

In dieser Ausgabe:

Melanokortin/Aguti-System
Homöostase des Körpergewichts durch
Appetitregulierung im Hypothalamus

Ghrelin
Der Magen meldet sich zu Wort

Radikale Prostatektomie versus Watchful
Waiting beim lokalisierten Prostatakarzinom

OAB/Muskarinrezeptoren
„Antennen“ für Acetylcholin im gesamten
Organismus auf Empfang

Altershypogonadismus
Wie erkennt man den behandlungs-
bedürftigen Patienten?

Haben niedrige Testosteronspiegel
Indikator-Funktion?

Reproduktionsmedizin

Wissen will trainiert sein
Erektile Dysfunktion: Schwerwiegende
sexuelle Erkrankung

Sexualfunktionsstörungen und Depres-
sionen verstärken sich gegenseitig

On-demand-Behandlung bei vorzeitigem
Samenerguß

Testosteronsubstitution
First-line-Therapie bei hypogonadalen
Männern mit Erektionsproblemen





4



12



16



20



Titelbild: Aguti-Mäusemutante.
Foto: Frau Prof. Dr. Dr. L. Herberg (Düsseldorf)

Inhalt

Adipositasforschung Homöostase des Körpergewichts durch Appetitregulierung im Hypothalamus	4
Ghrelin Wie der Magen Hunger signalisiert	8
Prostatakarzinom Radikale Prostatektomie versus Watchful Waiting beim lokalisierten Prostatakarzinom	10
OAB/Muskarinrezeptoren „Antennen“ für Acetylcholin im gesamten Organismus auf Empfang	12
5th World Congress on the Aging Male	
Altershypogonadismus: Wie erkennt man den behandlungs- bedürftigen Patienten?	16
Haben niedrige Testosteronspiegel Indikator-Funktion?	18
Urologische Symptome und Hormone	18
ED-Report Wirksamkeit und Sicherheit von Vardenafil unter Praxis- bedingungen	19
Wissen will trainiert sein Erektile Dysfunktion: Schwerwiegende sexuelle Erkrankung	20
Erektile Dysfunktion	21
Reproduktionsmedizin	22
8th Congress of the European Society for Sexual Medicine	
Informieren Sie Ihren ED-Patienten, wie und wann der PDE5-Hemmer eingenommen werden muß!	24
Sexualfunktionsstörungen und Depressionen verstärken sich gegenseitig	25
On-demand-Behandlung bei vorzeitigem Samenerguß Nebenwirkung einer Substanzgruppe für bestimmte Männer hilfreich	26
Testosteronsubstitution First-line-Therapie bei hypogonadalen Männern mit Erektionsproblemen	28
ED-Beobachtungsstudie (EDOS) Ansätze zur ganzheitlichen Bewertung von Behandlungsergebnissen	30
Impressum	31

Erektile Dysfunktion

Doch eine zentrale Rolle für das Testosteron?

Um die sexuelle Gesundheit der deutscher Männer steht es nicht zum besten: Insbesondere Erektionsprobleme sind so verbreitet wie die Wohlstandskrankheiten Übergewicht, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und koronare Herzkrankheiten. Oder handelt es sich doch nur um verschiedene Seiten ein und derselben Medaille?

Impotenz ist sicher kein „Fluch“ der Neuzeit, denn Berichte hierüber lassen sich bis ins Altertum zurückverfolgen. Überliefert sind in erster Linie die meist untauglichen Versuche gut situerter älterer Herren, ihrer nachlassenden „Lendekraft“ wieder auf die Sprünge zu helfen. Erektionsprobleme waren vermutlich das „Privileg“ einer wohlhabenden Gesellschaft – und sind es wohl auch heute.

Von der Vorstellung der ED als einer vorwiegend psychisch bedingten Krankheit ist man längst abgerückt. Seit etlichen Jahren wird immer deutlicher, daß einer ED oft auch organische Ursachen zugrunde liegen. Sowohl die psychisch als auch die organisch bedingte ED lassen sich mit PDE5-Hemmern meist erfolgreich behandeln.

Erektionsprobleme mit Wohlstand in Verbindung zu bringen, liegt insofern nahe, als Adipositas, Genußmittelkonsum, Diabetes mellitus sowie koronare Herzkrankheiten erst in der Wohlstandsgesellschaft überhandgenommen haben und vielfach mit

einer ED im Zusammenhang stehen. Aus unzähligen Untersuchungen läßt sich ableiten, daß quasi alles mit allem assoziiert ist. Darüber hinaus kann für das Testosteron eine wichtige Rolle reklamiert werden. Vieles deutet darauf hin, daß ein Androgenmangel unter Umständen Wegbereiter einer endothelialen Dysfunktion und nachfolgend einer ED sowie anderer Gefäßerkrankungen ist.

Aufhorchen lassen aber auch Studienergebnisse, wonach bei Ausgleich eines Androgendefizits gegebenenfalls eine Regeneration von Schwellkörpergewebe stattfindet. Andererseits wurde auch beobachtet, daß der Testosteronspiegel bei Männern nach erfolgreich behandelter ED wieder ansteigt. Beide Befunde bedürfen allerdings noch der Bestätigung.

Die Rolle des Testosterons bei ED wurde lange Zeit sehr ambivalent gesehen. Wen wundert's, denn mit Testosteron als einer Art On-demand-Medikation läßt sich auch keine ED beheben. Wie nachteilig sich ein Hypogonadismus aber auf die Erektionsfunktion auswirkt, wird durch Erfolge einer Testosteron-Substitutionstherapie bei Versagern einer Behandlung mit PDE5-Hemmern deutlich.

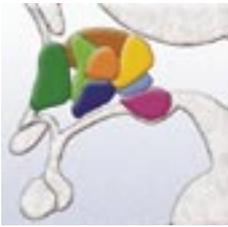
Ihr



Dr. med.
Heribert Schorn,
Urologe und Androloge,
(Göttingen)

Melanokortin/Aguti-System

Homöostase des Körpergewichts durch Appetitregulierung im Hypothalamus



Qualifizierten Schätzungen zufolge soll der Beitrag erblicher Faktoren zum Adipositasproblem in den westlichen Industrieländern zwischen 50 % und 90 % liegen [1]. Auch wenn eine ungünstige Energiebilanz infolge Bewegungsmangels und einer ungesunden Ernährungsweise eine große Rolle spielen, führen diese insbesondere erst bei genetisch prädisponierten Personen zu exzessivem Übergewicht. Hierbei tragen Polymorphismen und Mutationen in verschiedenen Genen des komplexen Systems zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Körpergewichts bei. Im Rahmen der Appetitregulierung nimmt das hypothalamische Melanokortin-System eine zentrale Stellung ein.

Bei den an der Gewichtsregulation beteiligten humoralen Faktoren wird zwischen anorexigenen, die Nahrungsaufnahme hemmenden und orexigenen, den Appetit steigernden Substanzen unterschieden

Aus dem Verdauungstrakt und dem Fettgewebe gelangen Informationen über die Ernährungslage in den Hypothalamus. Dieser hormonale und vagale Input wird verarbeitet und als orexigene (grch.: orexis = Hunger, Appetit) bzw. anorexigene Signale wieder ausgegeben. Hierin liegt im wesentlichen das Geheimnis, wie ein Großteil der Menschen in der Lage ist, das Körpergewicht in engen Grenzen konstant zu halten, ohne dem über Gebühr Aufmerksamkeit schenken zu müssen.

Als eine zentrale „Eß-Bremse“, die den im Überfluß Schwelgenden davor bewahrt, ständig an Gewicht zuzulegen, fungiert das hypothalamische Melanokortin-System. Hieran sind zwei Arten neuroendokriner Zellen beteiligt: Die einen produzieren Signale

(Melanokortin-Liganden), die anderen entsprechende Empfänger (Melanokortin-Rezeptoren). Als Signale des Melanokortin-Systems im Hypothalamus fungieren verschiedene Spaltprodukte des Proopiomelanokortins (POMC), die Melanozyten-stimulierenden Hormone α , β , und γ (α -, β - und γ -MSH) sowie ACTH (Abb. 1).

Von den Melanokortin (MC)-Rezeptoren sind fünf Typen bekannt: MC1- bis MC5-Rezeptor.

Der MC4-Rezeptor wird nur im neuroendokrinen System exprimiert. Seine größte Dichte wurde in jenen Regionen des Hypothalamus registriert, die an der Regulierung der Nahrungsaufnahme beteiligt sind.

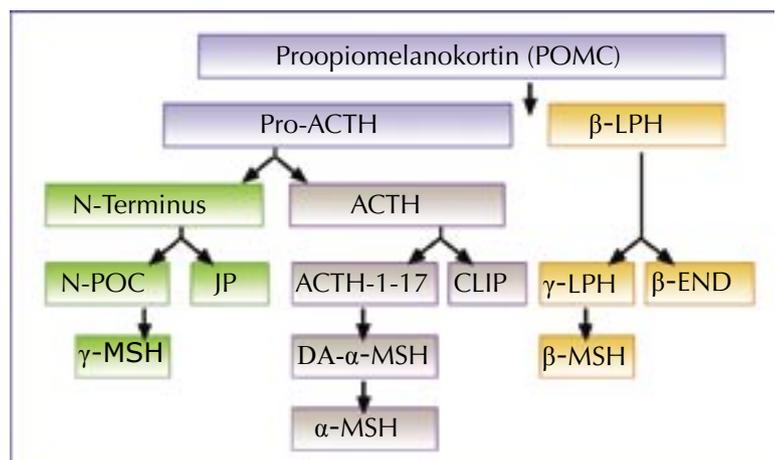


Abb. 1: Proopiomelanokortin (POMC) ist der Vorläufer zahlreicher Neuropeptide: POMC wird gewebespezifisch gespalten und liefert Peptide mit unterschiedlichen Funktionen wie das adrenokortikotrope Hormon (ACTH), die Melanozyten-stimulierenden Hormone α -, β - und γ -MSH, β -Endorphin (β -END) und β -Lipotrophin (β -LPH).

Gelbe Mäuse inspirieren die Adipositas-Forschung

Die Haare normal gefärbter Mäuse sind an der Spitze und von der Basis her am Schaft schwarz pigmentiert. Dazwischen liegt ein schmales gelbes Band. Diese als Aguti bezeichnete Wildtyp-Pigmentierung läßt Mäuse braun bis braun-schwarz erscheinen. Markanter als bei Mäusen macht sich die gelbe Bänderung im Haarkleid eines südamerikanischen Nagetiers, dem Aguti, bemerkbar.

