezeptoren unlängst in den axillären Drüsen lokalisiert wurden, stimulieren die Pheromon-Produktion [5].

Explizit weibliche Pheromone finden sich auch im Vaginalsekret. Diese als „Kopuline“ bezeichneten Substanzen bilden ein Gemisch aus flüchtigen Fettsäuren, dessen Zusammensetzung zyklusabhängig variiert. Ovulatorische Kopuline führen bei Männern unter anderem zu einem Anstieg der Testosteronkonzentration.

Synchronisation des menstruellen Zyklus

Für die Existenz von Pheromonen beim Menschen sprachen erstmals Befunde, wonach Frauen, die in Wohngemeinschaften auf relativ engem Raum zusammenleben, über kurz oder lang ihre Zyklen synchronisieren [6]. Das legte nahe, daß Frauen nicht bewußt wahrnehmbare chemische Botenstoffe produzieren und damit bei Geschlechts-genossinnen physiologische Prozesse beeinflussen können. Das entspricht der klassischen Definition von Pheromonen.

Das Aussenden solcher Botenstoffe wurde durch Untersuchungen von McClintock von der Universität Chicago indi-



rekt bestätigt. Demnach informieren Frauen ihre Zimmergenossinnen via Pheromone aus der Achselhöhle über das Fortschreiten ihres Zyklus und initiieren untereinander die Synchronisation des Zyklus [7].

Über die Art der Pheromone im Achselweiß von Frauen, mit denen sie untereinander kommunizieren war zunächst nichts bekannt. Weitergehende Untersuchungen hierzu führten auf die Spur des Androstenols [8]: Bei zusammen wohnenden Frauen, die ihren Zyklus synchronisierten, lag die Schwelle für das Riechvermögen von Androstenol deutlich unter der von den Frauen, deren Zyklus weiterhin nicht synchronisiert war. Kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand hingegen bezüglich der Sensitivität gegenüber Androstenon.

Frauen reagieren auch auf das Odeur eines männlichen Partners. In diesem Fall fungieren die Testosteronderivate

aus dem Achselweiß als Taktgeber eines regelmäßigen ovariellen Zyklus [9].

Erhöhen Pheromone die sexuelle Anziehungskraft?

Aus einer Fülle von Labor und „Feld“-Versuchen, mit denen der Einfluß menschlicher Pheromone auf soziosexuelle Verhaltensweisen bei Frauen und Männern untersucht worden ist, ergibt sich kein einheitliches Bild. Verschiedentlich wurden aber dennoch reproduzierbare Effekte registriert: Beispielsweise entschieden sich heterosexuelle Frauen und homosexuelle Männer in einem Wartezimmer bevorzugt für Stühle, die zuvor mit Androstenon eingesprüht worden waren [10].

In jüngerer Zeit wurden Effekte des vermeintlichen männlichen Pheromons Androstadienon genauer untersucht. Die Sensitivität der Menschen für den Geruch des Androstadiens

ist sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die Wahrnehmungsschwelle liegt bei Frauen meist niedriger als bei Männern. Interessanterweise erhöht sich diese Schwelle bei Männern während der Adoleszenz [11]. Bei Frauen wurde mit für sie geruchlosen Dosen an Androstadienon Wirkungen auf die Stimmungslage nachgewiesen [12].

Offenbar vermitteln visuelle und olfaktorische Eindrücke gemeinschaftlich ein Bild über einen potentiellen Partner. Männliche Gesichtszüge im Zusammenhang mit männlichen Pheromonen finden Frauen besonders attraktiv. Gleiches wurde mit umgekehrten Vorzeichen auch für Männer registriert [13].

Zwei der meist beachteten Studien stellten die Frage ins Zentrum, ob sich durch männliche oder weibliche Pheromone die Attraktivität für das jeweils andere Geschlecht erhöhen läßt. Mit

Plazebo-kontrollierten Testanordnungen wurde die aphrodisierende Wirkung synthetischer Pheromone in Duftwässern anhand der sexuellen Aktivitäten von Frauen und Männern quantifiziert. Die Ergebnisse: Sowohl Frauen erhöhen ihre Attraktivität für Männer durch Anlegen weiblicher Pheromone [14], und auch Männer wirken auf Frauen anziehender, wenn sie männliche Pheromone verströmen [15]. Eine kritische Bewertung beider Studien kommt allerdings zu dem Schluß, daß die Daten in keinem Fall ausreichen, um die gemachten Aussagen zu rechtfertigen [16].

Beeinflußt Geruch des Immunsystems die Partnerwahl?

Frauen fühlen sich eher zu Männern hingezogen, die ihnen in genetischer Hinsicht möglichst unähnlich sind. Grad-

messer dieser immunologischen Inkompatibilität ist der Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC = major histocompatibility complex, bzw. speziell beim Menschen das HLA = human leucocyte antigen), dessen Profil sich labortechnisch ermitteln läßt. Frauen machen das unbewußt mit ihrer Nase. Denn läßt man das „Odeur“ von verschwitzten Männerhemden bewerten, entscheiden sie sich bevorzugt für Duftnoten, von Männern mit einem stark abweichenden MHC. Interessanterweise trifft für Frauen, die mit einem oralen Ovulationshemmer verhüten, genau das Gegenteil zu [17].

Bei Mäusen wurde kürzlich nachgewiesen, daß es die Liganden des MHC der Klasse I sind, die auch in der Rolle von Pheromonen auftreten [18]. Solche MHC-Klasse-I-Peptide dienen dem Immunsystem bekannterweise dazu, gesunde und kranke, potentiell schädliche Zellen voneinander zu unterscheiden.

Literatur:

- [1] Garcia-Velasco J, Mondragon M. 1991. The incidence of the vomeronasal organ in 1000 human subjects and its possible clinical significance. *J Steroid Biochem Molec Biol* 39:561-563.
- [2] Jahnke V, Merker H-J. 1998. Elektronenmikroskopische Untersuchungen des menschlichen vomeronasalen Organs. *HNO* 46:502-506.
- [3] Berliner DL, Monti-Bloch L, Jennings-White C, Diaz-Sanchez V. 1996. The functionality of the human vomeronasal organ (VNO): evidence for steroid receptors. *J Steroid Biochem Molec Biol* 58:259-265.
- [4] Young JM, Kambere M, Trask BJ, Lane RP. 2005. Divergent VIR repertoires in five species: amplification in rodents, decimation in primates, and a surprisingly small repertoire in dogs. *Genome Res* 15:231-240.
- [5] Beier K, Ginez I, Schaller H. 2005. Localization of steroid receptors in the apocrine sweat glands of the human axilla. *Histochem Cell Biol* 123:61-65.

- [6] McClintock MK. 1971. Menstrual synchrony and suppression. *Nature* 229:244-245.
- [7] Stern K, McClintock MK. 1998. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 392:177-179.
- [8] Morofushi M, Shinohara K, Funabashi T, Kimura F. 2000. Positive relationship between menstrual synchrony and ability to smell 5 α -androst-16-en-3 α -ol. *Chem Senses* 25:407-411.
- [9] Preti G, Wysocki CJ, Barnhart KT, et al. 2003. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients. *Biol Reprod* 68: 2107-2113.
- [10] Pause BM. 2004. Are androgen steroids acting as pheromones in humans? *Physiol Behav* 83:21-29.
- [11] Hummel T, Krone F, Lundström JN, Bartsch O. 2005. Androstadienon odor thresholds in adolescents. *Horm Behav* 47:306-310.
- [12] Lundström JN, Gonçalves M, Esteves F, Olsson MJ. 2003. Psychological effects of subthreshold exposure to the putative human pheromone 4,16-androstadien-3-one. *Horm Behav* 44:395-401.
- [13] Cornwell RE, Boothroyd L, Burt DM, et al. 2003. Concordant preferences for opposite-sex signals? Human pheromones and facial characteristics. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 271:635-640.
- [14] McCoy NL, Pitino L. 2002. Pheromonal influences on sociosexual behaviour in young women. *Physiol Behav* 75:367-375.
- [15] Cutler WB, Friedmann E, McCoy NL. 1998. Pheromonal influences on sociosexual behaviour in men. *Arch Sex Behav* 27:1-13.
- [16] Winman A. 2004. Do perfume additives termed human pheromones warrant being termed pheromones? *Physiol Behav* 82:697-701.
- [17] Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. 1995. MHC-dependent mate preferences in humans. *Proc R Soc Lond B* 260:245-249.
- [18] Leinders-Zufall T, Brennan P, Wildmayer P, et al. 2004. MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science* 306:1033-1037.

Reviews:

- [1] Grammer K, Fink B, Neave N. 2005. Human pheromones and sexual attraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 118:135-142.
- [2] Meredith M. 2001. Human vomeronasal organ function: a critical review of best and worst cases. *Chem Senses* 26:433-445.

ifs ♦



XX. Europäischer Urologenkongreß

Istanbul 16. bis 19. März 2005



Auf Einladung der European Association of Urology (EAU) kamen im März mehr als 6.000 Urologen zum XX. EAU-Kongreß nach Istanbul. Das reichhaltige wissenschaftliche Programm umfaßte State-of-the-Art-Präsentationen zu allen wichtigen urologischen Themenkreisen, wie insbesondere dem Prostatakarzinom, dem PSA-Screening, der erektilen Dysfunktion, der BPH-Behandlung, der Inkontinenz, der Prostatitis und der männlichen Infertilität. Als besonderes Highlight wurden zudem zahlreiche Fortbildungskurse der ESU (European School of Urology) abgehalten.

Prostatakarzinom: Aggressivität bereits 20 Jahre vor Diagnose festzustellen?

Patienten, die im späteren Leben an einem Prostatakarzinom (PCa) versterben, weisen zum Teil schon bis zu 20 Jahre vorher signifikant höhere Werte an Prostata-spezifischem Antigen (PSA = Kallikrein 3) und Kallikrein 2 auf. Zu diesem Resultat kamen schwedische Wissenschaftler bei der retrospektiven Auswertung des Datenmaterials von über 19.400 Männern, darunter 515 PCa-Patienten.

Von 406 der Betroffenen (knapp 80 %) konnten die Krankenakten eingesehen werden. Die Männer waren durchschnittlich 47 Jahre alt (33 bis 60). Es wurden die PSA- (gesamt, komplexiert, frei) und Kallikrein-2-Werte mit dem Tumorgrad, der Progression und dem Tod durch die Krankheit korreliert. Das Ergebnis: Alle Patienten, die später am Krebs verstarben, wiesen im Vergleich mit Männern, die an anderen Ursachen

verstarben oder noch lebten, signifikant höhere Werte aller vier Laborparameter auf. Die PSA-Spiegel waren bei progressiver Erkrankung und bei Patienten mit Knochenmetastasen bereits zum Diagnosezeitpunkt signifikant erhöht.

Die Autoren ziehen aus diesen Ergebnissen den ebenso einfachen wie praktischen Schluß: Mit einem Screening-Programm, das früh einsetzt und ein kontinuierliches Follow-up beinhaltet, können Risiko-Patienten früh erkannt und dadurch möglicherweise kurativ behandelt werden.

RL ♦

Dritte Runde PSA-Screening in Finnland: Männer bleiben „bei der Stange“

Ein PSA-Screening ist nur sinnvoll, wenn die Teilnehmer auch an regelmäßigen Kontrollen teilnehmen. Daß Männer dabei besser sind als ihr Ruf, hat die inzwischen dritte „Runde“ des Screenings in Finnland gezeigt, an der sich noch ca. 70 %

der ursprünglichen Teilnehmer beteiligten.

Wie Dr. Teuvo Tammela aus Tampere erläuterte, ist die finnische Untersuchung der größte, einen Bevölkerungsquerschnitt repräsentierende „Arm“ der ERSPC – einer randomisierten Studie zur Evaluation der bisher nicht sicher belegten Senkung der Mortalität des Prostatakarzinoms (PCa) durch ein PSA-Screening. Hierzu wurden 32.000 Männer der Screening-Gruppe, der Rest von 48.000 Männern dem Kontrollarm zugeordnet. Die Untersuchungen erfolgten in vierjährigen Abständen.

Ein PCa wurde in der ersten Screening-Runde bei 3,1 %, in der zweiten bei 3,4 % der Teilnehmer nachgewiesen. Die 2004 gestartete neue Runde ergab mit 2,9 % einen vergleichbaren Wert. Die Indikation zur Biopsie wurde ab einem PSA von 4 ng/ml oder einem PSA zwischen 3 und 3,9 ng/ml mit einem Anteil an freiem PSA von 16 % oder darunter festgelegt.

Die Gleason-Score-Verteilung der entdeckten Karzinome blieb über die Untersuchungsrounden

relativ stabil. Der Anteil fortgeschrittener PCa hat hingegen abgenommen. Im jüngsten Zyklus wurden nur zwei Fälle mit einem Gleason-Score über acht und ein Tumor im lokal fortgeschrittenen Stadium entdeckt.

Mit dem Zeitintervall von vier Jahren und den gewählten PSA-Schwellenwerten scheint ein Screening sinnvoll zu sein, um mehr Karzinome kurativ behandeln zu können, folgern die Autoren.

Diese Schlußfolgerung wird auch durch die jüngsten Daten aus Tirol gestützt, wo der PSA-Test seit 1986 als unentgeltliche Leistung angeboten und gut akzeptiert wird. Inzwischen liegt die PCa-Mortalitätsrate laut Prof. Georg Bartsch (Innsbruck) in diesem Bundesland Österreichs nach einem anfänglichen Anstieg jetzt 20 % unter dem landesweiten Durchschnitt. *RL ♦*

Erektionsstörungen als prognostischer Marker: Um 65 % erhöhtes Risiko für KHK binnen 10 Jahren

Männer mit moderat bis schweren Erektionsproblemen haben ein um 65 % erhöhtes Risiko, innerhalb von zehn Jahren eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln und ein um 45 % erhöhtes Schlaganfall-Risiko.

Das haben Wiener Kliniker aus den Daten eines Screening-Projekts berechnet, an dem sich rund 3.000 Männer beteiligten. Zur Berechnung wurden die Angaben aus dem IIEF (International Index of Erectile Dysfunction) verknüpft mit den Daten aus körperlicher Untersuchung, EKG und Laboruntersuchungen

verknüpft und daraus das individuelle Risiko mit den Framingham Risikoprofil-Algorithmen berechnet.