Hervorgerufen wird die gelbe Bänderung der Fellhaare durch eine kurzzeitige Unterbrechung der Eumelanin-Produktion in den Melanozyten während des Haarwachstums. In dieser Phase wird von den Haarfollikeln das Aguti-Gen exprimiert. Das Aguti-Protein bindet an den MC1-Rezeptor auf den Melanozyten. Indem es das tut, verhindert es, daß α -MSH an den MC1-Rezeptor bindet und die Melanozyten zur Produktion von schwarzem Eumelanin stimuliert. Diese bilden stattdessen ein gelbes Pigment (Phäomelanin).

Vom Aguti-Gen existieren eine Reihe Mutationen, die in der Promotor-Region lokalisiert sind. Diese bewirken, daß das Aguti-Protein nicht nur in den Haarfollikeln und nur kurzzeitig, sondern in zahlreichen Organen und kontinuierlich gebildet wird. Hierdurch wird die Eumelanin-Bildung in den Haarfollikeln dauerhaft blockiert und die Fellfarbe der Mäuse erscheint durch das Phäochromatin durchgehend gelb. Zwischenzeitlich sind mehr als 20 Aguti-Allele identifiziert worden, von denen einige dominant sind, d.h. heterozygote Tiere weisen die Merkmale einer Aguti-Mutante auf.

Die auffällige Fellfärbung der Aguti-Mäuse wäre aber sicher kein plausibler Grund, sich mit den Tierchen in zahlreichen Forschungseinrichtungen intensiv zu befassen, wenn die-

se nicht dazu neigten – ähnlich wie Menschen – mit zunehmendem Alter an Gewicht zuzulegen, und sie nicht selten obendrein einen Diabetes mellitus entwickelten. Zudem besteht bei den gelben Mäusen eine erheblich erhöhte Anfälligkeit gegenüber Krebserkrankungen.

Bei dicken Aguti-Mutanten kommt zum Tragen, daß das Melanokortin-System nicht nur die Pigmentierung steuert, sondern – wie auch beim Menschen – an der hypothalamischen Appetitregulierung maßgeblich beteiligt ist. Wird daher Aguti-Protein auch im Gehirn kontinuierlich exprimiert, kann es dort die appetitsenkende Wirkung von α -MSH antagonisieren, so daß orexigene Signale ungebremst wirken können.

Auch synthetische Moleküle, die wie das Aguti-Protein den MC4-Rezeptor lediglich blockieren, ohne ihn zu aktivieren, sind in der Lage, das Freßverhalten von Labortieren deutlich zu verringern. Andere Peptide, die die Wirkung von Melanokortinen nachahmen, binden an den MC4-Rezeptor und aktivieren ihn. Wenn solche Melanokortin-Mimetika normalen oder adipösen Mäusen ins Gehirn injiziert werden, unterdrücken sie das Freßverhalten der Versuchstiere. Unter solchen Bedingungen läßt sich der Appetit der Tiere kurzfristig auch durch stark orexigen wirkendes Neuropeptid Y nicht wieder anregen.

Beim Menschen wird Aguti-Protein insbesondere im Fettgewebe exprimiert

Menschen haben ebenfalls ein Aguti-Gen, das mit dem der Maus weitgehend (80 %) identisch ist. Hieraus wird auf ähnliche Funktionen der jeweiligen Aguti-Proteinprodukte geschlossen. Doch anders als bei Mäusen wird das Aguti-Gen beim Menschen in einer Reihe von Geweben bzw. Organen wie den Hoden, dem Herz, der Leber,

der Haut und insbesondere dem Fettgewebe exprimiert [2]. Diese Verteilung läßt erkennen, daß die Pigmentierung beim Menschen nicht im Vordergrund steht.

Das Aguti-Protein stimuliert die Adipogenese [3]: Es fungiert im Fettgewebe als parakriner Faktor, der die Proliferationsrate von Präadipozyten hinaufreguliert, und zugleich deren Ausdifferenzierung anregt (Abb. 2). Hierbei antagonisiert Aguti-Protein die antiproliferativen Effekte des α -MSH. Zur Ausdifferenzierung der Präadipozyten kommt es über eine vermehrte Expression des Peroxisomenproliferator-aktivierten Rezeptors γ (PPAR γ ; siehe andrologien.info Juni 2004, S. 78).

Als klinisch relevant erweist sich der Befund, daß die Expression des Aguti-Gens im Fettgewebe durch Glukokortikoide heraufreguliert wird. Ferner wurde nachgewiesen, daß im subkutanen Fett bei Diabetikern vermehrt Aguti-Protein und das Enzym 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (Umwandlung von inaktivem Kortison in aktives Kortisol) vorkommen [3].

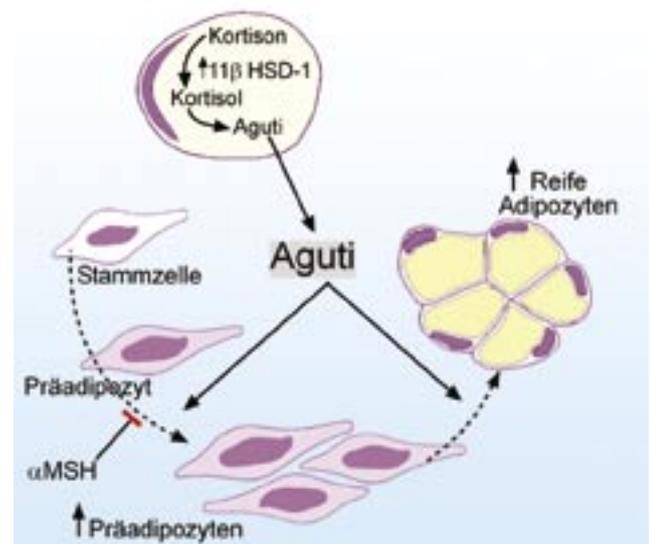


Abb. 2: Regulierung der Adipogenese durch das aguti-Protein (Modellvorstellung): Bei vermehrtem Kortisol kommt es zu einer erhöhten Transkriptionsrate von Aguti-Protein. Dieses blockiert die suppressierende Wirkung des α -MSH auf die Proliferation und Ausdifferenzierung von Präadipozyten (nach Smith SR, et al. 2003).

Im zentralen appetitsenkenden Melanokortin-System hat das Agouti-related Protein (AgRP) die Funktion eines Gegenspielers

Im Jahr 1997 wurde ein Neuropeptid entdeckt, das eine sehr ähnliche Aminosäuresequenz wie das Aguti-Protein aufweist und daher als Agouti-related Protein (AgRP) bezeichnet wird [4]. Es wird hauptsächlich im Hypothalamus exprimiert, wo ihm bei der Regulierung des Hungergefühls eine wichtige Rolle zukommt. Wie das Aguti-Protein antagonisiert auch AgRP die Wirkungen von α -MSH und ACTH an verschiedenen Subtypen des Melanokortinrezeptors. Es wirkt somit appetitsteigernd und führt zu einer Absenkung des Metabolismus.

Im Nucleus arcuatus des Hypothalamus wird AgRP zusammen mit Neuropeptid Y (NPY) von NPY/AgRP-

Neuronen gebildet (Abb. 3). Die Produktionsrate der stark orexigen wirkenden Neuropeptide wird durch Leptin und Ghrelin herunter- bzw. heraufreguliert. Beide Hormone überwinden leicht die Blut-Hirn-Schranke im Bereich des Hypothalamus.

Starke genetische Komponente bei der Entwicklung von Adipositas

Insbesondere anhand der Ergebnisse von Studien an Zwillingen wird geschätzt, daß die Regulierung des Körpergewichts zu etwa 40 % genetisch determiniert ist – andere Schätzungen liegen teilweise sogar deutlich darüber [1].

Mutationen in Genen, die an der Regulierung der Energie-Homöostase beteiligt sind wie dem POMC-Gen oder dem MC4-Rezeptor-Gen, spielen bei der Entwicklung von Adipo-

sitas bereits bei Kindern eine Rolle. Ferner existieren eine Reihe von Polymorphismen in den Genen der an der Appetitregulierung beteiligten Neuropeptide und ihrer Rezeptoren, die zur Entwicklung einer Adipositas prädestinieren können.

Solche Polymorphismen treten teilweise nur in bestimmten ethnischen Bevölkerungsgruppen auf. Dies ist zum Beispiel bei dem Einzelnukleotid-Polymorphismus 199G→A in der Promotor-Region des AgRP-Gens der Fall, der nur bei Menschen kaukasischer Abstammung auftritt. Er begünstigt eine sich im späteren Alter entwickelnde Adipositas [5].

Ein Polymorphismus im POMC-Gen, der auf der Insertion von drei Aminosäuren beruht, trägt zur Modifizierung des Glukosemetabolismus bei. Er spielt eine Rolle bei der Entwicklung einer Adipositas in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter. Hierin wird eine Verbindung zwischen einem Typ-2-Diabetes und Adipositas gesehen [6].

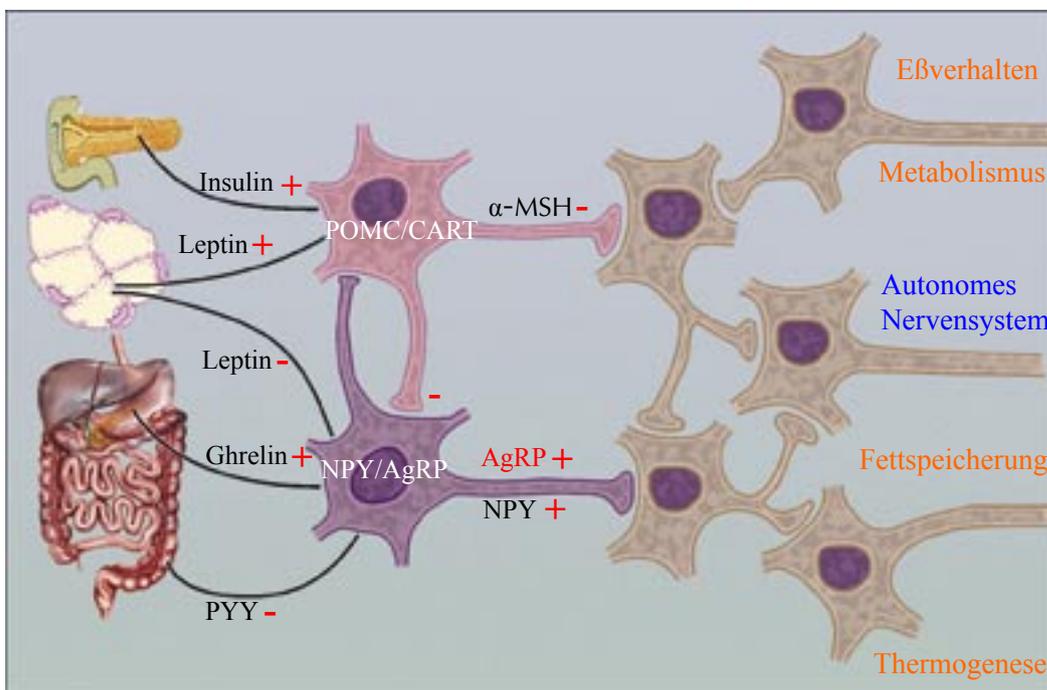


Abb. 3: Signalwege im appetitregulierenden Netzwerk: Im afferenten Schenkel des Regelkreises gelangen Informationen (Leptin, Insulin, Ghrelin, PYY = Peptid YY3-36) über die Ernährungslage in den Hypothalamus. Responsive Neuronen im Nucleus infundibularis (arcuatus) werden stimuliert, Neuropeptide zu bilden. Die Neuropeptide beeinflussen Neuronen in verschiedenen hypothalamischen Kernen im efferenten Schenkel des Regelkreises. (POMC/CART = Proopiomelanokortin/Kokain- und Amphetamin-regulierendes Transkript; α -MSH = α -Melanozyten-stimulierendes Hormon; AgRP = Agouti-related Protein; NPY = Neuropeptid Y)

Literatur:

- [1] Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. 2000. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 404:644-651.
- [2] Kwon HY, Bultman SJ, Loffler C, et al. 1994. Molecular structure and chromosomal mapping of the human homolog of the agouti gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9760-9764.
- [3] Smith SR, Gawronska-Kozak B, Jandurová L, et al. 2003. Agouti expression in human adipose tissue. Functional consequences and increased expression in type 2 diabetes. *Diabetes* 52:2914-2922.
- [4] Ollmann MM, Wilson BD, Yang Y-K, et al. 1997. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278:135-138.
- [5] Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, et al. 2002. A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4198-4202.
- [6] Santoro N, Del Giudice EM, Cirillo G, et al. 2004. An insertional polymorphism of the proopiomelanocortin gene is associated with fasting insulin levels in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4846-4849. *Red. ♦*

Anzeige

Ghrelin

Wie der Magen Hunger signalisiert



Ghrelin ist der natürliche Ligand des hypophysären Wachstumshormon (GH)-Secretagogue-Rezeptors. Es wurde nach intensivem Fahren erst relativ spät entdeckt und weckt seither das Interesse von Forschern unterschiedlicher Fachrichtungen. Denn die Funktionen des Ghrelins umfassen neben der Freisetzung von GH insbesondere die Stimulierung von Hungergefühl. Somit gehört es wie unter anderem das Leptin zu jenen Hormonen, die Informationen über den Ernährungsstatus an den Hypothalamus liefern und auf diese Weise an der Regulierung des Körpergewichts mitwirken. Diesbezüglich trägt es als appetitanregendes Signal sicher dazu bei, die Treue zu Fastenkuren auf eine harte Probe zu stellen.

Ghrelin stand lange Zeit auf der „Fahndungsliste“

Bereits in den späten 1970ern waren synthetische Substanzen bekannt, die aus der Hypophyse das Wachstumshormon (GH) freisetzen. Man hatte auch festgestellt, daß von solchen GH-Sekretagoga ein anderer Rezeptor auf den somatotropen Zellen aktiviert wird als vom endogenen GH-Releasing-Hormon (GHRH). Dieser „Waisen“-Rezeptor konnte dann im Jahr 1996 sogar geklont werden, ohne daß sein natürlicher Ligand bis dahin bekannt war.

Erst im Jahr 1999 war die Fahndung nach dem endogenen Liganden des GH-Secretagogue-Rezeptor erfolgreich [1]. Von der japanischen Arbeitsgruppe, die das Hormon entdeckt hat, erhielt es den Namen Ghrelin, der sich von dem indogermanischen Wort *ghre* für wachsen herleitet. Zugleich soll damit ausgedrückt werden, daß es sich um ein GH-Releasing-Peptid handelt, das die GH-Freisetzung aus den somatotropen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens stimuliert. Andererseits erwies sich Ghrelin als ein Faktor, der

bei der Aufrechterhaltung der Energie-Homöostase eine wichtige Rolle spielt und daher auf Interesse in der Adipositas-Forschung stößt.

Ghrelin wird hauptsächlich im Splanchnikus-Gebiet gebildet

Ursprünglich wurde Ghrelin aus dem Magen von Ratten isoliert [1]. Nachfolgend zeigte sich auch bei Studien am Menschen, daß ein Großteil des im Blutkreislauf befindlichen Ghrelins im Magen produziert wird [2]. Darüber hinaus entstammt es in erheblichem Maße dem gesamten Splanchnikus-Gebiet, und auch weitere Gewebe sind als Bildungsstätte nachgewiesen worden [3].

Auf besonderes Interesse stößt die Expression von Ghrelin in Tumorzellen. Unter anderem wird es sehr viel mehr in malignem als benignem Prostatagewebe gebildet. Die wachstumsfördernde Wirkung von Ghrelin auf Prostatakarzinome wurde an verschiedenen Prostatakarzinom-Zelllinien nachgewiesen [4]. Als eine Konsequenz daraus werden begleitende Therapien mit spezifischen Inhibitoren der Ghrelin-Produktion

oder Ghrelin-Aktivität bei Prostatakrebspatienten ins Auge gefaßt. Diesbezüglich wären allerdings mögliche Auswirkungen auf den Ernährungsstatus zu berücksichtigen.

Beim Normalgewichtigen steigert Ghrelin den Appetit

Mit dem Ghrelin erwies sich erstmalig ein im Blutkreislauf befindliches Hormon als orexigen (grch.: orexis = Hunger, Appetit). Nachdem nachgewiesen wurde, daß Labortiere vermehrt Nahrung aufnehmen und allmählich verfetten, wenn ihnen systemisch Ghrelin zugeführt wird, ließen sich ähnliche Effekte auch an gesunden Versuchspersonen nachvollziehen [5]. Zudem wurde festgestellt, daß der Plasma-Ghrelinspiegel akut vom Ernährungsstatus abhängt (Abb. 1) [6].

Auch der langfristige Ernährungszustand beeinflusst den Ghrelinspiegel. Dieser nimmt mit zunehmendem Body Mass Index (BMI) exponentiell ab, während er bei kachektischen Zuständen sehr hoch ist. Zudem steigt der Ghrelinspiegel bei schlanken, nicht aber bei adipösen Personen

während der Nacht erheblich an [7]. Ein solcher Befund widerspricht allen Erwartungen. Denn man stellt sich doch eher den Dicken von Hunger getrieben des Nachts am Kühlschrank vor. Offenbar ist bei Adipositas die natürliche Regulierung des Hungergefühls außer Kraft gesetzt. Bei einer Gewichtsreduktion kommt es wieder zu einem Anstieg des Ghrelinspiegels.

Verarbeitung der Ghrelin-Signale im Hypothalamus

In die Regulierung des Hungergefühls im Hypothalamus via Ghrelin-Stimuli sind zum einen Neuronen, die sowohl Neuropeptid Y als auch Agouti-related Protein bilden (NPY/AgRP-Neuronen) und zum anderen Proopiomelanokortin (POMC)-Neuronen eingeschaltet [8]. Die neuronalen Reaktionen auf das Ghrelin-Signal setzen

daher ein intaktes zentrales Melanokortin-System voraus.

Bislang ist allerdings nicht geklärt, wie Ghrelin ins Gehirn gelangt. Es kann aber vermutet werden, daß dies auf ähnliche Weise geschieht wie beim Leptin, das ebenfalls via NPY/AgRP-Neuronen auf die Appetitregulierung Einfluß nimmt. Leptin gelangt relativ leicht in den Hypothalamus. Hierfür wurden hochaffine Transporter im Bereich der hypothalamischen Blut-Hirn-Schranke postuliert [9].

Das Ghrelin-Gen kodiert auch für den Gegenspieler des Ghrelins

Bei der Expression des Ghrelin-Gens entsteht zunächst Proghrelin, aus dem durch Spaltung neben Ghrelin ein weiteres, erst kürzlich entdecktes Peptid, das Obestatin, freigesetzt werden kann [10]. Letzteres unterdrückt – wie der Name be-

sagt – das Hungergefühl. Wurde Ratten Obestatin injiziert, fraßen sie nur noch etwa halb so viel wie unbehandelte Kontrolltiere.

Jedes neu identifizierte Hormon, das an der Appetitregulierung beteiligt ist, nährte bei seinen Entdeckern die Hoffnung, mit ihm in das komplexe System der Gewichtshomöostase gezielt eingreifen zu können. Die meisten gaben bislang neue Rätsel auf.

Literatur:

- [1] Kojima M, Hosada H, Date H, et al. 1999. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660.
- [2] Date H, Kojima M, Hosada H, et al. 2000. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141:4255-4261.
- [3] Möller N, Nygren J, Hansen TK, et al. 2003. Splanchnic release of ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:850-852.
- [4] Yeh AH, Jeffery PL, Duncan RP, et al. 2005. Ghrelin and a novel preproghrelin isoform are highly expressed in prostate cancer and ghrelin activates mitogen-activated protein kinase in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 11:8295-8303.
- [5] Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. 2001. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5992-5995.
- [6] Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. 2001. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4753-4758.
- [7] Yildiz BO, Suchard MA, Wong M-L, et al. 2004. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:10434-10439.
- [8] Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, et al. 2004. Orexigenic action of peripheral Ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 145:2607-2612.
- [9] Zlokovic BV, Jovanovich S, Miao W, et al. 2000. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology* 141:1434-1441.
- [10] Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O, et al. 2005. Obestatin, a peptide encoded by ghrelin gene, opposes Ghrelin's effects on food intake. *Science* 310:996-999. Red. ♦

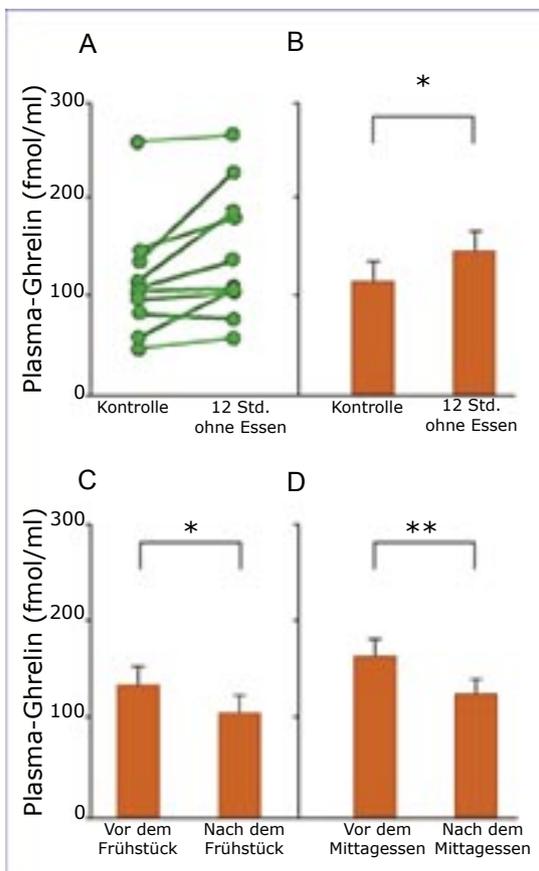
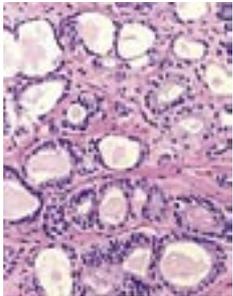


Abb. 1: Die Plasma-Ghrelinkonzentration spiegelt bei gesunden Personen den gegenwärtigen Ernährungszustand wider: **A)** Individuelle Reaktionen auf 12 Stunden ohne Essen (n = 10). **B)** Plasma-Ghrelinspiegel vor und nach zwölfstündigem Fasten (n = 10). **C)** Plasma-Ghrelinspiegel vor und eine Stunde nach dem Frühstück (n = 10). **D)** Plasma-Ghrelinspiegel vor und eine Stunde nach dem Mittagessen (n = 10; nach [6]).