Männer mit erektiler Dysfunktion sollten deshalb zu regelmäßigen Gesundheitschecks einschließlich kardiovaskulärer Untersuchungen angehalten werden. Für empfehlenswert halten die Wiener Kliniker auch spezielle Beratungen über Risikofaktoren und zu einem gesunden Lebensstil. *RL ♦*

Rauchverzicht bei ED bessert vielfach die erektile Problematik

Bei Rauchern mit erektiler Dysfunktion (ED) kann sich die Sexualstörung allein durch Aufgabe des Lasters deutlich bessern. Das ist das Ergebnis einer Studie aus Teheran, an der insgesamt rund 280 Männer mit Erektionsproblemen teilnahmen. Diese Männer hatten zur Überwindung ihrer Nikotinsucht um medikamentöse Unterstützung nachgesucht. Wie die Nachkontrolle ein Jahr später ergab, war es 118 der Männer gelungen durchzuhalten, 163 der Teilnehmer rauchten dann aber immer noch.

Bei gut einem Viertel der Ex-Raucher besserte sich die Erektionsproblematik – wobei eine Korrelation mit der früheren „Tagesdosis“ an Nikotin festgestellt wurde: Fast die Hälfte der Ex-Raucher unter 50 und vormals „mäßige“ Raucher aber nur 17 % der mittelstarken Ex-Raucher schnitten im IIEF (International Index of Erectile Function) nach einem Jahr deutlich besser ab. Bei älteren Männern und starken Rauchern war der



Effekt deutlich niedriger. In der Gruppe, die weiterhin rauchte, zeigte sich hingegen eine Verschlechterung der erektilen Symptomatik. *RL ♦*

Kontinenz nach RPE: Bei Dicken mit größerer Drüse „dauert’s“ deutlich länger

Je größer die Prostata zum Zeitpunkt der Prostatektomie ist, desto länger ist auch die Zeitspanne bis zur Wiederherstellung der Kontinenz. Bei Patienten mit Ausgangsvolumina von über 100 ml sind Zeitspannen von bis zu 18 Monaten nicht ganz selten. Auch Übergewicht wirkt sich diesbezüglich negativ aus.

Ein amerikanisch-russisches Team von Wissenschaftlern hat den Kontinenzstatus von 369 Patienten dokumentiert, die sich einer radikalen retropubischen Prostatektomie unterzogen haben. 78 der Männer wiesen dabei ein Ausgangsvolumen von über 100 ml auf. Die Kontinenz wurde mit einem validierten Fragebogen nach drei, sechs, zwölf und 18 Monaten abgefragt.

Nach aufsteigendem Volumen stratifiziert, lag die Kontinenzrate bei diesen Männern mit sehr großer Prostata im gesamten Zeitverlauf immer deutlich niedriger als in der Gruppe mit einem Ausgangsvolumen von 60-80 ml: Nach drei Monaten waren erst etwas mehr als die Hälfte (57,6 versus 65 %) kontinent, nach sechs Monaten lag die Rate mit 64 versus 73 % immer noch niedriger. Der Unterschied konnte auch nach einem Jahr noch objektiviert werden (81 versus 90 %) und blieb selbst nach 18 Monaten (90 versus 93 %) noch „spürbar“.

Zur Auswahl der geeigneten Therapie ist es unbedingt notwendig, den Patienten diese Zusammenhänge vor der Operation verständlich darzulegen. Sinnvoll ist es ganz offensichtlich auch, das Körpergewicht mit zu berücksichtigen: Wie Hamburger Urologen nachweisen konnten, geht ein hoher Body-Mass-Index nicht nur mit einer verlängerten Operationszeit einher, sondern wirkt sich – sowohl in der uni- als auch multivariaten Analyse – signifikant negativ auf die postoperative Kontinenz aus. *RL ♦*

PDE5-Hemmer

Rascher Wirkeintritt ist gefragt

Bei der Behandlung von Erektionsstörungen kommt es für den Patienten darauf an, ein Präparat zu erhalten, mit dem sein Problem nicht nur zuverlässig sondern zugleich auch möglichst rasch behoben wird.

„Die Liebe sollte nicht warten müssen“

Zwei Drittel der Paare wünschen Spontaneität beim Sex, d. h. sie wollen ihr Liebesleben „ungeplant, unerwartet und nicht einem zeitlichen Muster folgend“ erleben, berichtete Prof. Dr. William Fisher von der Universität Ontario auf dem XX. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Urologie in Istanbul. Demzufolge geben 84 Prozent der Paare an, bei der Behandlung der ED einen raschen Wirkeintritt zu erwarten. „Die Liebe sollte nicht warten müssen“, so umschrieb er die diesbezüglichen Erwartungen der Patienten, wie auch die ihrer Partnerinnen.

„Den Erwartungen an einen raschen Wirkeintritt wird Vardenafil am ehesten gerecht“, befand Professor Dr. Inigo Sáenz de Tejada (Madrid), „denn es handelt sich um den wirkstärksten und selektivsten Phosphodiesterase 5-Hemmer (PDE5-Hemmer), der bislang verfügbar ist.“ Trotz der Halbwertszeit von 4,7 Stunden weist Vardenafil (Levitra®) nach seinen Worten infolge der langen „Off-Zeit“ am Rezeptor bei den meisten Männern dennoch eine Wirkdauer von 8 bis sogar 12 Stunden auf.

Der rasche Wirkeintritt ist laut Tejada auf das Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentration im Plasma innerhalb von nur 25 Minuten zurückzuführen. Nach dieser vergleichsweise kurzen Zeitspanne ist auch sogleich eine zuverlässige Wirksamkeit zu erwarten. So waren in der ONTIME-Studie (Onset of Vardenafil in Men with ED) 53 % der Männer unter 20 mg Vardenafil und nur 26 % unter Plazebo bereits 25 Minuten nach der Tabletteneinnahme zu einem erfolgreichen Geschlechtsverkehr in der Lage.

Aber schon zehn Minuten nach der Tabletteneinnahme war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Plazebo und Vardenafil zu sichern. Patienten, die Vardenafil einnehmen, brauchen mit der sexuellen Aktivität also nicht erst lange warten, sondern kommen zum Teil schon zehn Minuten nach der Einnahme zu einer für einen erfolgreichen Geschlechtsverkehr ausreichenden Erektion.

„Bei ED hat man es im Grunde genommen mit zwei Patienten zu tun“

Von der raschen und zuverlässigen Wirkung von Vardenafil profitiert nicht nur der Patient selbst, sondern auch dessen Partnerin. Das liegt daran, daß die ED nicht nur den Mann belastet, sondern auch das sexuelle Erleben der Frau nachhaltig beeinträchtigt. „Auf Befragen geben die Frauen von Männern mit Erektionsstörung an, seltener Sexualkontakte zu haben, weniger sexuelle Wünsche zu entwickeln und auch seltener einen Orgasmus zu erleben“, erläuterte Professor Dr. Ian Eardly aus Leeds. „Wir haben es deshalb im Grunde genommen nicht mit einem sondern mit zwei Patienten zu tun“, sagte er.

Der Erfolg der ED-Behandlung beruht nach seinen Worten zu einem Großteil darauf, daß die sexuelle Unzufriedenheit bei den Frauen deutlich geringer wird, wenn der Mann einen PDE5-Hemmer wie Vardenafil bekommt. Das belegt die aktuelle „Partner Satisfaction and Sexual Quality of Life“-Studie, an der 229 Männer mit einer seit mehr als sechs Monaten vorbestehenden ED teilnahmen. Sie erhielten vier Wochen lang entweder Vardenafil oder Plazebo. Während dadurch 68 % der Männer wieder ein erfolgreicher Geschlechtsverkehr möglich war, lag die Erfolgsrate unter Plazebo bei nur

28 %. „Die sexuelle Zufriedenheit erreicht unter der Therapie oft sogar wieder das Niveau, wie es vor der Entwicklung der ED bestand“, berichtete der britische Urologe.

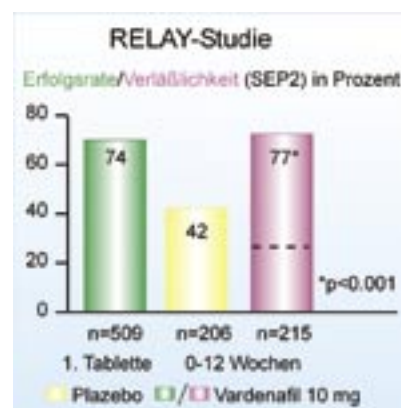


Abb.: Mit Vardenafil (10 mg) ist bei 74 % der Männer bereits nach Einnahme der ersten Tablette eine Penetration wieder möglich (SEP2). Die Zuverlässigkeit der Wirkung im gesamten 12-Wochen-Intervall gemessen an SEP2 betrug beim einzelnen Patienten im Durchschnitt 77 %.

Befriedigendes Sexualleben mit der ersten Tablette

Nach der Verschreibung von Vardenafil brauchen die Männer und ihre Partnerinnen laut Eardly nicht lange auf das Ansprechen der Therapie und somit auf ein befriedigendes Sexualleben zu warten. Bereits mit der ersten Tabletteneinnahme setzt die klinische Wirkung bei der Mehrzahl der Patienten zuverlässig ein, wie die RELY-Studie (Reliability – Levitra For Erectile Dysfunction) eindrucksvoll belegt. Die dokumentierte Erfolgsrate bei der Penetration (SEP2) bei der ersten Tabletteneinnahme betrug 74 %. Über den Studienzeitraum von 12 Wochen hielt der Penetrationserfolg mit großer Zuverlässigkeit weiter an (Abb.). CV ♦

Testosteronsubstitution

Androgendefizit auch nach geheiltem Prostatakarzinom ausgleichen?

Für hypogonadale Männer mit ausgeprägter Androgenmangel-Symptomatik ist eine Androgenausgleichstherapie indiziert. Ihr Prostatakarzinomrisiko ist hierdurch nicht erhöht. Trotz dieser Erfahrungen aus zahlreichen Studien waren Männer nach geheiltem Prostatakarzinom – selbst bei Vorliegen massiver Beschwerden – bisher von einer Testosteronsubstitution strikt ausgeschlossen. Diese restriktive Einstellung scheint sich gegenwärtig zu lockern. So ist auch für Männer, die den Prostatakrebs geheilt überstanden haben und in der Folge unter den Beschwerden eines Androgendefizits leiden, eine Behandlung mit geeigneten Testosteronpräparaten von Fall zu Fall nicht grundsätzlich auszuschließen. Jedenfalls einigten sich internationale Experten unter dem Vorsitz von Professor Gerald Mickisch (Bremen) auf einem Satellitensymposium des Unternehmens Jenapharm anlässlich des europäischen Urologenkongresses in Istanbul auf diese noch recht vorsichtige Formulierung.

Prostatakrebs in der Anamnese gilt herkömmlicherweise als absolute Kontraindikation für eine Testosteronsubstitutionstherapie. Allerdings gerät dieses Dogma neuerdings ins Wanken. Denn nach radikaler Prostatektomie (RPE) sind Patienten, deren Prostatakar-

zinom im Frühstadium entdeckt wurde, in vielen Fällen rezidivfrei. Das gilt auch für die zunehmend durchgeführte Strahlentherapie mit vorgeschalteter Gabe von GnRH-Analoga. Aber oft erholt sich nach der Krebstherapie die Gonadenfunktion nur langsam. Die betrof-

fenen Männer leiden über Monate – zum Teil über mehr als ein Jahr – an einer ausgeprägten Androgenmangel-Symptomatik.

„Es gibt keine Beweise dafür, daß die Herstellung eines normalen, eugonadalen Hormonstatus nach geheiltem Prostatakarzinom mit einem Risiko verbunden ist“, betonte Professor Joel Kaufmann, Urologe aus Aurora/Colorado. Er selbst behandelte sieben Patienten nach RPE (Gleason Score 6-7, negative Ränder, nicht nachweisbares PSA), die unter ausgeprägten Androgenmangel-Symptomen ($T < 1 \text{ ng/ml}$) litten.

Mit Testogel® lassen sich Testosteronspiegel im unteren Normbereich konstant einstellen. Diese Darreichungsform bietet zudem die Möglichkeit, die Therapie jederzeit abzubrechen.

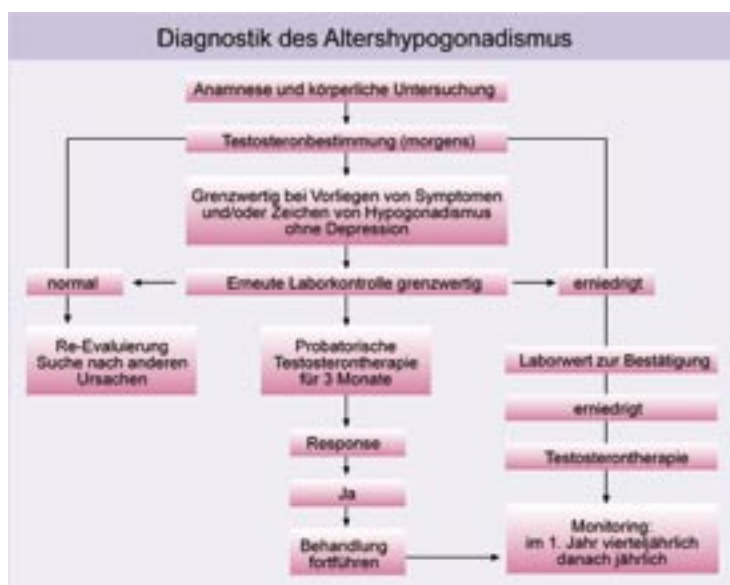
Die Langzeit-Testosteronsubstitution von hypogonadalen Patienten ohne Prostatakarzinom über

42 Monate erbrachte nach Angaben von Prof. Christina Wang Ergebnisse, die in puncto Sicherheit als „beruhigend“ einzustufen sind. Die an der kalifornischen Universität in Los Angeles lehrende Endokrinologin berichtete ferner, daß der PSA-Wert selbst bei Männern mit nachgewiesenen prostaticen intraepithelialen Neoplasien, d. h. jenen mit einem hohem Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms, nicht stärker anstieg als bei den Kontrollen ohne präkanzeröse Läsionen.