Radikale Prostatektomie versus Watchful Waiting beim lokalisierten Prostatakarzinom



Im Jahr 2002 veröffentlichte die skandinavische Prostate Cancer Group die 6-Jahres-ergebnisse einer Studie, in der die Vorgehensweise der radikalen Prostatektomie und der des Watchful Waiting bei lokalisiertem Prostatakarzinom miteinander verglichen wurden. In dieser randomisierten Studie ergab sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der karzinomspezifischen Mortalität für die radikale Prostatektomie [1]. In Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll wurde jetzt nach drei Jahren Follow-up eine weitere Auswertung der Studie vorgenommen. Hierbei sollten in erster Linie zwei Hypothesen überprüft werden: Zum einen war prognostiziert worden, daß nach der Operation die relative Risikoreduktion tumorspezifischer Mortalität mit der Zeit weiter zunimmt, davon ausgehend, daß die Entfernung des Tumors einer Metastasierung vorbeugt. Andererseits wurde erwartet, daß sich durch die radikale Prostatektomie auch das Gesamtüberleben verbessert [2].

Das relative krebspezifische Risiko nach radikaler Prostatektomie sinkt im Vergleich zum Watchful Waiting mit zunehmender Nachbeobachtungszeit

Von Oktober 1989 bis Februar 1999 wurden für die Studie 695 Patienten (Durchschnittsalter ca. 65 Jahre) mit einem frisch diagnostizierten Prostatakarzinom im Frühstadium (T1b, T1c oder T2) rekrutiert. Die Männer wurden randomisiert entweder radikal prostatektomiert (n=347) oder einem Watchful Waiting (n=348) zugeteilt. Als primärer Endpunkt der Studie wurde das tumorspezifische Ableben festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren das Versterben aufgrund jedweder Ursache, die Metastasierung und die lokale Progression.

Seit Studienbeginn verstarben im Prostatektomie-Arm signifikant weniger Männer am Krebs als im Watchful-Waiting-Arm (8,6 % vs. 14,4 %).

Während der aktuell hinzugekommenen zwei Nachbeobachtungsjahre vergrößerte sich die Differenz von 2 % auf nun mehr als 5 % (Abb. 1).

Die Auswertung der Daten nach unterschiedlichen Altersgruppen zeigte, daß der Überlebensvorteil in der Prostatektomie-Gruppe im wesentlichen nur bei den unter 65jährigen zum Tragen kommt. Hingegen ließen die unterschiedlichen Mortalitätsraten in beiden Armen keine Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnosestellung und dem Gleason-Score erkennen.

Die Zehnjahresdaten weisen in der Prostatektomie-Gruppe auch eine niedrigere Gesamtmortalität aus als in der Watchful-Waiting-Gruppe aus

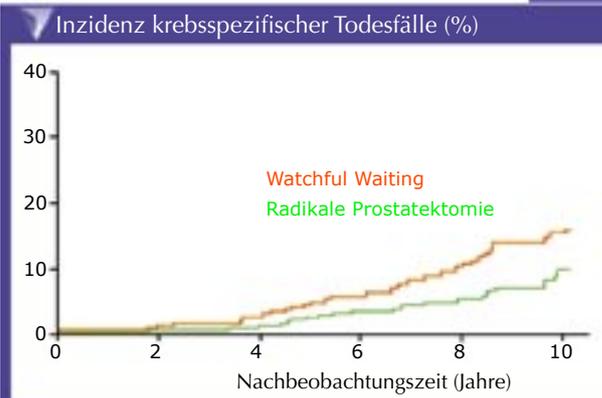
Die Anzahl der Todesfälle, die nicht im Zusammenhang mit der Krebserkrankung standen, war mit 53 Pati-

enten in der Prostatektomie-Gruppe und 56 Patienten in der Watchful-Waiting-Gruppe etwa gleich groß. Doch aufgrund der erheblich angestiegenen Differenz bei der krebspezifischen Mortalität resultiert bei den Zehnjahresdaten auch eine signifikant niedrigere Gesamtmortalitätsrate zugunsten der Prostatektomie (Abb. 2).

Die Risiken der Fernmetastasierung und der lokalen Progression waren bei einem Watchful Waiting erheblich erhöht

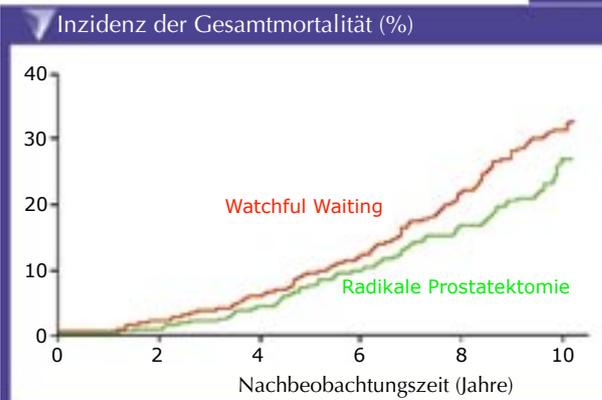
Während der ersten vier bis fünf Jahre traten Fernmetastasen in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. Danach stellte sich ein deutlicher Vorteil zugunsten der radikalen Prostatektomie ein (Abb. 3). Auch unter den Männern, die nicht direkt an der Krebserkrankung starben, hatten diejenigen in der Watchful-Waiting-Gruppe vermehrt unter Metastasen zu leiden.

Abb. 1



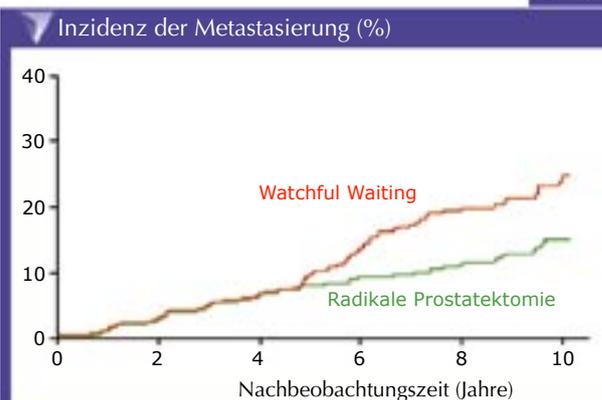
Kumulatives Risiko, am Karzinom zu sterben: Die Differenz der krebspezifischen Mortalität zwischen radikaler Prostatektomie und Watchful Waiting nimmt mit anwachsender Nachbeobachtungszeit zu [2].

Abb. 2



Kumulatives Risiko der Gesamtmortalität: Nach einem Follow-up von 7 bis 8 Jahren stellt sich ein Vorteil beim Gesamtüberleben zugunsten der radikalen Prostatektomie ein [2].

Abb. 3



Kumulatives Risiko, Fernmetastasen zu entwickeln: Innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Diagnosestellung war das Risiko, Fernmetastasen zu bilden, in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Nach acht Jahren betrug der Unterschied etwa 14 % zugunsten der Prostatektomie [2].

zur Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie und einem Watchful Waiting [3]. Während der Nachbehandlung beantworteten 326 der Patienten, die zwischen Januar 1989 und Februar 1996 rekrutiert worden waren, Fragen zu bestimmten Symptomen, den damit verbundenen Unannehmlichkeiten, ihrem Wohlbefinden und der Einschätzung ihrer Lebensqualität. Nach einer radikalen Prostatektomie traten in dieser Studie eine erektile Dysfunktion (80 %) und inkontinente Episoden (49 %) eindeutig häufiger auf als bei Patienten in der Watchful-Waiting-Gruppe (45 % vs. 21 %). Obstruktives Harnverhalten kam insgesamt selten vor. Probleme mit der Darmentleerung waren in beiden Gruppen etwa gleich prävalent. Desgleichen ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Depressionen und Angstgefühlen, dem allgemeinen Wohlbefinden sowie der subjektiv empfundenen Lebensqualität.

Im weiteren Verlauf der Nachbehandlung kam es in der Watchful-Waiting-Gruppe zu einem überproportionalen Anstieg von Fällen lokaler Progression, als deren Folgen Miktionsprobleme, Schmerzen und Angstgefühle vermehrt auftraten. In dieser Gruppe wurden zudem häufiger als in der Prostatektomie-Gruppe andere Therapien wie eine Androgendepriavation oder palliative Maßnahmen erforderlich.

Literatur:

[1] Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. 2002. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 347: 781-789.
 [2] Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. 2005. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 352:1977-1984.
 [3] Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. 2002. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 347:790-796. *RM* ♦

Bereits nach 5 Jahren Follow-up war der Unterschied bezüglich lokaler Progression zwischen beiden Armen signifikant und nahm im weiteren Verlauf noch erheblich zu. Nach 10 Jahren ergibt sich eine absolute Risikoreduktion von ca. 25 Prozentpunkten zugunsten der radikalen Prostatektomie.

Die subjektive Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie und beim Watchful Waiting unterscheidet sich nicht wesentlich

Parallel zur Publikation der 6-Jahresergebnisse der Studie im Jahr 2002 erschien eine Arbeit

OAB/Muskarinrezeptoren

„Antennen“ für Acetylcholin im gesamten Organismus auf Empfang



Amanita muscaria

Acetylcholin fungiert im Zentralnervensystem (ZNS) und im vegetativen peripheren Nervensystem als synaptischer Überträgerstoff. Seine Wirkungen kommen entweder über nikotinerge oder muskarinerge Acetylcholinrezeptoren zustande. Letztere gewinnen als Zielmoleküle für medikamentöse Therapien zunehmend an Bedeutung. Muskarinrezeptor-Antagonisten (sogenannte Antimuskarinika) haben sich als einzige effektive medikamentöse Behandlungsoption bei überaktiver Blase (OAB) und Dranginkontinenz durchgesetzt. Ihre Anwendung wird allerdings häufig durch Nebenwirkungen begrenzt. Diesbezüglich ist die Verbreitung von Muskarinrezeptor-Subtypen und die Rezeptorkinetik verschiedener Antimuskarinika von Interesse.

Muskarinrezeptoren sind Acetylcholinrezeptoren, die sich durch das Pilzgift Muskarin aktivieren lassen

Die Familie der muskarinergen Acetylcholinrezeptoren umfaßt fünf Subtypen, M1– M5, die alle von einem separaten Gen kodiert werden. Das Rezeptorprotein durchspannt die Zellmembran von Nervenzellen jeweils siebenfach. Es handelt sich um ein G-Protein-bindendes Molekül, bei dessen Aktivierung eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang gesetzt wird. Je nachdem, mit welchem G-Protein ein Muskarinrezeptor interagiert, werden verschiedene Reaktionswege über unterschiedliche sekundäre Botenstoffe beschritten.

Namengebend für die Muskarinrezeptoren ist Muskarin, ein Pilzgift, das insbesondere im Fliegenpilz, *Amanita muscaria*, vorkommt. Es handelt sich um ein quartäres Ammoniumsalz, das als Parasympathikomimetikum am Herzen negativ chrono- und

inotrop wirkt, den Tonus und die Peristaltik im Magen-Darm-Trakt steigert, sowie Vasodilatation, Bronchokonstriktion und Miosis bewirkt. Ins ZNS gelangt Muskarin als salzartige Verbindung nicht.

Im Gehirn beeinflusst Acetylcholin über den M1-Rezeptor das kognitive Leistungsvermögen

Wichtigster Muskarinrezeptor-Subtyp im Gehirn ist M1. Er dominiert anteilmäßig mit ca. 36 % gegenüber 21 % M2- und 25 % M3-Rezeptoren. Durch Aktivierung oder Deaktivierung des M1-Rezeptors im frontalen Kortex und im Hippokampus werden kognitive Funktionen wie Orientierungs-, Konzentrations- und Merkfähigkeit beeinflusst. Deshalb kann eine Schwächung der Acetylcholin-Stimuli insbesondere bei älteren Menschen – sei es durch den Verlust an M1-Rezeptoren im Alter, oder durch eine Behandlung mit Antimuskarinika, die über die Blut-Hirn-Schranke gelan-

gen – unter Umständen zu gefährlichen kognitiven Leistungseinbußen kommen. In der Behandlung der überaktiven Blase bietet Trospiumchlorid (z. B. Spasmex®) diesbezüglich den Vorteil, daß es als quartäres Ammoniumsalz nicht ins Gehirn gelangt.

Über cholinerge und anticholinerge Substanzen in Verbindung mit M1-Rezeptoren wirken auch halluzinogene Drogen wie Arecolin (Betel-Nuß) bzw. Atropin (Stechapfel, Tollkirsche).

Für die direkte Detrusorkontraktion sind in der gesunden Harnblase die M3-Rezeptoren verantwortlich

Die Kontraktion des Detrusors wird durch Aktivierung des vesikulären M3-Rezeptors ausgelöst [1]. Hierbei kommt es offenbar nicht zu der bislang vielfach angenommenen Kontraktionsauslösung durch vermehrte Freisetzung des sekundären Botenstoffs Inositoltriphosphat (IP3) und die von ihm induzierte Erhöhung der

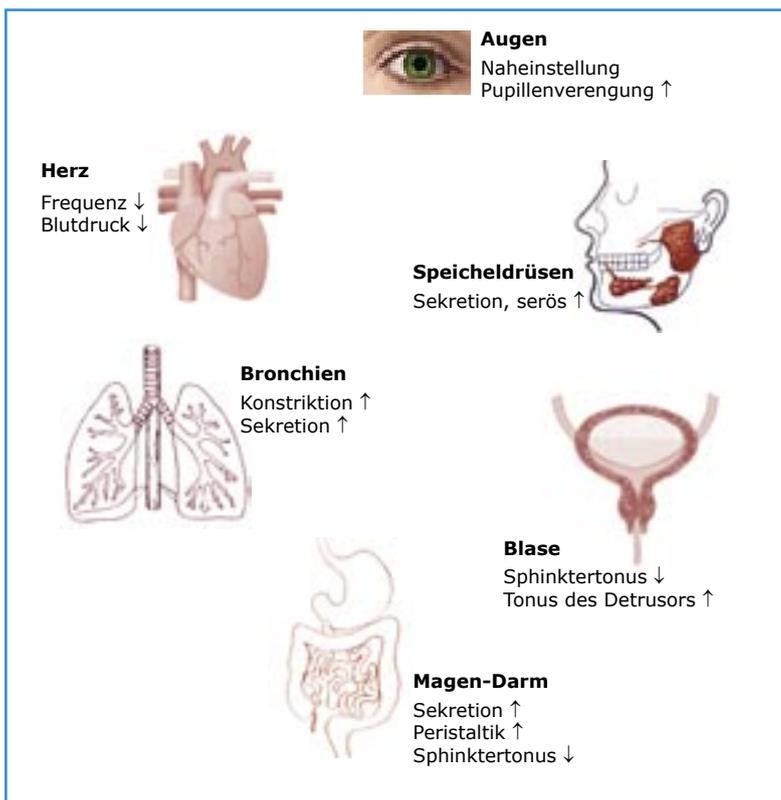


Abb. 1: Hemmende und aktivierende parasympathische Effekte kommen an den meisten Organen überwiegend über muskarinerge Rezeptoren vom Typ 3 zustande. Im Herzen dominieren allerdings die M2-Rezeptoren.

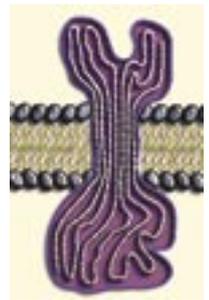
tere hat nach neueren Erkenntnissen eine muskarinerge Komponente. Denn bei Instillation von Antimuskarinika in die Harnblase von Ratten, läßt sich eine Carbachol-induzierte Kontraktion des Detrusors unterdrücken [4]. Dieser topische Effekt ist möglicherweise von pharmakologischem Nutzen: Die Carbachol-induzierte Kontraktion des Detrusors bei Ratten läßt sich auch unterdrücken, wenn ihnen der Urin von Menschen in die Blase instilliert wurde, die Trospiumchlorid eingenommen hatten. Wurden hingegen von den Urinspendern Tolterodin oder Oxybutynin ebenfalls in vorgeschriebener Dosierung eingenommen, wurde bei den damit behandelten Ratten durch Carbachol eine Detrusorkontraktion ausgelöst [5].

Am Herzmuskel vermitteln M2-Rezeptoren die dämpfende Modulation des Nervus vagus

Sämtliche Regionen des menschlichen Herzens werden über den Plexus cardiacus vom Nervus vagus innerviert. Hierdurch wird der Sinusrhythmus im Zusammenspiel mit den Nervi cardiaci des Sympathikus den Erfordernissen des Organismus angepaßt.

Die Muskarinrezeptoren des Herzens sind zu ca. 90 % vom Typ M2. Ihre parasympathische Wirkung in den Vorhöfen (Bradykardie) kommt über inhibitorische G-Proteine zustande. In den Kammern vermitteln die M2-Rezeptoren negativ inotrope Effekte.

In den Koronargefäßen wurden M3-Rezeptoren nachgewiesen. Diese sollen nach Ergebnissen aus Tierversuchen in erster Linie eine Relaxation der Koronargefäße bewirken [6]. Jüngsten Erkenntnissen zufolge werden den M3-Rezeptoren am Herzen zytoprotektive Wirkungen beigegeben. Acetylcholin-Einflüsse sollen vor ischämischen myokardialen Schäden schützen [7].



G-Protein-gekoppelter, die Plasmamembran siebenfach durchspannender Rezeptor.

intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Vielmehr spielen die Inhibition von Kaliumkanälen und die rho-Kinase eine Rolle. Letztere bewirkt unter anderem eine vermehrte Phosphorylierung des Myosinmoleküls und induziert hierdurch die Muskelkontraktion [2].

In der Harnblase übertrifft der M2- den M3-Rezeptor zahlenmäßig um ein Mehrfaches. Das spricht für eine wichtige Rolle im Rahmen der Kontrolle von Harnspeicherung und Harnentleerung. Nach gängiger Auffassung wird die über β_3 -Rezeptoren sympathisch gesteuerte Detrusorrelaxation während der Speicherphase durch die Aktivität von M2-Rezeptoren während der Entleerungsphase außer Kraft gesetzt. Aufgrund der Bedeutung der M2-Rezeptoren für die Harnblasenfunktion ist eine selektive M3-Blockade bei OAB wahrscheinlich nicht zielführend.

Bei In-vitro-Experimenten mit Harnblasengewebe von Knock-out-Mäusen, denen entweder das Gen für den M2- oder den M3-Rezeptor stummgeschaltet worden war, erwies sich die kontraktionsvermittelnde Rolle der M2-Rezeptoren als weniger ausgeprägt als die der M3-Rezeptoren. Sind beide Rezeptoren zugleich ausgeschaltet, werden acetylcholinerge Signale nicht mehr verarbeitet. Andererseits war die Blasenfunktion bei diesen Doppelt-Knock-out-Mäusen im lebenden Tier nicht gestört. Bei Ausschaltung der muskarinergen Rezeptoren werden offenbar nichtcholinerge Mechanismen hochreguliert [3].

Zur parasympathisch gesteuerten Blasenentleerung trägt nicht nur die efferente Innervation der glatten Detrusormuskulatur, sondern auch die afferente sensorische Innervation in der vesikalen Schleimhaut bei. Letz-

Via M3-Rezeptoren werden zahlreiche weitere Körperfunktionen in einer Reihe von Organen parasympathisch reguliert

Parasympathische hemmende oder aktivierende Einflüsse werden in zahlreichen Organen überwiegend durch den M3-Rezeptor vermittelt (Abb. 1). Diese Rezeptoren sind in erster Linie auf glatten Muskelzellen und in Drüsen lokalisiert. Sie induzieren Muskelkontraktionen und eine erhöhte Sekretion.

Speicheldrüsen: In der rein serösen Ohrspeicheldrüse (Parotis) kommen ausschließlich M3-Rezeptoren vor. Hingegen erfolgt die Steuerung des Speichelflusses in der Glandula sublingualis und der Gl. submandibularis auch über M2-Rezeptoren [8].

Schweißdrüsen: Außer M1-Rezeptoren sind in den Schweißdrüsen alle anderen Subtypen nachgewiesen worden. Die Regulierung Schweißproduktion ist aber eindeutig von M3-Rezeptoren abhängig.

Pankreas: Parasympathische Effekte am exokrinen Pankreas werden über M1- und M3-Rezeptoren vermittelt

[9]. Letztere steuern zusammen mit M1-Rezeptoren auch die endokrine Funktion der β -Zellen in den Langerhansschen Inseln [10].