Hormone sind indes keine „Lifestyle-Drogen“. Die präventive Gabe von Testosteron oder dessen Verschreibung an eugonadale Männer zur Stärkung der Muskelkraft und Verbesserung der Stimmungslage wurde von den Experten einhellig abgelehnt. Sie waren sich aber einig darüber, daß eine Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern die Symptome des Androgenmangels deutlich bessert. Zudem wird die Knochendichte langfristig erhöht. Für das praktische Vorgehen zur Diagnostik eines Altershypogonadismus (Late-onset-Hypogonadismus) stellte Professor Alvaro Morales, Ontario/Kanada, einen Algorithmus vor (Abb.).

Für hypogonadale Männer ohne ein Karzinom in der Anamnese steht zur Dauertherapie seit kurzem auch Testosteronundecanoat (Nebido®) als intramuskuläre Injektion zur Verfügung. Nach der Einstellungsphase reicht zur dauerhaften Behandlung eine Injektion alle drei Monate aus, um physiologische Hormonspiegel ohne „Höhen und Tiefen“ aufrechtzuerhalten, betonte PD Dr. Friedrich Jockenhövel (Herne).

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden ♦



Chemoprävention des Prostatakarzinoms

Finasterid wirkt protektiv und erleichtert die Detektion

Durch eine Chemoprävention mit Finasterid wird das Risiko eines Prostatakarzinoms (PCa) um fast 25 % gesenkt. Die dabei beobachtete höhere Rate verstärkter aggressiver Karzinome (Gleason Score > 7) im Finasterid-Arm der Placebo-kontrollierten Studie der National Institutes of Health (NIH) ist nach Aussagen ihres Direktors Professor Ian Thompson auf einen Detektionsbias infolge des verringerten Drüsenvolumens zurückzuführen.

Im Prostate Cancer Prevention Trial erhielten 18.882 gesunde Männer im Alter ab 55 Jahren randomisiert entweder Finasterid oder Placebo, um den vermuteten Schutzeffekt des 5-Alpha-Reduktasehemmers auf die Entwicklung eines PCa zu überprüfen. Die auf sieben Jahre angelegte Studie wurde bereits 15 Monate früher abgebrochen, weil das Ergebnis feststand: Unter Finasterid lag die PCa-Rate um 25 % niedriger (18,4 % versus 24,4 %). Als Wermutstropfen fanden sich in der Verumgruppe mehr höher-

gradige Karzinome (6,4 % versus 5,1 %).

Zur Erklärung dieses Effektes wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, die jedoch inzwischen größtenteils entkräftet wurden, wie Thompson bei einem Symposium des Unternehmens MSD während des Europäischen Urologenkongresses in Istanbul darlegte.

- Die Induktionstheorie: Daß Finasterid hochgradige Tumoren induziert, wird durch die Daten nicht gestützt, denn Karzinome mit einem Gleason-Score > 7

wurden nur in denjenigen Biopsien vermehrt diagnostiziert, die aufgrund eines verdächtigen PSA-Wertes veranlaßt worden waren. Bei den Abschlußbiopsien dagegen war der Prozentsatz hochgradiger Tumoren nahezu gleich. Dies „paßt“ nicht zu einer Induktion, da dann aufgrund eines Dosiseffektes im Zeitverlauf eine Steigerung zu erwarten wäre.

- Die „Verschleierungstheorie“: Daß Finasterid via Hormoneffekt das histologische Grading erschwert, wurde durch die Zweitbegutachtung der „high-grade“ Biopsien durch ein vom NIH beauftragtes Expertengremium entkräftet. Mit 33 % lag der Anteil der Strukturen, die aufgrund degenerativer Veränderungen als nicht „graduierbar“ eingestuft wurden, in den Biopsien beider Gruppen gleich hoch.

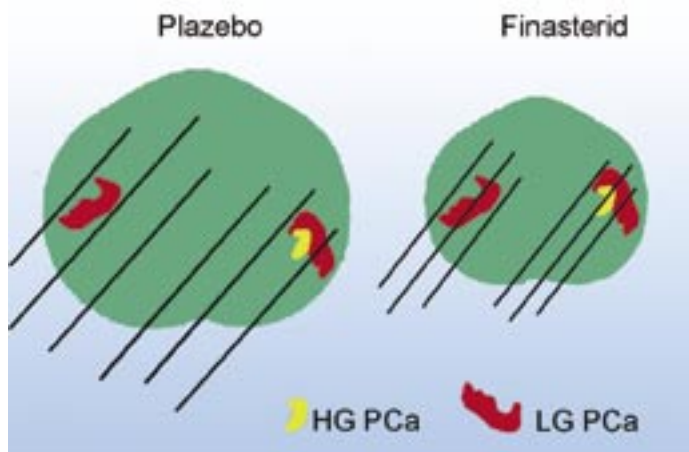
Damit bleibt als plausible Erklärung für die erhöhte Rate an hochgradigen Tumoren nur ein Detektionsbias, der überwiegend auf das unter Finasterid verminderte Volumen der Drüse (25,1 ml versus 34,4 ml) zurückzuführen ist. Bei einer kleineren Prostata

ist nicht nur die Wahrscheinlichkeit größer, daß ein Karzinom überhaupt erkannt wird – auch höhergradige Herde werden bei der Biopsie häufiger „getroffen“. Zusätzlich, so Thompson, scheint der PSA-Wert unter Finasterid als Marker verlässlicher zu sein – speziell bei höhergradigen Karzinomen.

Gestützt wird dies durch die Auswertung der Prostatektomie-Präparate, bei denen im Placebo-Arm häufiger eine Korrektur des bei Biopsie bestimmten Gleason-Scores „nach oben“ (24,5 % versus 30,5 %) und seltener „nach unten“ (19,8 % versus 12,5 %) erfolgte. Anders ausgedrückt, ist die Wahrscheinlichkeit, einen postoperativ gesicherten hochgradigen Tumor in der Biopsie zu finden, unter Finasterid ca. 70 % und unter Placebo ca. 50 %.

„Für kein anderes Organ existiert ein derart klar bewiesener der Allgemeinbevölkerung zugute kommender Nutzen einer Chemoprävention“, kommentierte Thompson die Beweislage für Finasterid (Proscar®), das für diese Indikation allerdings nicht zugelassen ist. Bezogen auf die USA ließe sich durch eine derartige Prävention das lebenslange Risiko für ein PCa von 17,3 % auf 13 % absenken – vier von 100 Männern würde diese Diagnose erspart bleiben. Hochgerechnet auf zehn Jahre würde dies zwischen 250.000 und 350.000 gewonnenen Lebensjahren entsprechen. „It's our chance to make a difference for millions of men“, schloß Thompson (Wir haben jetzt die Möglichkeit, Millionen Männer wirksam behandeln zu können.“).

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden ♦



Detektionsbias: Unter einer Finasterid-Behandlung ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein hochgradiges PCa zu entdecken (I. Thompson, EAU 2005).

Überaktive Blase

Keine Heilung, aber gute Kontrolle der Symptome durch Pharmakotherapie

Symptome einer überaktiven Blase quälen insbesondere einen Großteil der älteren Bevölkerung. Während im mittleren Lebensabschnitt noch mehr Frauen betroffen sind, überwiegen im höheren Alter die Männer (Abb.). Um diesen Patienten mit oder ohne Inkontinenzepisoden wieder ein erträgliches Leben zu ermöglichen, sind Antimuskarinika Mittel der ersten Wahl. Vielbeachtete neue Erkenntnisse hierzu wurden beim Symposium: „Breakthrough News for Overactive Bladder Treatments“ von Yamanouchi Europe anlässlich des XX. Europäischen Urologenkongresses in Istanbul präsentiert.

Trotz häufiger Arztbesuche erhalten nur 27 % der Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase eine Pharmakotherapie. Das ist angesichts einer bei diesen Patienten um 128 % erhöhten Rate an Harnwegsinfekten höchst bedenklich. Vielfach kommt es aber auch zu Therapieabbrüchen aufgrund ungenügender Wirksamkeit und intolerabler Nebenwirkungen. Solche Negativfaktoren limitieren eine anticholinerge Therapie mit neueren Substanzen wie Solifenacin und Tolterodin jedoch kaum noch.

Kopf-an-Kopf-Studie Solifenacin versus Tolterodin

Daß Solifenacin (Vesicur®) bei vergleichbar geringen Nebenwirkungen genauso effektiv und bei einer Reihe von Schlüsselparametern sogar noch effektiver ist als der Marktführer Tolterodin, wurde in der STAR-Studie im direkten Vergleich dokumentiert.

STAR ist eine randomisierte, doppelblinde Kopf-an-Kopf-Studie, an der 1.355 Patienten be-

teiligt waren. Diese wiesen seit mindestens drei Monaten eine Miktionsfrequenz von mehr als acht Toilettengängen pro Tag auf. Jeder Dritte von ihnen war über 65, fast jeder Zehnte sogar über 75 Jahre alt.

Im zwölfwöchigen Prüfzeitraum wurde Solifenacin flexibel zunächst mit 5 mg und nach vier Wochen bei Bedarf mit 10 mg dosiert. Mit Tolterodin ER wurde aufgrund der fehlenden Zulassung die Dosis von 4 mg auch im Bedarfsfall nicht verdoppelt. Um weiterhin blind operieren zu können, wurde dann mit einem Placebo „erhöht“.

Möglichkeit des Auftitrierens von klinischer Relevanz

Im Solifenacin-Arm war nach vier Wochen bei 48 % der Patienten eine Dosissteigerung angezeigt. Auch im Tolterodin-Arm wäre sie in 51 % der Fälle angebracht gewesen.

Ein flexibles Regime mit der Möglichkeit des Auftitrierens sei aus klinischer Sicht relevant, kommentierte Professor Ian Milsom

(Stockholm), da erfahrungsgemäß rund die Hälfte der Patienten langfristig eine anticholinerge Therapie aufgrund einer nicht ausreichenden Wirkung abbricht.

Solifenacin: überlegene Wirkung bei Dranginkontinenz

Das primäre Zielkriterium bei STAR war die Miktionsfrequenz. Diese wurde mit Solifenacin mindestens in dem Maße reduziert wie mit Tolterodin ER (-2,45 vs. -2,24). Auch in puncto Nykturie-Perioden, durch die bei älteren Personen das Sturzrisiko nicht unerheblich erhöht wird, zeigten beide Präparate eine vergleichbar gute Wirkung.

Die Dranginkontinenz – das subjektiv meistbelastende Symptom – wurde im Solifenacin-Arm signifikant stärker reduziert (-1,42 vs. -0,83). Auch der Anteil der Patienten, bei denen die Zahl der Inkontinenzepisoden im gesamten Studienzeitraum auf die Hälfte abfiel, lag in der Solifenacin-Gruppe höher (74,1 % vs. 66,5 %). Pro-

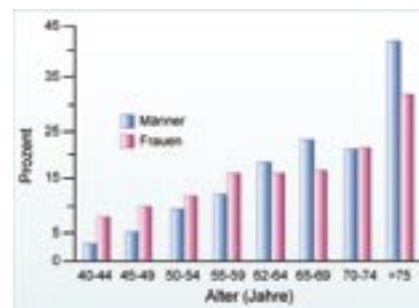


Abb.: Prävalenz der überaktiven Blase in verschiedenen Altersgruppen.

zentual wurden hier auch signifikant mehr Patienten (58,7 % vs. 48,9 %) wieder völlig kontinent – ein subjektiv äußerst wichtiges Kriterium.

Eine überlegene Wirkung von Solifenacin wurde außerdem für die Parameter Miktionsvolumen, die Zahl der täglichen Drangperioden und Inkontinenzepisoden dokumentiert.

Die Daten der STAR-Studie belegen eine überlegene Wirksamkeit von Solifenacin bei wesentlichen Parametern.

Gute Verträglichkeit, kaum Therapieabbrüche

Die Sicherheit der Medikation erwies sich insgesamt als hoch. Nur 5,9 % der Solifenacin- und 7,3 % der Tolterodin-Patienten brachen die Therapie ab. Die Inzidenz von Nebenwirkungen – meist leicht bis mittelstark – lag in beiden Gruppen vergleichbar niedrig. Therapieabbrüche aus diesem Grund waren mit 3,5 bzw. 3,0 % selten. Auch die Abbruchrate wegen nicht ausreichender Wirksamkeit war sehr niedrig: Nur 1,2 % bzw. 2,0 % der Patienten setzten die Behandlung mit dieser Begründung nicht bis zum Ende fort.

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden ♦

Männer mit chronischer Prostatitis leiden oft unter depressiven Verstimmungen

Beim diesjährigen Kongreß der Europäischen Urologischen Gesellschaft (EAU) in Istanbul haben Gießener Urologen und Leipziger Sozialmediziner eine Untersuchung vorgestellt, in der die Prävalenz der Prostatitis und die Häufigkeit psychischer Störungen bei diesen Männern ermittelt wurden. Dabei zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen chronischer Prostatitis und dem Auftreten von depressiven Störungen.

Die chronische Prostatitis ist eine der häufigsten urologischen Diagnosen bei Männern unter 50 Jahren. Das NIH-Chronic-Prostatitis-Collaborative-Research-Network hat 1999 einen Chronic-Prostatitis-Symptome-Index (NIH-CPSI) erarbeitet, mit dem die Prävalenz der chronischen Prostatitis sicher ermittelt werden kann.

Der Urologe Dr. med. Henning Schneider von der Universität Gießen und Sozialmediziner von der Universität Leipzig haben 1.000 repräsentative Männer ausgewählt und bei ihnen den NIH-CPSI bestimmt, um die exakte Prävalenz der Prostatitis für eine deutsche Population zu ermitteln. Von den 946 auswertbaren Männern hatten 96,8 % (n=916) einen NIH-CPSI-Gesamtscore von < 8. Ein Gesamtscore von kleiner 8 wird als „gesund“ definiert.