Magen-Darm-Trakt: Die Motilität des Kolons, des Ileums und des Magens wird über M3-Rezeptoren ange-regt. Insbesondere bei den neueren Antimuskarinika zur Behandlung der überaktiven Blase scheint Obstipation eine der auffälligsten Nebenwirkungen zu sein.

Auge: Der für die opthalmologischen Nebenwirkungen verantwortliche Rezeptortyp ist der M3-Rezeptor. Er löst neben dem Kammerwasserflow die Akkomodation und Miosis des Ziliarmuskels bzw. der Linse aus.

Affinität bezeichnet die Neigung, an einen Rezeptor zu binden und Selektivität die vorzugsweise Affinität zu einem speziellen Rezeptor

Als Maß für die Rezeptoraffinität dient der pK_i -Wert. Dieser ist wie der pH-Wert ein negativer dekadischer Logarithmus, so daß ein um eins höherer Wert eine 10fach niedrigere Konzentration ausdrückt. Mit einem pK_i von 9,3 besitzt Trospiumchlorid gegenüber dem M3-Rezeptor die größte Affinität aller für die Indikation überaktive Blase zugelassenen Antimuskarinika (Abb. 2). Demzufolge wird mit dieser Substanz bei der vergleichsweise niedrigsten Konzentration die halbmaximale Wirkung erzielt.

Mit einer hohen Rezeptorselektivität pharmakologischer Substanzen lassen sich vielfach Nebenwirkungen reduzieren. Dies ist durch eine M3-Selektivität der Antimuskarinika zur Behandlung der überaktiven Blase nur bedingt möglich. Bei einem Unterschied der pK_i -Werte von M3 zu M1 von 1,7 im Fall von Darifenacin ist unter Umständen davon auszugehen, daß sich zentralnervöse Wirkungen re-

duzieren. In der Mehrheit der Organe sind aber M3-Rezeptoren – wie in der Harnblase – an der Regulierung der Funktion maßgeblich beteiligt.

Literatur:

- [1] Fetscher C, Fleischman M, Schmidt M, et al. 2002. M3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol* 136:641-643.
- [2] Schneider T, Fetscher C, Krega S, Michel MC. 2004. Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of human urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 309:1148-1153.
- [3] Kumar V, Cross RL, Chess-Williams R, Chapple CR. 2005. Recent advances in basic science for overactive bladder. *Curr Opin Urol* 15:222-226
- [4] Kim Y, Yoshimura N, Masuda H, et al. 2005. Antimuscarinic agents exhibit local inhibitory effects on muscarinic receptors in bladderafferent pathways. *Urology* 65: 238-242.
- [5] Kim Y, Yoshimura N, Masuda H, et al. 2006. Intravesical instillation of human urine after oral administration of trospium, tolterodine and oxybutynin in a rat model of detrusor overactivity. *BJU Int* 97:400-403.
- [6] Lamping KG, Wess J, Cui Y, et al. 2004. Muscarinic (M) receptors in coronary circulation: gene-targeted mice define the role of M2 and M3 receptors in response to acetylcholine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1253-1258.
- [7] Yang B, Lin H, Xu C, et al. 2005. Choline produces cytoprotective effects against ischemic myocardial injuries: evidence for the role of cardiac m3 subtype muscarinic acetylcholine receptors. *Cell Physiol Biochem* 16:163-174.
- [8] Melvin JE, Yule D, Shuttleworth T, Begenisich T. 2005. regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells. *Annu Rev Physiol* 67:445-469.
- [9] Niebergall-Roth E, Singer MV. 2003. Control of pancreatic exocrine secretion via muscarinic receptors: which subtype(s) are involved? A review. *Pancreatology* 3: 284-292.
- [10] Iismaa TP, Kerr EA, Wilson JR. 2000. Quantitative and functional characterization of muscarinic receptor subtypes in insulin-secreting cell lines and rat pancreatic islets. *Diabetes* 49:392-398.

In Anlehnung an den Vortrag „Medikamentöse Therapie der OAB: »Good News oder Never Ending Story?« von Dr. med. Andreas Wiedemann (Gelsenkirchen) anlässlich der 9. Bamberger Gespräche „Der ältere Patient mit Blasenfunktionsstörungen – Sinnvolle Diagnostik und Therapie in der Praxis“ am 10. September 2005 in Bamberg. *Red.* ♦

Rezeptoraffinität					
pKi-Werte im Radio-Liganden-Assay					
	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
Solifenacin	7,6	6,9	8,0	?	?
Darifenacin	8,2	7,4	9,1	7,3	8,0
SPM 7605	8,7	8,8	8,2	9,0	8,3
Tolterodin	8,8	8,0	8,5	7,7	7,7
Oxybutynin	8,7	7,8	8,9	8,0	7,4
Propiverin	6,6	5,4	6,4	6,0	6,5
Trospium	9,1	9,2	9,3	9,0	8,6

Abb. 2: pK_i -Werte der auf dem Markt befindlichen Anticholinergika (Ausnahme: SPM 7605, der aktive Metabolit von Fesoterodin, dessen Zulassung für 2007 vorgesehen ist) zusammengestellt von Dr. med. Andreas Wiedemann (Gelsenkirchen).

Anzeige

Altershypogonadismus

Wie erkennt man den behandlungsbedürftigen Patienten?



Anlässlich des 5th World Congress on the Aging Male in Salzburg stellten Experten die neuen internationalen Leitlinien zur Therapie des Hypogonadismus bei einem Symposium des Unternehmens Solvay vor und gaben zugleich klare Empfehlungen, wie Patienten, bei denen eine Testosterontherapie indiziert ist, zu erkennen sind. Bei mehr als 40 % der Männer über 65 Jahren ist mit einem Altershypogonadismus (Late-onset-Hypogonadismus) zu rechnen. Speziell bei Typ-2-Diabetikern und Männern mit Erektionsstörungen empfiehlt es sich, nach einem Testosteronmangel zu fahnden.

Der Late-onset-Hypogonadismus ist nach den gemeinsam von der International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM), der International Society of Andrology (ISA) und der European Association of Urology (EAU) formulierten Leitlinien ein klinisches und biochemisches Syndrom des alternden Mannes, charakterisiert durch Symptome und einen laborchemisch verifizierten Testosteronmangel. Eine Testosterontherapie sollte nur bei symptomatischen Männern mit erniedrigten Testosteronwerten begonnen werden. Zur Therapie des Altershypogonadismus sollten – aufgrund der raschen Absetzbarkeit im Falle von Komplikationen – kurz wirkende Präparate, wie Gele, gegenüber Depotpräparaten bevorzugt werden.

Bei Adipositas nicht auf einen Wert verlassen

Zur Orientierung reicht die Bestimmung des Gesamttestosterons. Zum Nachweis eines Hypogonadismus empfiehlt Professor Hermann Behre (Halle) die Bestimmung des Gesamttestosterons und zusätzlich die des Sexualhormon-bindenden Globu-

lins (SHBG), um das freie Testosteron zu ermitteln. Auch bei Patienten mit Gesamttestosteronwerten im Intermediärbereich (8-12 nmol/l) sollte unbedingt das SHBG berücksichtigt werden. Wie wichtig dieser Passus der neuen Empfehlungen zur Testosterontherapie ist, erläuterte Behre anhand einer Kasuistik:

Ein 61jähriger Patient klagte über mangelnde Leistungsfähigkeit im Arbeitsleben: Er hatte bei einem neuen, jüngeren Chef Probleme, seinen Mann zu stehen. Tatsächlich wies das Gesamttestosteron mit 9,7 nmol/l auf einen Sexualhormonmangel hin. Aufgrund erheblichen Übergewichts wies der Patient jedoch auch einen stark erniedrigten SHBG-Spiegel auf. Hierdurch lag Testosteron vermehrt in freier Form vor. Behre erläuterte, daß eine Adipositas den altersbedingten Abfall des freien Testosterons im wahrsten Sinne aufwiegen und „ins Gegenteil kehren“ kann. Dementsprechend ergab die Berechnung des freien Testosterons bei besagtem Patienten mit über 297 pmol/l einen völlig normalen Wert, so daß eine Hormontherapie nicht angezeigt erschien. Der Androloge riet dem Patienten zu mehr körperlicher

Aktivität und Reduktion des Übergewichts.

Eine Testosterongabe sollte nach den Empfehlungen erst bei subnormalen Werten des freien Testosterons (< 180 pmol/l) begonnen werden, wenn sie in einer zweiten Laboranalyse verifiziert wurden und das Prolaktin im Normbereich liegt.

Wie sein US-Kollege Professor Abraham Morgentaler (Boston) darlegte, beginnt er eine Testosterontherapie grundsätzlich mit einem Gel (wie Androtop Gel®). Für dieses Präparat liegen umfangreiche Langzeitdaten vor. In einer über drei Jahre laufenden Studie verbesserte sich die Symptomatik schnell und anhaltend – und zwar hinsichtlich Stimmung, Körperzusammensetzung, Knochendichte und Sexualfunktion.

Besonders interessant ist, daß bei Männern mit Erektionsstörungen, die auf PDE5-Hemmer wie Sildenafil nicht ausreichend ansprechen, ein Testosteronmangel die Ursache sein kann. Diesen Männern kann durch eine Testosteronsubstitution, gegebenenfalls in Kombination mit Sildenafil, geholfen werden, erläuterte Professor Mario Maggi (Florenz). Wenn sich die Problematik nicht

bessert, obwohl die Testosteronwerte im Normbereich liegen, ist nach anderen Ursachen zu forschen. Möglicherweise liegt in diesen Fällen die Ursache beim Androgenrezeptor (AR), gab Professor Eberhard Nieschlag (Münster) zu bedenken: Bei einer hohen Zahl von CAG-Repeats im AR-Gen vermindert sich die Androgen-Sensitivität.

PSA-Anstieg um 0,37 ng/ml in 36 Monaten

Das bei Hypogonadismus verminderte Prostatavolumen nimmt unter der Hormontherapie zu – allerdings nur bis zu einer Größe, wie sie eugonadale Männer aufweisen. Ähnlich ist die Situation beim PSA, wie Morgentaler weiter darlegte. Einen Anstieg um 0,3 ng/ml in den ersten sechs Therapiemonaten bezeichnete Professor Alvaro Morales (Kingston/Kanada) als normal. Dies bestätigt sich in der Langzeitstudie mit AndroGel® (in Deutschland Androtop® Gel): Innerhalb von 36 Monaten stieg der PSA-Wert durchschnittlich um 0,37 ng/ml und verblieb damit wie erwartet im Normbereich.