Bei 3,2 Prozent (n=30) lag der Gesamtscore bei 8 oder höher. Die ermittelte Prävalenz der Prostatitis von 3,2 lag damit deutlich niedriger als bei anderen epidemiologischen Untersuchungen (USA: 4 Prozent; asiatische Länder: 11 Prozent). Bei diesen früheren Studien wurde allerdings eine selektierte Population be-

rücksichtigt, das heißt, nur Männer, die wegen Beschwerden einen Arzt aufgesucht hatten.

Es wurde außerdem beobachtet, daß in Nordamerika und Asien das Durchschnittsalter der Männer mit einer Prostatitis höher lag als in der deutschen Population. Im Gegensatz zu den USA haben in Deutschland das Einkommen des Mannes, sein Beschäftigungsstatus und seine Schulbildung keinen Einfluß auf die Prostatitis-Häufigkeit. In den USA ist diese Erkrankung mit einem niedrigeren Einkommen und einer geringeren Schulbildung assoziiert.

In der deutschen Untersuchung wurde auch der Frage nachgegangen, ob es einen Zusammenhang zwischen Prostata- und psychischen Beschwerden gibt, denn es gab aus klinischen Studien Hinweise darauf, daß viele Männer mit Prostatitis unter leichten depressiven Verstimmungen leiden.

Die Auswertung der psychiatrischen Inventarien zeigte ganz deutlich, daß die Männer mit einer chronischen Prostatitis einen signifikant höheren BDI-Score (Beck-Depression-Inventory) aufwiesen (30,2) als die gesun-

den Männer (14,6). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Der enge Zusammenhang zwischen Prostatitis und Depression konnte auch mit Hilfe des PHQ-Scores (Patient Health Questionnaire – Depression) nachgewiesen werden. Der PHQ-Depression-Score betrug bei den Männern der Prostatitis-Gruppe 7,9 und bei den gesunden Männern 2,7. Dieser Unterschied ist ebenfalls signifikant ($p < 0,001$).

Interessant ist auch, daß etwa 23 Prozent der Männer mit Prostatitis unter Panikstö-

rungen litten (PHQ-Panik-Score). In der Kontrollgruppe lag die Prävalenz von Panikstörungen nur bei 3 Prozent. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Nach Ansicht der Gießener und Leipziger Wissenschaftler können weitere Untersuchungen an größeren Populationen vielleicht Auskunft darüber geben, ob es auch einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer psychischen Erkrankung und dem Therapiemanagement der chronischen Prostatitis gibt.

E.Sch. ♦

„Manche Zellen sind gleicher als andere!“

Mit diesem leicht abgewandelten Zitat aus George Orwells „Animal Farm“ begann Professor Dr. Jack A. Schalken von der Universität Nijmegen, Niederlande, seinen State-of-the-Art-Vortrag über neue Therapieansätze bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms beim EAU-Meeting in Istanbul. Danach stellte er einige Zellsysteme vor, die als mögliche Kandidaten für eine molekulare Therapie des Prostatakarzinoms in Frage kommen. Auf der Suche nach der „Achillesferse“ der Tumorzellen scheinen die so genannten „new small molecules“ eine wichtige Rolle zu spielen.

Trotz großer Anstrengungen in den letzten Jahren stellt die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms noch immer eine Herausforderung dar. Denn bei den meisten verfügbaren Hormontherapien, die mit den Androgenrezeptoren interagieren, handelt es sich lediglich um eine palliative Behandlungsmaßnahme.

Die Europäische Union hat nun drei Studienprogramme ins Leben gerufen, mit denen die individualisierte Behand-

lung der Prostata Tumoren gefördert werden soll: PRIMA (Prostate Cancer Integral Management Approach), P-Mark (Prostate Cancer Markers) und GIANT (Gene Therapy).

Für einen molekularen Angriff auf maligne entartete Prostatazellen eignen sich unter anderem die

- spezifischen Androgenrezeptormodulatoren (SARM),
- Inhibitoren der Tyrosinkinase-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR/HER2/trkA/ETR),
- Inaktivierung der Telomerase,



- Hemmung des invasiven Tumorstwachstums (Metastasen-Inhibitoren),
- Beeinflussung der Prostatakarzinom-spezifischen Genexpression (Gentherapie).

Eine vielversprechende Möglichkeit des molekularen Angriffs besteht in der Beeinflussung des Neurotrophin-trk-Metabolismus oder des Endothelinrezeptors. Denn die Tumorzellen benutzen – im Gegensatz zu den anderen Prostatazellen – diesen autokrinen Metabolismus, so daß ein gezieltes Eingreifen in die tumorspezifischen Stoffwechselvorgänge ein Target für eine moderne Tumorthherapie sein könnte.

In den letzten Jahren ist es gelungen, die Stammzellen und den Weg zu den Zellen der soliden Tumoren zu identifizieren. Dabei fiel auf, daß es eine Reihe von phänotypischen Ähnlichkeiten zwischen den normalen Prostatazellen und den maligne entarteten Zellen gibt. Dies erschwert den gezielten molekularen Angriff auf die Tumorzellen.

Die Hauptaufgabe der zukünftigen Forschung sieht der niederländische Urologe daher in der Entwicklung von gezielten Therapieansätzen, die an den Punkten angreifen, an denen sich die Tumor- und die gesunden Zellen unterscheiden. Hier gelte es, die Zellen zu identifizieren, die für einen Angriff in Frage kommen. Denn in der Stammzellentwicklung gebe es Zellen, die sich phänotypisch gleichen und andere, die „gleicher sind als die anderen Zellen“.

Im Gegensatz zu der Antikörpertherapie und der Behandlung mit großen Molekülen, die mit einer Reihe von Nachteilen behaftet sind, eignen sich nach Einschätzung des experimen-

tellen Urologen der Universität Nijmegen vor allem niedrig molekulare Komponenten („new small molecules“) mit einem Molekulargewicht von we-

niger als 400 Dalton für diesen neuen Therapieansatz, mit dem es gelingen könnte, ganz gezielt die Achillesferse der Krebszellen zu treffen. *E.Sch. ♦*

Operative Spermatozoengewinnung (TESE) – Die infertilen Paare müssen Chancen und auch Risiken kennen

Bevor eine testikuläre Spermatozoenextraktion (Testicular Sperm Extraction – TESE) in Betracht gezogen wird, sollten die Paare mit bisher unerfülltem Kinderwunsch in einem intensiven Arztgespräch darüber informiert werden, welche Chancen diese neue Methode der assistierten Reproduktion bietet, aber auch darüber, welche möglichen Gefahren bekannt sind, die dem erwarteten Kind drohen. Dieser Interessenskonflikt zwischen den Wünschen der Eltern und den Interessen des Kindes muß im Mittelpunkt des genetischen Beratungsgesprächs stehen, forderte Professor Dr. Wolfgang Weidner von der Klinik für Urologie der Universität Gießen bei dem Fortbildungskursus „The infertile couple – urological aspects“ der European School of Urology (ESU) in Istanbul 2005.

Eine ungewollte Kinderlosigkeit muß heute nicht mehr als ein unausweichliches Schicksal hingenommen werden, nachdem die modernen Methoden der Reproduktionsmedizin nun auch zur Behandlung der männlichen Sterilität angewendet werden. Ursachen für das Ausbleiben der Nachkommenschaft findet man bei beiden Geschlechtern. Bei etwa 25 bis 40 Prozent der ungewollt kinderlosen Paare liegt ein andrologischer Sterilitätsfaktor vor.

Bei der Diagnostik der Fertilitätsstörungen sind die Bestimmung des Hodenvolumens, die Hodensonographie und die Bestimmung des Follikel-stimu-

lierenden Hormons (FSH) obligat. Fakultativ können auch die computergesteuerte Spermienanalyse (CASA), die Bestimmung von Spermienantikörpern und standardisierte Penetrationstests durchgeführt werden. Bei den meisten Männern mit einer Fertilitätsstörung liegt nach den Erfahrungen des Gießener Urologen eine idiopathische Oligoasthenoteratozoospermie (OAT) vor.

Zufriedenstellende Erfolgsrate von TESE bei nicht-obstruktiver Azoospermie

Eine besondere Herausforderung für den Andrologen stellt



die nichtobstruktive Azoospermie dar. Als einzige Behandlungsmöglichkeit bietet sich hier die intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion (ICSI) in Kombination mit der operativen Spermatozoengewinnung an. Bei etwa der Hälfte der Paare, bei denen der Mann unter einer testikulären Azoospermie leidet, kann die testikuläre Spermatozoenextraktion (TESE) in Verbindung mit einer ICSI durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, daß es bei einer mehrfach durchgeführten TESE zu Hämatomen und lokalen Entzündungen sowie zu einer Beeinträchtigung des Blutflusses im Hoden kommen kann.

Der Gießener Urologe berichtete über die Erfahrung mit insgesamt 616 testikulären Spermatozoenextraktionen. In 60,5 % konnten ausreichend Spermatozoen für eine ICSI gewonnen werden. Die durchschnittliche Fertilitätsrate lag bei 52,5 %. In etwa einem Drittel der Fälle (29,5 %) kam es zu einer Schwangerschaft. Dabei spielte weder das Alter der Partner, die Ätiologie der Fertilität, das Hodenvolumen, die Serum-FSH-Spiegel noch die viel diskutierte Frage eine Rolle, ob die Spermatozoen aus frischen oder kryokonservierten Hodengewebsproben entnommen worden waren. *E.Sch. ♦*

Komplexiertes PSA

Eigentlicher, unabhängiger Prädiktor für Prostatakrebs

Mit dem Prostata-spezifischen Antigen (PSA) verfügen die Urologen über einen wegen seiner Organspezifität in der gesamten Onkologie einzigartigen Tumormarker. Wenn dennoch Kritik am PSA-Test geübt wird, liegt das im wesentlichen daran, daß herkömmliche PSA-Werte als Prädiktor einer vorliegenden Krebserkrankung relativ ungenau sind – insbesondere im Bereich des Entscheidungspunktes (Cut-off). Dies führt zwangsläufig zu unnötig vielen Biopsien, verbunden mit einer vielfach vermeidbaren psychischen Belastung der Patienten. Daß mit dem komplexierten PSA (cPSA) – neben einer vermehrten Erkennung von Patienten mit starkem Prostatakarzinom-Verdacht – falsch positive Befunde vermieden werden können, zeigen eine Reihe von Untersuchungen, in denen das cPSA eine dem herkömmlicherweise gemessenen Gesamt-PSA (tPSA) überlegene diagnostische Qualität unter Beweis gestellt hat und ganz aktuell eine Publikation in der renommierten Fachzeitschrift „Clinical Chemistry“ [1].

Wie gelangt PSA ins Blut?

Das Prostata-spezifische Antigen ist eine Serin-Protease. Es bewirkt die Spaltung der Seminogeline I und II im Seminalkoagulum und wird hierzu vom Prostataepithel ausschließlich ins Prostatasekret abgegeben. Im Seminalplasma ist PSA dem Angriff verschiedener anderer Proteasen ausgesetzt, die es durch Lösung intramolekularer Peptidbindungen teilweise inaktivieren.

Ein Übertreten von PSA ins Blut wird durch zahlreiche feste Verbindungen (tight junctions) der Prostataepithelzellen untereinander wirksam verhindert. Doch bei Erkrankungen der Prostata ist die Dichtigkeit des Epithels herabgesetzt, so daß dann

PSA in nennenswerter Menge ins Blut gelangt. Im Falle einer malignen Erkrankung verliert sich zudem die strikte Polarität der kanzerösen Epithelzellen, so daß sie ihre Sekretvakuolen auch direkt ins subepitheliale Bindegewebe entleeren.

Bedeutung des Verhältnisses von komplexiertem zu freiem PSA im Serum

Um im Blutserum einer unkontrollierten Proteolyse vorzubeugen, werden Enzyme wie das PSA in ihrer enzymatischen Aktivität gehindert. Bei benignen Erkrankungen geschieht dies – analog den Vorgängen im Seminalplasma – zu einem hohen Anteil durch Lösung intramolekularer Peptidbindungen. Diese PSA-Derivate

bilden im wesentlichen die Fraktion des freien PSA (fPSA). Verbleibendes, zunächst enzymatisch aktives PSA wird von hochkonzentrierten Inhibitoren – insbesondere von alpha-1-Antichymotrypsin – durch Komplexbildung inaktiviert. Diese Fraktion ist im wesentlichen das komplexierte PSA (cPSA), welches bei malignen Prozessen aufgrund der Veränderung der Epithelzellen (s. o.) in besonders hohen Anteilen vorkommt. Das fPSA und das cPSA lassen sich getrennt bestimmen, und die Summe ihrer Meßwerte deckt sich annähernd mit tPSA.

Für die Zuverlässigkeit des PSA als Tumormarker bei der Prostatakrebsfrüherkennung ist entscheidend, daß das cPSA der eigentliche, unabhängige Prä-

diktor für Prostatakrebs ist. Das heißt, je nachdem wie groß der Anteil des cPSA am tPSA ist, läßt sich auf eine eher maligne (Anteil des cPSA am tPSA ist hoch) oder eher benigne (Anteil des fPSA am tPSA ist hoch) Erkrankung der Prostata schließen.

Augenscheinlich wird das an den Untersuchungsbefunden von Männern mit einem tPSA-Spiegel von 4 bis 10 ng/ml und einem fPSA-Anteil von über 25 %. Für diese lag die Wahrscheinlichkeit, daß eine maligne Erkrankung vorlag, bei lediglich 8 % und das Risiko, mit der weiteren Abklärung hinzuwarten, wäre als vertretbar gering einzustufen gewesen. Hauptergebnis dieser Studie war jedoch, daß bei einem Cut-off kleiner 25 % fPSA mindestens 95 % der Prostatakarzinome entdeckt werden und sich zugleich 20 % unnötiger Biopsien vermeiden lassen [2].

Bessere Vorselektion mit cPSA, starke Aussagekraft des cPSA/tPSA-Verhältnisses

Daß ein Cut-off von 25 % fPSA respektive von 75 % cPSA sinnvoll gewählt ist, um mit hoher Sensitivität Prostatakarzinome aufzuspüren, bestätigen Untersuchungen von Prof. W. Herrmann, Prof. M. Stöckle und Mitarbeitern am Institut für klinische Chemie und der urologischen Abteilung der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar [3]. In dieser Arbeit wird anhand der Daten von 4.479 Männern gezeigt, daß das Verhältnis cPSA/tPSA bei erhöhten cPSA und tPSA-Werten ab dem Cut-off von 0,75 sprunghaft weiter ansteigt.

Zudem wird in dieser Arbeit gezeigt, daß Prostatakarzinom-verdächtige Patienten

(cPSA/tPSA größer 0,75) sicherer entdeckt werden, wenn die Vorauswahl mit cPSA und nicht mit tPSA erfolgt. Denn wird zunächst tPSA und nur im Bedarfsfall cPSA als zweiter Marker bestimmt, wird für Männer mit einem sehr geringen fPSA-Anteil – und daraus resultierendem tPSA unterhalb des Cut-offs für tPSA – „Entwarnung“ gegeben, obwohl ihr cPSA-Wert über dem cPSA-Cut-off und insbesondere ihr cPSA/tPSA-Quotient unter Umständen sogar deutlich oberhalb von 0,75 liegt.

Diente hingegen das Überschreiten des cPSA-Cut-offs als Grundlage für die Vorselektionierung, waren unter den „Verdächtigen“ 11 % mehr Männer, bei denen aufgrund eines cPSA/tPSA größer 0,75 sogar ein dringend abzuklärender Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand.

In ihrem Resümee bescheinigen Herrmann et al. dem cPSA eine dem tPSA deutlich überlegene diagnostische Aussagekraft, d. h. es werden mit dem cPSA vermehrt Patienten selektioniert, bei denen das PSA im Blut möglicherweise auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zurückzuführen ist.

Analyse diskordanter Werte aus cPSA- und tPSA-Bestimmungen: cPSA deutlich überlegen

Um sich einen Überblick über die diagnostische Güte von Meßergebnissen von tPSA oder cPSA zu verschaffen, werden in klinischen Prüfungen geeignete Analysen durchgeführt. Dabei ist der Bereich um den Entscheidungspunkt (Cut-off) von besonderem

Interesse. Als diesbezüglich besonders geeignet stellt sich die jetzt in „Clinical Chemistry“ publizierte „Prüfmethode“ DAC (Diskordanz-Analysen-Charakteristik) heraus [1]. Eine entsprechende Software wurde von ACOMED statistik (Leipzig) in Zusammenarbeit mit der Bayer Vital GmbH und der Klinik für Urologie an der Charité (Humboldt-Universität Berlin) entwickelt. Die Zweckmäßigkeit dieser Methode wurde anhand vorhandenen Datenmaterials [4] nachgewiesen. Werden Wertepaare von cPSA und tPSA in Form eines Streudiagramms cPSA versus tPSA dargestellt, ist leicht ablesbar, bei wieviel Patienten die Tests zu unterschiedlichen, also diskordanten Ergebnissen geführt haben (Abb.). Der Vergleich wurde für alle Cut-off-Paare durchgeführt, bei denen beide Tests die gleiche Sensitivität aufwiesen.

Die mittels DAC durchgeführte Prüfung der diagnostischen Güte der beiden Vergleichstests cPSA und tPSA ergab systematische Unterschiede zwischen cPSA und tPSA und bestätigte die Überlegungen von Herrmann et al.: Das cPSA liefert in der klinischen Praxis deutlich weniger falsch positive Befunde als das tPSA, bzw. das cPSA zeigt eine überlegene Erkennung von Patienten mit hoch einzuschätzendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Diese Patienten würden anhand ihres tPSA-Wertes übersehen bzw. unterbewertet. Gerade am Cut-off ergibt sich eine deutliche Überlegenheit des cPSA gegenüber dem tPSA und das cPSA zeigt sich besser geeignet als First-line-Test bei der effizienten Früherkennung von Prostatakarzinomen.

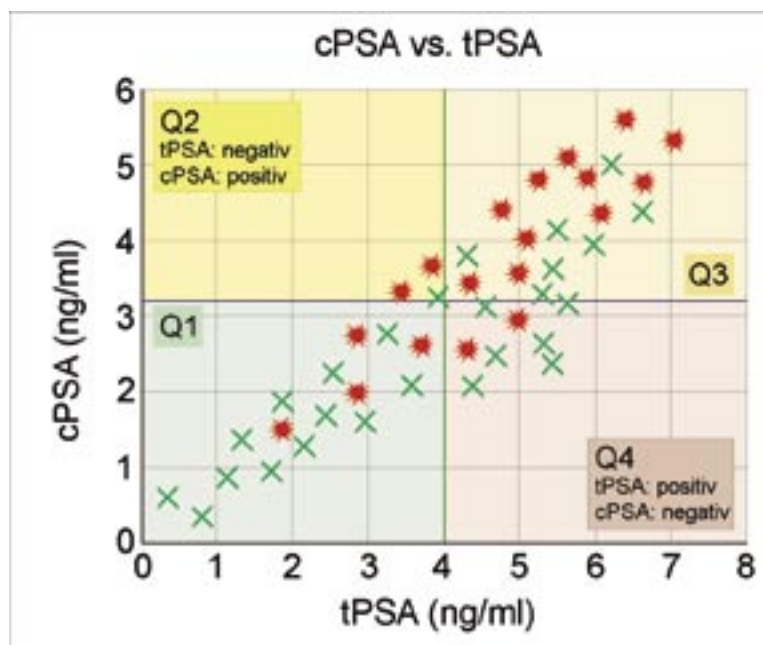


Abb.: Prinzip der Diskordanz-Analysen-Charakteristik: Von jedem Patienten werden die Ergebnisse eines cPSA- und tPSA-Tests sowie der Befund einer Prostatabiopsie benötigt.

✕ Patienten ohne Prostatakarzinom
● Patienten mit Prostatakarzinom

Bei einem Cut-off für cPSA von 3,2 ng/ml (blaue Linie) und einem Cut-off von 4,0 ng/ml für tPSA (grüne Linie) ist die Sensitivität beider Tests etwa gleich. Durch die beiden Cut-offs wird das Diagramm in vier Quadranten Q1-Q4 unterteilt. Q1 enthält die Werte, für die beide Tests ein negatives Ergebnis geliefert haben. Q3 enthält die Werte, für die beide Tests ein positives Ergebnis geliefert haben. Q2 enthält die Werte, für die der cPSA-Test ein positives und der tPSA-Test ein negatives Ergebnis geliefert hat (Diskordanz). Q4 enthält die Werte, für die der cPSA-Test ein negatives und der tPSA-Test ein positives Ergebnis geliefert hat (Diskordanz).

Mit dieser Methode wurden in der Arbeit Keller T, et al. (2005) die Daten von 700 Patienten aus Lein M, et al. (2003) analysiert. Hierbei enthielt Q4 im Vergleich zu Q2 signifikant mehr Werte von Patienten ohne Prostatakarzinom. Dies bedeutet, daß der tPSA-Test deutlich mehr falsch positive Resultate geliefert hat. Für den cPSA-Test ergibt sich daraus ein überlegener positiv prädiktiver Wert. Andererseits ergibt sich rechnerisch für Q2 eine Tumorstärke, die etwa doppelt so hoch ist wie für Q4. Diese Q2-Patienten mit erhöhtem Prostatakarzinom-Verdacht wären mit dem tPSA-Test übersehen worden.

Literatur:

- [1] Keller T, Butz H, Lein M, et al. 2005. Discordance analysis characteristics as a new method to compare the diagnostic accuracy of tests: example of complexed versus total prostate-specific antigen. Clin Chem 51:532-539.
- [2] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. 1998. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 279: 1542-1547.
- [3] Herrmann W, Stöckle M, Sand-Hill M, et al. 2004. The measurement of complexed prostate-specific antigen has a better performance than total prostate-specific antigen. Clin Chem Lab Med 42:1051-1057.
- [4] Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A, et al. 2003. A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. J Urol 170:1175-1179. jfs ♦

Aktion Wunschkind

Hoher Informationsbedarf bei ungewollt Kinderlosen

Die bundesweite Aktion Wunschkind, mit der Informationen über die Therapiemöglichkeiten bei ungewollter Kinderlosigkeit an „den Mann“ gebracht wurden, weist eine stolze Bilanz auf: 855 Beratungs-, 447 Telefon- und 204 E-Mail-Sprechstunden. Außerdem wurden 28 Informationsveranstaltungen und an 31 IVF-Zentren ein „Tag der offenen Tür“ abgehalten. Wie Dr. Ute Czeromin (Gelsenkirchen) bei einer Pressekonferenz „Moderne Behandlungsmethoden erhöhen die Geburtenrate“ des Unternehmens Serono in München berichtete, haben sich an der Aktion 96 IVF-Zentren und fast 1.600 Praxen beteiligt. Auf der von der Selbsthilfegruppe Wunschkind e.V., der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, dem Berufsverband Reproduktionsmedizinischer Zentren und Serono getragenen Homepage zur Informationskampagne wurden 11.000 Besucher gezählt.

Durch die neue Regelung der Kostenübernahme ist die Zahl der Behandlungszyklen zurückgegangen. Die Paare lassen sich mehr Zeit bei der Entscheidung für eine Behandlung, und verlängern die Pausen zwischen den Therapiezyklen.

„Wir wollen, daß die Patienten verstehen, was wir tun“, erklärte die Gynäkologin. Deshalb beraten wir in Gelsenkirchen laiengerecht und ergebnisoffen. Bei risikofreudigen Paaren, die unbedingt die Maximalzahl von Embryonen zurückgesetzt haben möchten, „ist allerdings Schluß mit der non-direktiven Beratung“. Die unwesentlich höheren Erfolgsraten werden mit einem deutlich erhöhten Mehrlingsrisiko erkauft – für verantwortungsvolle Ärzte inakzeptabel. Am liebsten würde Frau Czeromin diese Paare in die Neonatologie schicken, damit sie hautnah mit den Problemen von Mehrlingen und Frühgeburtlichkeit konfrontiert werden. *Le ♦*

Notfälle und Mondzyklus: Der „Tanssylvanien-Effekt“

Bei Vollmond werden mehr Notfälle in die urologischen Kliniken eingewiesen als zu allen übrigen Zeiten des Monats. Zumindest in Liverpool.

Dem Gravitationsfeld des Vollmondes wurden schon die verschiedensten Effekte zugeschrieben, angefangen von einer höheren Mord- und Selbstmordrate, versehentlichen Vergiftungen, Aggression und psychiatrischen Exazerbationen. Zwei Urologen aus Liverpool wollen nun festgestellt haben, daß die Gravitation auch in der urologischen Ambulanz „Wellen schlägt“: Ausgehend von den Daten der Royal Li-



verpool University Hospital Centralized Emergency Database wurden alle 1880 Notfälle, die innerhalb eines Jahres behandelt werden

mußten, auf den „Mondkalender“ bezogen und Frequenzen berechnet. Normal war ein täglicher „Durchsatz“ von 5,15 Patienten. Maxima wurden in der Mitte des Sommers und an Neujahr verzeichnet.

Auf die Mondzyklen berechnet lag das Maximum bei Vollmond (5,42 Patienten), der Neumond wiederum schien einen beruhigenden Effekt auf das Urogenitalsystem auszuüben (4,64 Patienten). *Le ♦*

Spermaspende post mortem

Verbot weitgehend unbekannt

Ohne das Einverständnis eines Toten können dessen Angehörige quasi alle seine Körperorgane spenden. Nur für die Entnahme von Samenzellen bedarf es in England der hinterlegten schriftlichen Zustimmung des Toten.

Mit den modernen Methoden der Reproduktionsmedizin hat sich hiermit ein Problem aufgetan. Verstirbt der Mann plötzlich – etwa durch einen Verkehrsunfall –, bevor die Familienplanung „geklappt“ hat, könnte der Kinderwunsch auch nach seinem Tod erfüllt werden. Daß das nur mit vorheriger Zustimmung möglich ist, regelt in England ein Gesetz. Dies ist bei jungen Menschen allerdings weitestgehend unbekannt. Wie eine Befragung von 25 jungen Paaren ergab wußte nur einer der Männer darüber Bescheid. Rund die Hälfte der Befragten meinten allerdings, eine Samengewinnung post mortem sei als ethisch unbedenklich einzustufen.

Das Fazit der befragenden Ärzte, die im Auftrag der Regierung das „Terrain sondierten“: Zumindest Menschen, die sich einer erhöhten Lebensgefahr aussetzen – wie etwa Soldaten –, sollten über eine testamentarische Verfügung aufgeklärt werden. Nicht nur hinsichtlich ihres Hab und Gutes, sondern bei Kinderwunsch auch bezüglich einer post-mortem-Samengewinnung. *Le ♦*

„Schlechtes“ Sperma bei hohem Homocystein

Vitamine bessern Samenqualität

Ein hoher Homocystein-Spiegel gilt als Risikofaktor für Atherosklerose. Hierdurch scheint aber auch der testikuläre Blutfluß vermindert zu sein. Das wirkt sich negativ auf die Qualität und Menge der Spermatozoa aus.

Urologen in Innsbruck haben deshalb 40 Männer mit idiopathischer Sterilität und einem erhöhten Homocysteinspiegel mit einer Vitaminkombination (Folsäure 300 µg, Pyridoxin 3 mg, Cyanocobalamin 3 µg täglich) behandelt.

Der basal erhöhte Homocysteinspiegel sank unter der Therapie von 13,5 µmol/l auf 9,66 µmol/l. Die Samendichte stieg von anfänglich 44 Mio/ml auf 55 Mio/ml und die Motilität von 19 % auf 27,6 %. Bei 18 Männern mit einer prätherapeutischen Samendichte von unter 20 Mio/ml (im Mittel 9,4 Mio/ml) wurden sowohl die Dichte als auch die Motilität noch deutlicher gesteigert (Dichte: 24 Mio/ml). Die progressive Motilität kletterte von 19 % auf 31,5 %.