Morgentaler entkräftete in diesem Zusammenhang Befürchtungen, wonach eine physiologische Testosterontherapie okkulte Prostatakarzinome regelrecht „explodieren lassen könne“. Er belegte dies auch anhand eigener Daten: Bei Männern mit intraepithelialen Neoplasien der Prostata (PIN) wurden manifeste Karzinome unter der Hormontherapie nicht häufiger diagnostiziert als aufgrund der durchschnittlichen Inzidenz zu erwarten war. Insgesamt traten in allen Untersuchungen zur Testosterontherapie bei Hypogonadismus Prostatakarzinome in einer Häufigkeit von etwa einem Prozent auf – und damit nicht häufiger als bei Männern ohne Hormongabe, so der Referent. Karzinome treten aber gehäuft auf, wenn der Testosteronspiegel sinkt – im Alter.

Bei älteren Diabetikern auch an einen Testosteronmangel denken

Die Inzidenz eines Testosteronmangels liegt in Hausarztpraxen bei Männern im Alter von 45 Jahren und darüber mit knapp 40 % relativ hoch. Noch wenig bekannt ist, daß Diabetiker im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Männern ein doppelt so hohes Risiko aufweisen, einen Testosteronmangel zu entwickeln. Dieses Ergebnis der sogenannten HIM (hypogonadism in males)-Studie hat Dr. John J. Brennan (Marietta) zusammen mit Kollegen aus San Antonio auf einem Poster präsentiert. In die US-Studie gingen 2.162 „Normalpatienten“ aus 95 Praxen ein, die 45 Jahre oder älter waren; überwiegend suchten sie die Ärzte wegen eines „check up“ auf. Das durchschnittliche Alter der Männer lag bei 60 Jahren, mit einem mittleren Body Mass Index von 29,7 kg/m² hatten sie deutliches Übergewicht.

Mehr als ein Fünftel (23 %) von ihnen waren Diabetiker, über ein Drittel (38,7 %) wiesen ein Gesamttestosteron von unter 3 ng/ml (entsprechend 10,4 nmol/l) auf. Das Testosterondefizit war erwartungsgemäß altersassoziiert: Männer über 65 Jahre waren 1,24mal häufiger betroffen (42 %) als 45-64-jährige (39,66 %).

Die hypogonadalen Männer wiesen signifikant häufiger Symptome eines metabolischen Syndroms auf als eugonadale Männer: Männer mit Diabetes waren zu 50 % hypogonadal, Hypertoniker zu 42 %, Adipöse (BMI > 25 kg/m²) und Patienten mit Hyperlipidämie zu 40 %. Insgesamt erhielten zu diesem Zeitpunkt aber nur 80 der Patienten eine Testosterontherapie.

In ihrem Resümee betonen die Autoren, daß es sich speziell bei älteren Diabetikern empfiehlt, auf einen möglichen Testosteronmangel zu achten. Ihr Risiko ist gegenüber gesunden Männern gleichen Alters ver-

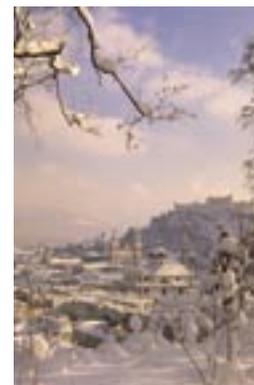
doppelt. Laborchemisch war in dieser Untersuchung jeder zweite Mann hypogonadal. Trotzdem hatten von den 495 Diabetikern nur 21 eine Testosterontherapie erhalten. Im Vergleich mit eugonadalen gaben die unbehandelten hypogonadalen „Zuckerpatienten“ auch mehr Probleme an: Bei genauerer Befragung fand sich häufiger eine verminderte Sexualfunktion (verminderte Frequenz, Fähigkeit, Libido), und auch körperlich fühlten sich diese Patienten häufiger überanstrengt.

Die Compliance ist beim Gel am besten

Männer mit Late-onset-Hypogonadismus bleiben am längsten bei einer Testosterontherapie, wenn sie ein Gel anwenden. Zu diesem Ergebnis kamen Andrologen der Unikliniken in Gießen und Marburg bei der Auswertung ihrer Patienten.

Wie sie auf einem Poster beim Weltkongreß darstellten, lagen von insgesamt 2.770 Männern Hormonanalysen vor. 378 Patienten waren älter als 50 Jahre, 84 davon wurden direkt in der Klinik behandelt, 58 % der Patienten erhielten eine Testosterontherapie. Am häufigsten wurde dabei ein Gel eingesetzt. Die Autoren wollten nun wissen, wie lange die Männer der Medikation treu blieben – und fanden zu ihrer Überraschung keine Korrelation mit dem Testosteron-Ausgangswert. Die Compliance erwies sich als altersunabhängig. Drei Patienten wandten das Sexualhormon überhaupt nicht an, 13 nur über ein Jahr. 19 Männer gaben an, der Medikation über ein Jahr lang treu geblieben zu sein – die meisten waren Gel-Anwender.

5th World Congress on the Aging Male, Solvay-Symposium: „Choosing the Right Patient for Testosterone Replacement Therapy“ 10. Februar 2006, Salzburg ♦





Haben niedrige Testosteronspiegel Indikator-Funktion?

Höheres Alter, koronare Herzerkrankungen, Übergewicht, Diabetes und metabolisches Syndrom sind mit einem niedrigen Testosteronspiegel vergesellschaftet. Kausale Zusammenhänge sind zumindest teilweise möglich. Ziemlich wahrscheinlich sind sie bei Insulinresistenz. Dennoch ist es für eine Prophylaxe durch Ausgleich des Hormons noch zu früh, so Professor Alex Vermeulen (Gent) in Salzburg.

Bei gesichertem Hypogonadismus sind nach langfristiger Testosterongabe positive Auswirkungen auf Knochen, Muskeln, Körperzusammensetzung, Stimmung und Sexualität nachgewiesen. Auf kurze Frist wurde eine erhöhte Belastbarkeit von Patienten mit Angina pectoris und eine leicht verbesserte Stoffwechsellage bei Männern mit Diabetes Typ 2 belegt. Bei Testosteronmangel mit entsprechender Symptomatik spricht bei Beachtung der Kontraindikationen nichts gegen einen Testosteronausgleich – auch und gerade bei Diabetikern.

Testosteronmangel prädiktiv für Diabetes Typ 2

Niedrige Testosteronwerte sind prädiktiv für die Entwicklung eines Diabetes Typ 2, wie die Massachusetts Male Aging Study ausweist: Bei über 1.000 Männern zwischen 40 und 70 Jahren, die über sieben bis zehn Jahre beobachtet wurden, erwies sich – nach Korrektur der übrigen Einflussfaktoren – ein niedriges freies Testosteron als aussagekräftiger Risikofaktor. Die Insulinresistenz entwickelt sich bei hypogonadalen Männern unabhängig vom Body Mass Index (BMI). „Beides zusammen legt nahe, daß Testo-

steronmangel zur Entwicklung eines Diabetes Typ 2 beiträgt.“

Ob der prophylaktische Ausgleich des relativen Hormonmangels die verschiedenen Erkrankungen aufhalten oder verhindern kann, ist noch nicht klar. Einige kleinere und zeitlich limitierte Untersuchungen deuten laut Vermeulen in diese Richtung. So vermindert eine Testosterontherapie zahlreiche Risikofaktoren des metabolischen Syndroms: Sie senkt die Fettmasse, den Cholesterinspiegel, das Fibrinogen und den Inhibitor des Plasminogen-Aktivators Typ 1.

Die kurzzeitige Gabe von Testosteron verbessert die Symptomatik der

koronaren Herzkrankheit, Patienten mit Angina pectoris zeigen eine gesteigerte Belastbarkeit im EKG und Langzeit-EKG. Die Ergebnisse hinsichtlich der Diabetes-Entwicklung sind widersprüchlich: Einige Untersuchungen legen positive Effekte einer Testosterontherapie auf Komplikationen eines Diabetes Typ 2 nahe, andere zeigten keinen Einfluß auf den Verlauf.

Vermeulen fordert Placebo-kontrollierte Langzeitstudien, um die Frage der Primärprävention mit Testosteron hinsichtlich verbesserter Insulinsensitivität und Hinauszögern einer koronaren Herzkrankheit zu klären. *Le ♦*

Urologische Symptome und Hormone

„Wechselbeziehungen“, die keine sind

Mit dem Alter nehmen urologische Symptome wie Miktionsbeschwerden zu – das freie und bioverfügbare Testosteron ab. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang löst sich allerdings „in Luft auf“, wenn gesicherte Einflussfaktoren berücksichtigt werden.

In der Boston Area Community Health (BACH) Survey wurden bei

1.899 Männern Hormonspiegel bestimmt und urologische Symptome abgefragt. Bei 19 % fanden sich Probleme des unteren Harntraktes (BPH-Symptomatik), 6 % litten an Harninkontinenz, 9 % an Harntröpfeln und 4 % an verzögerter Miktions. Testosteron und DHEA-S korrelierten negativ mit den BPH-Beschwerden, die SHBG-Werte positiv, die Estradiolspiegel negativ mit Harntröpfeln.

Nach Adjustierung auf Alter, Gesundheitszustand und Faktoren des Lebensstils blieb jedoch bei keinem der Parameter ein statistisch signifikanter Zusammenhang „übrig“. Dr. John McKinley und Kollegen vom NERI-Forschungsinstitut als Autoren zeigten sich mit diesem Ergebnis ganz zufrieden: Es zeigt, daß die Pathophysiologie urologischer Symptome bei Männern komplex ist und wahrscheinlich eben doch mehr Faktoren eine Rolle spielen als die zirkulierenden Sexualhormone. *Le ♦*

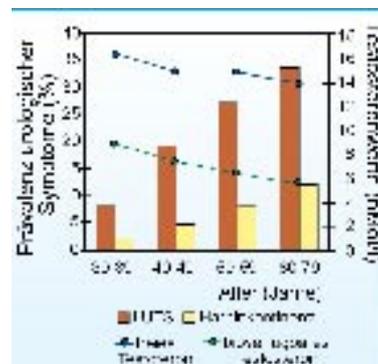


Abb.: Ergebnisse der BACH-Studie (nach Litman HJ et al. 2006).

Post-Marketing-Surveillance-Studie

Wirksamkeit und Sicherheit von Vardenafil unter Praxisbedingungen

Im Rahmen einer internationalen Beobachtungsstudie, (REALISE, Real Life Safety and Efficacy) wurde Vardenafil (Levitra®) an fast 30.000 deutschen Patienten mit unterschiedlich schwerer ED unter Routinebedingungen getestet. Ärzte beurteilten die Sicherheit, Wirksamkeit und Akzeptanz der Therapie anhand eines abschließenden Gesprächs mit dem Patienten nach etwa zwei Monaten. Die Männer konnten zudem bei bis zu acht Tabletteneinnahmen auf einem Fragebogen dokumentieren, ob es zur Penetration kam, ob die Erektion bis zum erfolgreichen Abschluß eines Geschlechtsverkehrs anhielt und inwieweit sie mit der Erektion zufrieden waren. Aus der deutschen Sektion der Studie wurden erste Teilergebnisse veröffentlicht, die der Behandlung mit Vardenafil eine sehr gute Wirksamkeit und ein hohes Maß an Sicherheit bescheinigen [1].