Damit kommt Homocystein als neuer Marker für einen reduzierten testikulären Blutfluß möglicherweise eine prognostische Bedeutung zu. Mit Homocystein-senkenden Vitaminen kann

in diesen Fällen wohl eine qualitative und quantitative Verbesserung der Subfertilität erzielt werden – auch bei schwergradig eingeschränkter Samenqualität. *Le ♦*

Leukozytospemie

Schwellenwert zu hoch angesetzt



Die von der WHO mit 1 Mio. Leukozyten pro ml definierte Grenze für Leukozytospemie ist wahrscheinlich zu hoch angesetzt. Bereits unterhalb dieses Schwellenwertes leidet die Sperma-Qualität erheblich, was bei Kinderwunsch-Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit praktische Konsequenzen hat.

Wie Professor Ralf Henkel (Jena) und seine Kollegen aus Gießen berichten, bewirken in erster Linie die von den Leukozyten produzierten reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) Schäden an den Spermatozoa. Deren Motilität im Ejakulat – und noch ausgeprägter nach Aufbereitung im Swim up – wird bereits bei Werten unter 1 Mio. Leukozyten pro Milliliter erheblich reduziert.

Zwar produzieren die Spermatozoen selbst auch ROS, doch die Leukozyten „schaffen“ 1000fach größere Mengen. Die entstehenden Schäden beeinträchtigen Motilität und Penetrationsfähigkeit der Samenzellen; sie werden auch in Zusammenhang gebracht mit einer erhöhten Rate an DNA-Fragmentierungen – eine Ursache für Fertilisationsversagen im Rahmen der assistierten Reproduktion. Solche DNA-Schädigungen treten bei Rauchern vermehrt auf und können insbesondere bei männlichen Nachkommen zu schwerwiegenden frühkindlichen Erkrankungen wie Krebs führen.

Wie die Andrologen in ihrer Arbeit bei 67 Patienten der Kinderwunsch-Sprechstunde nachgewiesen haben, wirken sich Leukozyten im Seminalplasma bereits bei Zahlen, die um eine Zehnerpotenz unter der WHO-Grenze liegen, negativ aus. Praktisch rät Henkel bei eingeschränkter Samenqualität und erhöhten Leukozytenzahlen zur Abklärung einer möglichen Infektion mit einer anschließender antiphlogistischen und antibiotischen Therapie sowie im Falle einer assistierten Reproduktion zur schonenden Aufbereitung der Spermien eventuell mit Antioxidantien-Schutz.

Probleme bestehen vor allem bei der Aufarbeitung des Ejakulates: Das Seminalplasma enthält verschiedene Scavenger-Substanzen, die den oxidativen Streß „abpuffern“. Dieser Schutz geht beim Swim-up verloren. Das „Schadenspotential“ erhöht sich durch den direkten Kontakt der Spermatozoen mit den Leukozyten. Deshalb sollten bei der Sperma-Aufbereitung zuerst die Leukozyten und dann das Seminalplasma entfernt werden. Zusätzlich können Antioxidantien eingesetzt werden. *Le ♦*



Ausschnitt eines Gemäldes von Jusepe de Ribera (1631): „La mujer barbuda“ (Die bärtige Frau). Hierbei handelt es sich möglicherweise um eine Fehlbenennung. Wahrscheinlicher ist die Darstellung eines Mannes mit extrem ausgeprägter Involutionsgynäkomastie und voll entwickelter Stillfähigkeit.

Gynäkomastie

Vieldeutiger klinischer Befund

Als polyätiologisches Symptom tritt eine Gynäkomastie sowohl physiologischerweise als auch als Folge ursächlicher pathologischer Faktoren auf. Überwiegend handelt es sich um ein vorübergehendes, d. h. reversibles Wachstum der Brustdrüsenanlage. Andererseits bedarf eine manifeste Gynäkomastie der diagnostischen Abklärung, da ihr eine schwerwiegende Grunderkrankung zugrunde liegen kann.

Entscheiden Sie! Richtig oder falsch?

? Bei der Gynäkomastie werden altersbiologisch abgrenzbare physiologische Formen und pathologische Formen unterschieden.

- A) Eine Pubertätsgynäkomastie bildet sich stets spontan zurück.
- B) Bei über 50 % der Klinefelter-Patienten entwickelt sich in der Pubertät eine hochgradig ausgeprägte Gynäkomastie.
- C) Beim Reifenstein-Syndrom kommt es aufgrund einer familiär-erblichen Androgenresistenz zur Ausbildung einer Gynäkomastie.
- D) Bei älteren Männern ist eine geringgradige Entwicklung des Drüsenkörpers als physiologische Gynäkomastie zu deuten.

? Die Brustdrüsenanlage bei Männern ist die gleiche wie bei Frauen und lässt sich jederzeit zur Entwicklung einer Gynäkomastie stimulieren.

- A) Die hauptsächliche Rolle bei der Entwicklung des Brustdrüsenkörpers kommt dem Prolaktin zu.
- B) Die Brustdrüse des Mannes ist grundsätzlich nicht zur Milchbildung befähigt.
- C) Der Entwicklung einer Gynäkomastie geht immer eine Verschiebung des Androgen-Östrogen-Verhältnisses voraus.
- D) Die Entwicklung des Brustdrüsenkörpers wird beim Mann durch die klare Dominanz der Androgene gegenüber den Östrogenen unterdrückt.

? Bei der diagnostischen Abklärung einer Gynäkomastie müssen eine Reihe von Organsystemen einbezogen werden.

- A) Bei einer Niereninsuffizienz kann sich eine Gynäkomastie auch ohne Verschiebung des Androgen-Östrogen-Gleichgewichts entwickeln.
- B) Tumoren der Hoden und der Nebennieren sind in der Differentialdiagnose bei Patienten mit Gynäkomastie zu berücksichtigen.
- C) Eine Gynäkomastie kann sich im Verlauf einer Leberzirrhose entwickeln.
- D) Bei einer einseitigen Brustentwicklung kommt als Ursache praktisch nur ein Mammatumor in Frage.



Alles richtig beantwortet?

Lösungen mit Erläuterungen finden Sie unter:

www.andrologen.info/gynaekomastie.htm

Testosteron reguliert Kalium-Kanäle in den glatten Muskelzellen der Corpora cavernosa

Testosteron verbessert die erektile Funktion durch eine erhöhte Blutzufuhr in die korporalen Sinusoide. Diese bereits bekannte Tatsache hat neueren Untersuchungen zufolge ihre Ursache in einer Testosteron-induzierten Aktivierung von Kalium-Kanälen in der Plasmamembran der glatten Muskelzellen des Schwellkörpergewebes. Hierin wird ein Mechanismus gesehen, über den der Tonus im Corpus cavernosum reguliert wird.

Lee SW, et al. 2005. Eur Urol Suppl 4:8 abstract 24.

Mittels Patch-Clamp-Technik wurden an kurzzeitig kultivierten glatten Muskelzellen aus menschlichen Corpora cavernosa die Kaliumströme gemessen. Diese erhöhten sich bei Zugabe von Testosteron auf mehr als das Vierfache. Zugleich stieg der cGMP-Spiegel, nicht aber der cAMP-Spiegel in den glatten Muskelzellen in konzentrationsabhängiger Weise an. ♦



Geht Fahrradfahren an die Potenz?

Urologen sollten sich der Tatsache bewußt sein, daß exzessives Fahrradfahren durchaus die Ursache urologischer und andrologischer Störungen sein kann. Im Zusammenhang mit Fahrradfahren tritt nach einem Gefühl der Taubheit im Genitalbereich eine erektile Dysfunktion mit 13 bis 24 % am zweithäufigsten auf.

Leibovitch I, Mor Y. 2005. Eur Urol 47:477-487.

Eine MEDLINE-Literatursuche nach Zusammenhängen zwischen Fahrradfahren und Störungen im Urogenitalbereich erbrachte 62 relevante Artikel. ♦



Bei Patienten mit BPH-bedingten LUTS besteht oft auch eine ED

Bei einem Großteil der Patienten, die wegen Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) einen niedergelassenen Urologen aufsuchen, liegt zugleich eine Störung der erektilen Funktion vor. Doch viele Betroffene scheuen sich auch während der Konsultation ihr Problem von sich aus anzusprechen. Insofern obliegt es dem Arzt, bei Patienten mit LUTS bezüglich der Abklärungen von Sexualstörungen initiativ zu werden.

Hoesl CE, et al. 2005. Eur Urol 47:511-517.

Fünfhundert niedergelassene deutsche Urologen wurden gebeten, 20 aufeinanderfolgende Patienten mit BPH-verursachten LUTS hinsichtlich einer erektilen Dysfunktion (ED) abzuklären. Bei 37,3% von 8.768 ausgewerteten Patienten war bereits zuvor eine ED diagnostiziert worden und 14,7 % der Männer wurden diesbezüglich behandelt. Durch die Exploration im Rahmen der Studie erhöhte sich der Anteil an Patienten mit ED auf 62,1 % und eine Behandlung wurde für 46,9 % vorgesehen. In den einzelnen Altersgruppen bestand eine eindeutige Korrelation zwischen dem Schweregrad der LUTS und dem prozentualen Anteil der Patienten mit einer ED. Bei Männern, die etablierte Risikofaktoren für ED aufwiesen, hatte sich auch deutlich häufiger eine ED entwickelt. ♦

Atmungserleichterung bei Schlafapnoe unterstützt erektile Funktion

Die Behandlung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mit nasaler nächtlicher Überdruckbeatmung (continuous positive airway pressure; CPAP) kann bei ausgewählten Patienten dazu beitragen, die erektile Funktion zu verbessern.

Margel D, et al. 2005. Int J Impot Res 17:186-190.

Der Schweregrad der erektilen Dysfunktion wurde mittels des fünf Fragen umfassenden International Index of Erectile Function (IIEF-5) ermittelt. Unter der CPAP-Behandlung kam es bei 12 von 60 Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der erektilen Funktion. Bei diesen Männern war ein deutlich höherer respiratorischer Widerstand gemessen worden und die Sauerstoffsättigung war signifikant niedriger als bei den restlichen Patienten. Zudem waren das die Patienten, die mit der CPAP-Therapie am zufriedensten waren. ♦

Fortbildungsakademie

Interdisziplinäres Forum für Fachärzte

Mit Gründung der Lilly ICOS Fortbildungsakademie in Frankfurt am 02. März 2005 wurde erstmals ein Forum geschaffen, das Urologen und Internisten für einen interdisziplinären Wissensaustausch im Bereich Sexualmedizin offen steht. Hiermit wird zugleich eine Lücke geschlossen, da Sexualmedizin noch in keinem Lernzielkatalog einer deutschen Universität etabliert ist. Aber gerade in diesem Fach ergeben sich vielfache Überschneidungen von Urologie, Andrologie, Innerer Medizin und Psychiatrie. In Frankfurt erläuterten die Gründungsmitglieder der Fortbildungsakademie, die Urologen Prof. Hartmut Porst (Hamburg) und Prof. Klaus-Peter Jünemann (Kiel), der Psychologe und Sexualwissenschaftler Prof. Uwe Hartmann (Hannover), der Kardiologe Prof. Jai-Wun Park (Hoyerswerda) und der Kardiologe und Sportmediziner Prof. Albert Wirth (Bad Rothenfelde) die Aufgaben und Ziele der Fortbildungsinitiative.



Prof. Dr.
Hartmut
Porst,
(Hamburg)



Prof. Dr.
Klaus-Peter
Jünemann,
(Kiel)



Prof. Dr.
Jai-Wun
Park,
(Hoyerswerda)



Prof. Dr.
Uwe
Hartmann,
(Hannover)



Prof. Dr.
Alfred
Wirth,
(Bad
Rothenfelde)

„Wir müssen lernen, über den Tellerrand hinauszublicken“

Die Fortbildungstätigkeit im Jahr 2005 befaßt sich schwerpunktmäßig mit der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen im urologisch-internistischen Grenzbereich. Wie Porst darlegte, sollte eine erektile Dysfunktion (ED) aufgrund ihres breiten Spektrums an möglichen Ursachen wie koronare Herzkrankheiten, Arteriosklerose, Diabetes und psychische Störungen interdisziplinär abgeklärt werden. „Wir müssen lernen, über den Tellerrand hinauszublicken“ sagte Porst in Frankfurt. Eine ED kann auf eine bestehende, schwerwiegende Grunderkrankung hinweisen.

Nach den Ergebnissen einer Kölner Studie liegen bei Patienten, die aufgrund einer ED einen Arzt aufsuchten, häufig Grunderkrankungen wie Diabetes (20,2 %), Hypertonie (32 %) und LUTS (72,2 %) vor. Dementsprechend stellte Jünemann heraus, daß an die ED-Diagnostik über die Se-

xualanamnese und Abklärung urologischer Ursachen hinausgehende Anforderungen zu stellen sind. Die ED-Symptomatik läßt sich vermehrt als „Frühwarnsystem“ für assoziierte Krankheiten nutzen.

ED als Ausdruck der allgemeinen Gefäßpathologie

Aus Sicht des Kardiologen Park ist eine ED in erster Linie die Folge einer endothelialen Funktionsstörung. Die ED-Patienten sind vielfach zugleich Gefäßpatienten. Somit kann eine ED auch zur Frühdiagnostik von koronaren Herzkrankheiten (KHK) herangezogen werden.

Park sieht in der Behandlung einer ED mit PDE5-Hemmern bei KHK-Patienten kein zusätzliches kardiovaskuläres Risiko. Es ist sogar durchaus möglich, daß sich aufgrund der gleichen pathophysiologischen Mechanismen eine Wirkung der PDE5-Hemmer im Sinne einer „kardiovaskulären Protektion“ bemerkbar macht.

Vaskuläre ED Alarmzeichen für unerkannten Diabetes

Die Zahl der Diabetiker ist laut Wirth drastisch im Steigen begriffen. Unter den Erkrankten ist die Prävalenz der ED doppelt so hoch wie im Bevölkerungsdurchschnitt. Durch die Schädigung peniler Nerven und kleiner Blutgefäße entwickelt sich bei Diabetikern vielfach eine schwergradige ED.

Sofern ein Diabetes nicht bereits bekannt ist, sollte die Diagnose einer vaskulären ED daher immer als Alarmzeichen für einen zugrundeliegenden Diabetes gewertet werden.

Dickicht wissenschaftlicher Veröffentlichungen lichten

Als eine der Akademie-Aufgaben sieht der Urologe Dr. Hartwig Büttner, von der Medizinischen Abteilung von Lilly Deutschland, den Ärzten einen Weg durch das Dickicht der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu weisen. Durch Einrichtung der

Akademie und Einbinden einiger wichtiger Spezialisten werden den Ärzten hochaktuelle, multidisziplinäre und zertifizierte Fortbildungsangebote zur Verfügung gestellt. Zugleich soll zwischen den sich durch zunehmende Spezialisierung auseinander entwickelnden Fachdisziplinen der Inneren Medizin und der Urologie eine Brücke geschlagen werden. Durch die Ausschreibung des Forschungspreises „Sexualmedizin“ soll auch der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert werden. mk ♦

49. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie vom 9. bis 12. März 2005 in Münster

Andro-Endokrinologie

Hormontherapien in der Andrologie

Das 49. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) in Münster bot etwa 700 Ärzten und Wissenschaftlern aus dem Inn- und Ausland Gelegenheit, ihre neuesten Ergebnisse zu präsentieren. Im Mittelpunkt standen Volkskrankheiten wie Diabetes, Adipositas, Osteoporose und Störungen des Sexualhormonhaushalts. Niedergelassene Ärzte verschiedener Fachgebiete – Endokrinologen, Urologen, Internisten, Orthopäden, Gynäkologen, Pädiater – konnten im Rahmen der Continuing Medical Education (CME) an praxisbezogener Fortbildung teilnehmen. Zudem gab es zum ersten Mal auf dem Symposium auch einen sogenannten Hormontag für Mediziner und Patienten.



Hormone für den Mann – warum, wann, wie?

„Sexualsteroiden spielen bei der Entwicklung des Knaben und im Leben des erwachsenen Mannes eine bedeutende Rolle“, erklärte Prof. E. Nieschlag (Münster) auf der DGE-Presskonferenz. Testosteron ist nicht nur für die Zeugungsfähigkeit und Sexualität verantwortlich, sondern auch für die Ausprägung anderer Charakteristika des Mannes wie Muskelkraft und Knochenfestigkeit. Zudem beeinflusst es die Blutbildung, den Stoffwechsel und die kognitive Leistungsfähigkeit.

Sollte daher substituiert werden, wenn das Testosteron mit zunehmendem Alter weniger wird oder gar fast ganz fehlt? Das ist aus heutiger Sicht klar der Fall, sofern zwei Voraussetzungen erfüllt sind, d. h. falls der Androgenmangel nachgewiesen ist und zudem eine Androgenmangel-Symptomatik vorliegt. Wenn dann noch Kontraindikationen ausgeschlossen wur-

den, ist die Anwendung eines geeigneten Testosteron-Präparates unter strenger Therapiekontrolle – insbesondere der Überwachung der Prostata – indiziert. Die Prostata ist ein hormonabhängiges Organ und der Einfluß exogen zugeführter Androgene auf das Prostatawachstum bei älteren Männern ist noch nicht abschließend geklärt.

In jüngster Zeit sind die Behandlungsoptionen bei Hypogonadismus erheblich erweitert worden. Neuerdings stehen Depotinjektionen (4 Spritzen im Jahr) oder kurzzeitig wirkende Tabletten und transdermale Gele zur Verfügung. Mit den modernen Therapieformen lassen sich sehr konstante Testosteronspiegel einstellen.

Ausbildung zum Männerarzt ist in vollem Gange

Der gewachsenen Bedeutung spezieller medizinischer Probleme des Mannes wird in Deutschland insofern Rechnung getragen, als in diesem Jahr Andrologie als Ge-

biet der ärztlichen Weiterbildung eingeführt wird. Deutschland ist somit das erste europäische Land, in dem der Männerarzt offiziell als Zusatzbezeichnung zum Fach-

arzt anerkannt ist. Zur Zeit befinden sich bereits 250 Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen in der Weiterbildung zum Andrologen. *mk ♦*

Karzinomtherapie erfolgreich – Fruchtbarkeit passé

Lassen sich Hoden „wiederbeleben“?

Dank großer Fortschritte der Onkologie werden immer mehr Patienten von Karzinomen geheilt. Durch die Gonadotoxizität der Behandlung erfolgt diese Heilung aber oft um den Preis der späteren Unfruchtbarkeit. Bei Männern ist eine „Fertilitätsversicherung“ relativ unproblematisch. Doch auch bei präpubertären Knaben zeigt sich jetzt ein – wenn auch noch schwacher – Silberstreif am Horizont.

Bei erwachsenen Männern werden vor einer Krebstherapie Spermatozoa heute routinemäßig eingefroren. Bei Jugendli-

chen ist das hingegen eher selten. Und bei präpubertären Patienten müssen – mangels Masse – neue Methoden entwickelt werden. Grundlagenforscher wie Professor Stefan Schlatt, der seine Tätigkeit von Münster nach Pittsburgh verlagert hat, setzt hier große Hoffnungen die Asservierung von Hodengewebe und die darin enthaltenen keimzellspezifischen Stammzellen.

Wie beim Symposium der European Federation of Endocrine Societies im Rahmen des 49. Endokrinologenkongresses in Münster deutlich wurde, han-



delt es sich derzeit noch um rein experimentelle Ansätze. Hintergrund für die Hoffnungen sind geglückte Untersuchungen an Maus, Java-Affe, Schwein und Rind, bei denen aus präpubertären Hoden Stammzellen isoliert

werden können. Nach Kryokonservierung und Retransplantation in „tote“ Hoden gelang eine Wiederbesiedlung und anschließend eine entsprechende Reifung der Keimzellen in den Samenkanälchen. Beim Menschen ist das allerdings noch nicht nachvollzogen worden.

Für verschiedene Krebsarten ist allerdings das Problem einer erneuten Erkrankung erfolgreich therapierter Patienten durch den Retrotransfer körpereigenen Gewebes noch nicht gelöst. Methoden zur sicheren Selektion „sauberer Zellen“ werden derzeit erprobt.

Besser Stammzellen mobilisieren?

Da die in den Hoden „schlummern“ Stammzellen nicht Gonadotropin-abhängig sind, ist für Schlatt eine Behandlung mit GnRH-Agonisten vor der Chemotherapie zum Schutz der Keimzellen wenig aussichtsreich. Hinzu kommt, daß diese Methode nicht vor DNA-Schäden schützt.

Da die testikulären Stammzellen offenbar erst aktiviert werden, wenn die differenzierten Samenzellformen im Gefolge einer Chemotherapie oder einer Radiotherapie erschöpft sind, ist es für den Andrologen zumindest theoretisch erfolgversprechender, nach der Krebsbehandlung durch die Gabe von FSH die Differenzierung der Stammzellen voranzutreiben.

Ein Hauptproblem, das ebenfalls noch einer Lösung harret, ist die Qualitätskontrolle in den Hoden selbst – der Alles-oder-Nichts-Effekt. Schlatt bemerkte hierzu: „Wir wissen bis heute nicht, warum sich bei einigen Männern die Spermatogenese wieder erholt und bei anderen nicht.“

RL ♦

Aggressive Karzinomtherapie: Jeder zweite Mann hypogonadal

Ein Hypogonadismus ist bei ehemaligen Karzinompatienten, die sich einer allogenen Knochenmarktransplantation unterzogen haben, sehr viel häufiger als bisher angenommen: Die Hälfte, 43 von 86 Männern, die überwiegend wegen hämatologischer Malignome behandelt worden waren – wiesen Testosteronwerte unter der Norm auf (im Mittel 2,09 ng/ml). Die LH-Konzentrationen von hypo- und eugonadalen Patienten unterschieden sich nicht. Kennzeichnend für einen Keimbahnschaden war die Erhöhung der FSH-Spiegel auf über 10 U/l bei 92 % der Patienten. Aus ihren gemeinsamen Ergebnissen ziehen die Hannoveraner Endokrinologen und Onkologen den Schluß, bei dieser Patientengruppe nach erfolgreicher Therapie generell die Hormonachse zu überprüfen. Denn auch die Hypothalamus-Hypophysen-Achse ist involviert, da die gonadale Dysfunktion nicht nur auf die testikuläre Ebene beschränkt ist.

RL ♦

Indirekter Beweis für GnRH-II-Rezeptoren beim Menschen

Die Existenz eines funktionellen GnRH-II-Rezeptors ist beim Menschen bisher nicht nachgewiesen. Mit immunserologischen Methoden ist es jetzt erstmals gelungen, ein Protein in hormonabhängigen Gewebezellen von Frauen nachzuweisen, das von seinen Eigenschaften her die Funktion des Rezeptors entspricht. Die Arbeitsgruppe um Prof. Günter Emons (Göttingen) hat das Protein mit einem komplexen Antiserum in Endometrium-, Ovar- und Mammakarzinomzellen entdeckt. Der GnRH-II-Rezeptor ist wahrscheinlich maßgeblich an der Wirkung von Phytoöstrogenen beteiligt – aber auch involviert bei der endokrinen Therapie von Tumoren.

RL ♦

Oxybutynin-Pflaster

Erheblich verbesserte Verträglichkeit gegenüber oraler Medikation

Schätzungsweise leiden in Deutschland mehr als sechs Millionen Menschen an den Symptomen einer instabilen Blase. Pollakisurie, imperativer Harndrang und Harninkontinenz schränken die Lebensqualität der Betroffenen stark ein. Eine neue Therapie für Patienten mit Dranginkontinenz bietet das neue transdermale System mit Oxybutynin: Seit Mitte April 2005 steht das Matrix-Pflaster (Kentera®) zur Verfügung. Die klinischen Studien haben gezeigt, daß dieses transdermale System eine signifikante Besserung der Beschwerden im Vergleich zu Placebo erzielte, d.h. eine signifikante Reduktion der wöchentlichen Inkontinenzepisoden, eine Reduktion der täglichen Miktionsfrequenz und eine signifikante Zunahme des Miktionsvolumens. Insbesondere ist aber die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit erheblich reduziert.

Effektive, konstant niedrige Wirkstoffspiegel

Zur Behandlung der Dranginkontinenz sind die Anticholinergika (Antimuskarinika) die einzigen Substanzen, deren Wirksamkeit klinisch belegt ist. In dieser Wirkstoffklasse hat sich Oxybutynin in mehr als 30 Jah-

ren als Goldstandard etabliert. Doch auch bewährte Präparate lassen sich durch konsequente Entwicklungsarbeit weiter verbessern, betonte Prof. Manfred Schubert-Zsilavecz (Frankfurt) auf der Einführungspresskonferenz Kentera® in Wiesbaden. Im Fall von Oxybutynin gelang der innovative Schritt durch Einbet-

ten des Wirkstoffes in ein transdermales System.

Das Pflaster wird nur zweimal wöchentlich appliziert und gibt pro 24 Stunden gleichmäßig 3,9 mg Wirkstoff ab, so daß stark schwankende Wirkstoffspiegel vermieden werden. Das Matrixpflaster verhindert eine Sturzentleerung. Um therapeutische

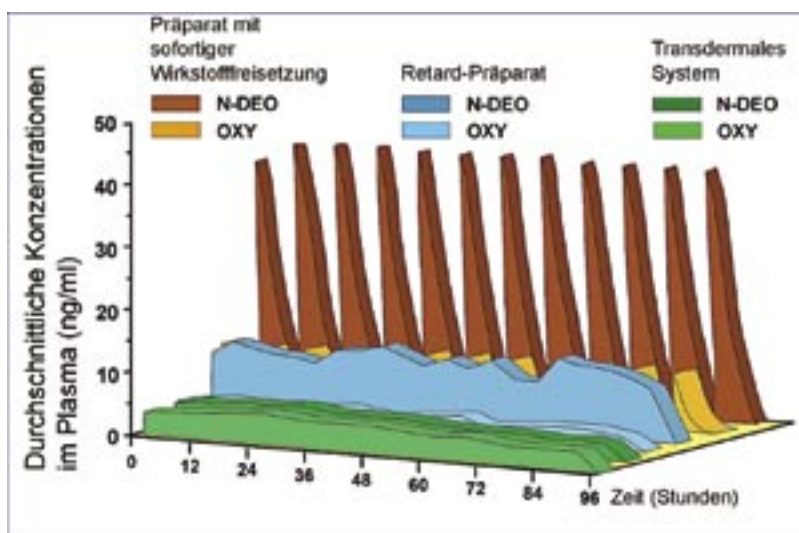
Spiegel zu erzielen, ist aufgrund einer verminderten Metabolisierung von Oxybutynin eine reduzierte Dosis bei Aufrechterhaltung der Wirkung möglich. Zudem kann durch Zerschneiden des Pflasters individuell dosiert werden.

Erhebliche Senkung der Nebenwirkungsrate

Mundtrockenheit führt als typische Nebenwirkung der Anticholinergika nicht selten zu Therapieabbrüchen. Durch die neue Galenik von Oxybutynin wird das Auftreten dieser unangenehmen Empfindung jedoch auf Placebo-Niveau reduziert. Das geschieht durch Umgehen des First-Pass-Metabolismus, bei dem im Gastrointestinaltrakt und in der Leber der aktive Metabolit N-Desethyl-Oxybutynin (N-DEO) in hoher Konzentration gebildet wird. Hohe Spitzen von N-DEO sind aber hauptverantwortlich für die Entstehung von Mundtrockenheit bei Oxybutynin-Präparaten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung. Selbst bei der oralen Einnahme von Retardpräparaten werden im Vergleich zu transdermalen Applikation noch erheblich höhere Plasmaspiegel von N-DEO gemessen (Abb.).

Durch minimierte, bedarfsadaptierte Wirkstoffspiegel werden unerwünschte Nebeneffekte wie Mundtrockenheit und Obstipation weitgehend ausgeschaltet.

Hautirritationen durch das Pflaster treten verhältnismäßig selten auf. Gegebenenfalls läßt sich die Stelle problemlos wechseln. Das Pflaster kann sowohl auf Hüfte, Bauch und Gesäß aufgeklebt werden und zeigt an allen Applikationsstellen Bioäquivalenz. mk ♦



Konzentrationen von Oxybutynin (Oxy) und N-Desethyl-Oxybutynin (N-DEO) im Plasma bei oraler und transdermaler Gabe.

Prostatakarzinom

Docetaxel verlängert das Leben von Patienten mit hormonrefraktären Metastasen

In der Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem, metastasiertem Prostatakarzinom kann durch Docetaxel erstmals die Überlebenszeit verlängert und die Lebensqualität der Patienten günstig beeinflusst werden. Dieses übereinstimmende Ergebnis zweier großer Studien mit knapp 1.800 Patienten führte im Oktober 2004 zur Zulassung von Docetaxel in Kombination mit Prednison für die Indikation hormonrefraktäres, metastasiertes Prostatakarzinom durch die EU-Arzneimittelbehörde. Um den größtmöglichen Benefit zu erzielen, sollten die Patienten möglichst frühzeitig – nicht erst, wenn Symptome auftreten – mit Docetaxel behandelt werden, sagte Prof. K. Miller (Charité) auf einer Pressekonferenz von Sanofi-Aventis in Berlin.



Prof. Dr. med.
Kurt Miller,
(Berlin).

Erstmals Überlebensvorteil durch Docetaxel

Für Patienten mit einem hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinom blieb die mediane Überlebenszeit von zwölf Monaten seit Jahren unverändert. Das Mitoxantron/Prednison-Regime reduziert zwar die Schmerzen der Patienten, erreicht aber nicht, daß die Patienten länger überleben.

Durch den Einsatz von Docetaxel wird die Überlebenszeit

im Median um zweieinhalb Monate verlängert. Soweit die Patienten auf die Therapie ansprechen, ist der Überlebensvorteil zumeist sogar deutlich größer, erläuterte Miller, denn die Medianwerte schließen immer auch die Patienten ein, die auf die Behandlung gar nicht oder nur ungenügend ansprechen. Die Subgruppenanalyse ergab, daß Patienten unter 65 Jahre, mit gutem Allgemeinzustand und jene ohne Schmerzen besonders lange überlebten. Dies spricht dafür, rezidierte

Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom frühzeitig mit Docetaxel zu behandeln, und nicht erst tumorbedingte Beschwerden abzuwarten.

TAX 327: Vorteile auch in puncto Lebensqualität

In der Zulassungsstudie TAX 327 lag die mediane Überlebenszeit der Patienten, die alle drei Wochen Docetaxel plus Prednison erhalten hatten, bei 18,9 Monaten und bei 16,4 Monaten in der Mitoxantron-Gruppe [1]. Der Unterschied in der Studie mit über 1.000 Patienten war signifikant (Abb.).

Auch der deutliche Abfall des PSA-Werts (PSA-Ansprechen), führte zur Abnahme der tumorbedingten Beschwerden und hatte eine positive Beeinflussung auf die Lebensqualität der Patienten. Die Lebensqualitätsanalyse ergab für beide Docetaxel-haltigen Therapiearme signifikante Vorteile im Vergleich zum Mitoxantron/Prednison-Regime.

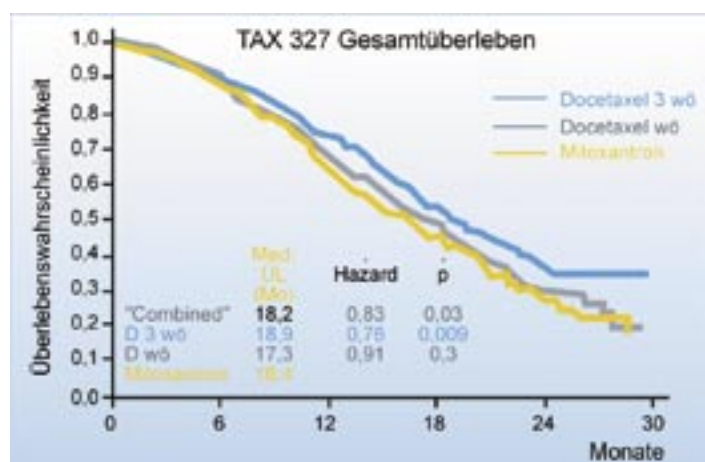
Prof. Miller bezeichnete die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel plus Prednison als heutigen Standard in der Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom. Für Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand empfiehlt Miller allerdings die wöchentliche Gabe von Docetaxel mit Prednison, da dieses Regime bei überlegener Verträglichkeit gegenüber dem Mitoxantron/Prednison-Regime zumindest tendenzielle Überlebensvorteile zeigte.

SWOG 9916-Studie bestätigt Überlebensvorteil

Die Ergebnisse einer weiteren randomisierten Phase III-Studie (SWOG 9916) bestätigen den Überlebensvorteil von Docetaxel in der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. In dieser Studie wurde Docetaxel mit Estramustin kombiniert.

Im Median überlebten die Patienten 18 Monate im Vergleich zu 16 Monaten im Mitoxantron/Prednison-Kontrollarm. Dies entspricht einem Überlebensvorteil von 20 %. Die Studie läßt keine Aussagen über die Rolle des Estramustins an der Taxan bestimmten Therapie zu.

- [1] Tannock IF, et al. 2004. NEJM; 351: 1502-512.
- [2] Petrylak DP, et al. 2004. NEJM 351:1513-1520. *mk ♦*



Überaktive Blase

Früher Behandlungserfolg mit Tolterodin

Aktuelle Studien belegen, daß das Anticholinergikum Tolterodin retard 4 mg, die Symptome einer überaktiven Blase bei Männern und Frauen schnell und unabhängig von der Tageszeit signifikant bessert.

Die Subanalyse einer großen, prospektiven Studie mit 689 Teilnehmern erbrachte eine signifikante Reduktion der Miktionsfrequenz, sowie der Drang- und Inkontinenzepisoden bereits nach fünf Tagen einer Therapie mit Tolterodin retard 4 mg [1]. So konnte die Zahl der Inkontinenzepisoden im Vergleich zum Ausgangsniveau um 50 % reduziert werden. Die Besserung der Symptome nahm im Laufe der nächsten Tage weiter signifikant

zu. Nach sieben Tagen reduzierte sich die Anzahl der Inkontinenzepisoden sogar um 75 % und die der Drangepisoden um 67 %.

Zwei weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte, 12wöchige Studien belegen neben der guten Wirksamkeit von Tolterodin auch dessen gute Verträglichkeit [2]. Mundtrockenheit trat nur bei 11 % der männlichen und 12 % der weiblichen Teilnehmer auf gegenüber 4 % bei Placebo. Alle anderen Nebenwirkungen traten ähnlich selten auf wie unter Placebo.

- [1] Sussman D, Carlsson M. 2005. Eur Urol Suppl 4:61, abstract 234.
- [2] Marschall-Kehrel D, et al. 2005. Eur Urol Suppl 4:61, abstract 235.

Red ♦

Schützt Schlafen vor Übergewicht?



Eine neue Studie zeigt, daß zuwenig Schlaf zu einem verstärkten Appetit und damit zu einer höheren Nahrungsaufnahme sowie zu einer Gewichtszunahme führt. Laut der am 16. November 2004 stattgefundenen Tagung der North American Association for the Study of Obesity in Las Vegas, Nevada, erhöht wenig Schlaf das Risiko für krankhaftes Übergewicht (Adipositas). Eine Studie von Forschern der Columbia University's Mailman School of

Public Health und des Obesity Research Center, die Menschen zwischen 32 und 59 Jahren untersuchte, zeigte, daß bei einer Schlafzeit von 4 Stunden oder weniger das Risiko für Adipositas um 73 % höher ist, als bei Menschen, die jede Nacht 7 bis 9 Stunden schlafen. Bei 5 Stunden Schlaf ist das Risiko immer noch um 50 % erhöht und bei 6 Stunden um 23 %. Dieses Ergebnis erscheint zunächst komisch, da der Organismus im Schlaf weniger Kalorien ver-

braucht, als bei körperlicher Aktivität. Der führende Forscher James Gangwisch von der Columbia University berichtet, daß das erhöhte Adipositas-Risiko durch zwei Hormone, Leptin und Grehlin, verursacht sein könnte. Bei wenig Schlaf ist das Leptin, ein Fettgewebshormon, das sich hemmend auf die Nahrungsaufnahme und steigend auf die Bewegungsaktivität und den Energieumsatz auswirkt, vermindert. Gleichzeitig ist Grehlin, ein appetitanregendes Hormon, das zu einem erhöhten Verzehr führt, vermehrt vorhanden. Eine mögliche

Erklärung liegt bei unseren Urhahnen: Unser Organismus hat sich so entwickelt, daß das Fett während der Sommermonate, in denen die Nächte kürzer sind, vermehrt gespeichert wird, da die Nahrung im Überfluß vorliegt. Dieser Überlebensmechanismus bereitet den Körper für die Wintermonate vor, wenn es nicht mehr soviel Nahrung gibt. Weniger Schlaf ist also ein Auslöser für den Körper, die Nahrungszufuhr zu erhöhen und das Fett zu speichern.

Quelle: Gesellschaft für Ernährungsmedizin und Diätetik e.V., Aachen ♦

Migräne

Dem Wiederkehrkopfschmerz höheren Stellenwert einräumen!

Als eines der Hauptprobleme der Migräne-Akutmedikation gilt der sogenannte Wiederkehrkopfschmerz. Dieses Recurrence-Phänomen stand auch im Mittelpunkt der bereits zum vierten Mal stattgefundenen Adlershofer Gespräche der Berlin-Chemie in Berlin-Adlershof.

Beim Wiederkehrkopfschmerz handelt es sich um das Wiederauftreten einer zunächst erfolgreich behandelten Attacke innerhalb von 48 Stunden. Patienten erleben diesen Schmerz als besonders schwerwiegend und belastend. Oft ziehen sie sich sozial zurück, da es ihnen nicht mehr möglich ist, den Alltag und das Familienleben zu planen.

Welchen Stellenwert niedergelassene Allgemeinärzte und

Neurologen dem Wiederkehrkopfschmerz beimessen, wurde anhand eines vollstrukturierten Fragebogens eruiert. Die Stichprobe setzte sich aus 201 Ärzten (81 Neurologen und 120 Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten; API) zusammen.

Die Ergebnisse der Befragung zeigen, daß das Thema Recurrence den Ärzten durchaus bewußt ist. Insbesondere Neurologen erwiesen sich dem Problem gegenüber höchst aufgeschlossen. Sie sprechen ihre Patienten regelmäßig darauf an. Anders stellt sich die Situation bei den APIs dar: Etwa jeder Dritte von ihnen fragt die Patienten nur selten oder nie nach dem Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen. Um die

Recurrence zu erfragen, nutzen nur 33 % der APIs und 40 % der Neurologen die Daten aus Kopfschmerzkalendern.

Zwei Drittel der befragten Ärzte waren der Auffassung, daß Recurrence-betroffene Migräne-Patienten einen erhöhten Leidensdruck verspüren. Sie waren sich auch der Tatsache bewußt, daß ihre Patienten hierdurch erhebliche Einschränkungen in bezug auf soziale Kontakte und das Familienleben in Kauf nehmen.

In der Behandlung lang anhaltender Migräneattacken werden heute Triptane allen anderen Substanzgruppen eindeutig vorgezogen. Allerdings vermißt man häufig eine differenzierte Behandlungsstrategie, bei der spezifische Eigenschaften der Triptane bezüglich der besonderen Eignung für lang anhaltende Migräneattacken genutzt werden. Diesem Anspruch genügt einzig Frovatriptan mit der längsten Halbwertszeit aller Substanzen dieser Klasse. Red ♦

„Knochenstark bei Krebs“

Patientenzeitung für Männer mit Prostatakrebs

Prostatakrebspatienten haben jetzt eine eigene Zeitung. Die Initiative „Knochenstark bei Krebs“ gibt eine gleichnamige kostenlose Patientenzeitung heraus. In ihr wird Aktuelles zu Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms sachlich und für Nicht-Mediziner verständlich dargestellt. Zudem gibt's wertvolle Tips zu begleitenden Therapiemaßnahmen wie Ernährung und Sport.

In der ersten Ausgabe stehen „Knochenmetastasen“ und die Therapie mit Bisphosphonaten im Mittelpunkt. An Knochenmetastasen leiden bis zu 75 % der Männer mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom.

Die Zeitung kann auf der Internetseite www.knochenstark.de unter service /broschüren oder direkt bei der Initiative „Knochenstark bei Krebs“, Postfach, 60147 Frankfurt am Main, un-

ter dem Stichwort „Patientenzeitung“ kostenlos bestellt.

Was Patienten besonders interessiert?

Krebspatienten möchten zunehmend wissen, was sie selbst tun können, um ihre Krankheit besser in den Griff zu bekommen. Unter der Rubrik „Knochenstarke Tips“ erhalten Patienten Ratschläge zu begleitenden Therapiemaßnahmen. Dabei spielt die gezielte Bewegung eine besondere Rolle. Patienten erfahren, warum Bewegung trotz Krebs wichtig für die Stärkung des Immunsystems ist und warum sich Nordic Walking als sanfte Sportart besonders eignet.

In der Rubrik „Von Patienten für Patienten“ können Betroffene von den Erfahrungen anderer profitieren.



Über die Initiative „Knochenstark bei Krebs“

Die Initiative wurde gemeinsam mit Experten und Patienten ins Leben gerufen und bietet umfassende Informationen zum Thema „Knochenmetastasen“ an. Patienten erhalten hier die Möglichkeit, Fragen an einen Expertenrat zu stellen.

Kontakt: Petra Trenz / Sabine Wilhelm, Hill & Knowlton Communications GmbH & Co. KG, Schwedlerstr. 6, 60314 Frankfurt a. M., Tel.: (069) 97 362 61 Fax: (069) 97 362 39. ♦

IMPRESSUM

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler,
Martin Thomas

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166,
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

M. Klafke (mk), M. Thomas (mt),
N. Schulten, S. Brandis, H. Wagner

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le), Dr. R. Manz (RM)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med H.-D. Hesch, Prof. Dr. med.
A. Heufelder, Prof. Dr. med. F. Husmann,
PD Dr. med. H.-J. Luboldt, Dr. med.
H. Schorn

Layout/Satz:

Nicolai Schulten

Anzeigen:

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

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01. Januar 2005

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Auflage: 4.500

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben) Euro 40,-- inkl.
Porto und Versand, Einzelheft: Euro 8,--

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, Reproduktion bedürfen schriftlicher Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

Anzeige