Prof. Dr. med.
Hermann van Ahlen
(Osnabrück)

Spürbare Verbesserung der erektilen Funktion macht Penetration und erfolgreichen Geschlechtsverkehr wieder möglich

Von 29.358 deutschen Männern mit einem Durchschnittsalter von 57,9 Jahren, die aufgrund einer ED mit Vardenafil behandelt wurden, berichteten 93,9 % über eine spürbare Verbesserung der erektilen Funktion. Die Klientel beinhaltete 62 % Männer mit einer mittelschweren ED, und 77 % der Männer litt an zumindest einer Begleiterkrankung.

Anhand der Fragebögen wurden mehr als 110.000 Koitusversuche dokumentiert. In 94,9 % der Fälle kam es zur erfolgreichen Penetration und in 86,7 % der Fälle hielt die Erektion bis zum erfolgreichen Abschluß des Geschlechtsverkehrs an.

Mehrheit der Patienten begann den Geschlechtsverkehr innerhalb der ersten Stunde nach der Einnahme

40 % der teilnehmenden Patienten berichteten, bereits während der ersten

30 Minuten nach der Einnahme von Vardenafil erfolgreich Geschlechtsverkehr gehabt zu haben. Vier von fünf der Männer konnten innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme den Geschlechtsverkehr beginnen.

Erstaunlich viele (28,9 %) der Männer berichteten, im Rahmen der Studie mindestens einmal innerhalb von 24 Stunden nach der Tabletteneinnahme ein zweites Mal erfolgreichen Geschlechtsverkehr gehabt zu haben. Bei der Hälfte dieser Männer erfolgte die Wiederholung des Geschlechtsverkehrs innerhalb der ersten vier Stunden nach der Medikation.

Gute Verträglichkeit spiegelt sich in einer geringen Inzidenz unerwünschter Ereignisse und einer niedrigen Abbruchrate wider

Mit der Verträglichkeit von Vardenafil zeigten sich 98,3 % der Studienteilnehmer zufrieden oder gar sehr zufrieden. Nur von knapp mehr als einem Prozent der Patienten wurden überhaupt Nebenwirkungen angegeben. Hierunter wurden Kopfschmer-

zen, Gesichtsröte und Schwindel am häufigsten registriert.

Große Mehrheit der Patienten ist mit dem Behandlungserfolg zufrieden und willens, die Therapie mit Vardenafil fortzuführen

Mit der Wirksamkeit von Vardenafil erklärten sich 92,7 % der Patienten zufrieden. Interessant ist auch, daß 73,1 % der Patienten angaben mit Vardenafil zufriedener als mit anderen Vormedikationen zu sein. 86,4 % der Studienteilnehmer äußerten den Wunsch, die Behandlung mit Vardenafil fortsetzen zu wollen.

Die Daten der REALISE-Studie bestätigen unter Praxisbedingungen in vollem Umfang die in kontrollierten klinischen Studien dokumentierte hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Vardenafil.

Literatur:

[1] van Ahlen H, Zumbé J, Stauch K, Landen H. 2005. Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung der erektilen Dysfunktion mit Vardenafil unter Routinebedingungen. MMW Fortschr Med 147:41-48. Red ♦



PD Dr. med.
Jürgen Zumbé
(Leverkusen)

Erektile Dysfunktion

Schwerwiegende sexuelle Erkrankung



Rauchen gehört zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer ED. Nach einer neueren Studie sind unter den Männern mit ED überproportional viele Raucher (Odds Ratio 2,2). *Polsky JY, et al. 2005. BJU Int 96:1355.*

Erektile Dysfunktion ist die anhaltende Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen und hinreichend lange aufrechtzuerhalten. Die Krankheit stellt eine gravierende Beeinträchtigung der sexuellen Gesundheit dar. Nach heutigem Wissensstand handelt es sich – entgegen früherer Ansicht – um ein vorwiegend organisch bedingtes Leiden.

Entscheiden Sie! Richtig oder falsch?

? Gefäßerkrankungen gehören zu den häufigsten Verursachern einer erektilen Dysfunktion.

- A) Bei ca. zwei Drittel der Patienten mit kardioarterieller Symptomatik stellt sich nach etwa drei Jahren auch eine ED ein.
- B) Bei Diabetikern mit ED ist die Inzidenz an manifesten koronaren Herzkrankungen (KHK), nicht aber die an stummen Myokardischämien erhöht.
- C) ED und Gefäßerkrankungen beruhen weitgehend auf einer endothelialen Dysfunktion.
- D) Sexuelle Aktivität stellt bei stabiler, ausreichend therapierter KHK in einer stabilen Partnerschaft keine außergewöhnliche Belastung dar.

? Zahlreiche Männer mit ED nehmen regelmäßig Medikamente ein, von denen einige als Verursacher von Erektionsstörungen in Frage kommen.

- A) Eine arzneimittelbedingte ED tritt vorwiegend in Indikationsgebieten auf, in denen ohnehin mit einer Beeinträchtigung der Sexualfunktionen zu rechnen ist.
- B) Eine durch Medikamenteneinnahme verursachte ED ist zumeist irreparabel.
- C) Da die Erektion hauptsächlich adrenerg gesteuert ist, führt eine medikamentöse Blockade peripherer Noradrenalin-Rezeptoren vielfach zur ED.
- D) Von den Cholesterinsenkern verursachen Fibrate in seltenen Fällen nicht aber Statine eine ED.

Alles richtig beantwortet?

Lösungen mit Erläuterungen finden Sie unter:

www.andrologen.info/ED.htm

? Bei Männern mit Erektionsproblemen lassen sich vielfach endokrine Störungen nachweisen.

- A) Bei einem Testosteronmangel kommt es zwar zu einem Verlust der Libido, doch nicht zu einer Beeinträchtigung der erektilen Funktion.
- B) Bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen ist die Inzidenz von Erektionsstörungen nicht größer als in der restlichen männlichen Bevölkerung.
- C) Ein erhöhter Prolaktinspiegel kann auch bei Vorliegen eines normalen Testosteronspiegels Erektionsprobleme verursachen.
- D) Eine Therapie mit Kortison kann sich negativ auf die erektile Funktion auswirken. ♦

Vardenafil bessert bei Männern mit milder Depression und ED die Erektionen und auch das Gemüt

Männer mit leichten Depressionen und ED erreichten mit Vardenafil 22,9 Punkte in der Domäne für die erektile Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF) – gegenüber nur 14,9 Punkte mit Placebo. Auch auf der Hamilton-Skala lagen die Männer in der Vardenafil-Gruppe mit 7,9 gegenüber 10,1 Punkten besser als in der Placebo-Gruppe.

Rosen, et al. 2006. Am J Psychiatry 163:79-87.

An dieser Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie beteiligten sich 280 Männer mit einer unbehandelten, leichten Major Depression und einer seit mindestens sechs Monaten bestehenden ED. ♦

Junge Männer mit ED – alles nur psychologisch bedingt?

Bei jüngeren Männern mit Erektionsschwäche wird – ohne der Ursache auf den Grund zu gehen – oft ein psychologischer Hintergrund angenommen. Daß dem beileibe nicht so ist, zeigen die Ergebnisse einer schweizer Studie, in der die ED jüngerer Patienten in 46 Prozent der Fälle eine rein organische Ätiologie aufwies. Weitere 20 Prozent mit gemischter Ätiologie hatten eine starke organische Komponente.

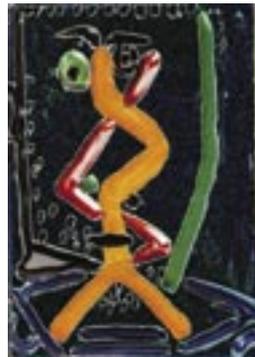
Casella R, et al. ISSAM 2005. J Sex Med 2006, abstract P-07-300.

Das mittlere Alter der Männer (n = 105) betrug 40 Jahre (16–50). Alle Teilnehmer unterzogen sich einer Befragung zur allgemeinen und sexuellen Gesundheit. Ferner erfolgte eine körperliche Untersuchung und die Bestimmung des Testosteronspiegels. Nur vereinzelt wurde PGE1 injiziert, Farbdoppler-Ultraschall angewandt und eine Cavernosometrie mit Caverosonographie vorgenommen. ♦

Nicht selten Induratio penis plastica bei ED-Patienten

Bei insgesamt 1.440 ED-Patienten wurde in 7,9 Prozent der Fälle auch eine Induratio penis plastica (IPP) diagnostiziert. Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Dauer sowie dem Schweregrad der ED und einer zugleich manifesten IPP. ♦

El-Sakka AI. 2005. Eur Urol 19:pS0302-2838.



Franz Kuna (1881-1943) Der schöne Fuß, Erotic Art Museum Paris – Hamburg.

Endotheliale Dysfunktion bei ED-Patienten

Auch bei ED-Patienten ohne erkennbare kardiovaskuläre Erkrankung oder einen Diabetes mellitus findet sich häufig eine beeinträchtigte endotheliale Funktion. Vaskuläre und erektile Dysfunktion verbindet eine unzureichende Dilatation der Arteriolen, aufgrund eines anomalen NO-cGMP-Systems auf endothelialer Ebene. ♦

Kaya C, et al. 2006. Int J Impot Res 18:55-60.

Schützt mediterrane Ernährung vor ED?

Unter italienischen Männern mit ED befand sich ein erhöhter Prozentsatz derer, die sich in ihren Ernährungsgewohnheiten weniger streng an ihrer landesüblichen mediterranen Küche orientierten.

Eposito K, et al. 2006. Int J Impot Res doi:10.1038/sj.ijir.3901438.

In der Fallkontrollstudie wurden die Ernährungsgewohnheiten von jeweils 100 Männern mit und ohne ED verglichen. Red ♦

Anzeige



Wenn die Liebe nicht warten soll:

www.levitra.de

 Bayer HealthCare

 **LEVITRA**
(VARDENAFIL HCl)



Mehrlinge bei assistierter Befruchtung

Zwillinge – der einzig legale Weg, in China zu zwei Kindern zu kommen

Der einzige Weg, in China „legal“ eine Zwei-Kind-Familie zu werden, ist die Entbindung von Zwillingen. Die wiederum sind nach assistierter Reproduktion bekanntlich häufiger als im Gefolge „romantischer Schwangerschaften“.

Daher haben Paare mit Fruchtbarkeitsstörungen, die eine künstliche Befruchtung in Anspruch nehmen, höhere Chancen auf zwei Kinder, erklärte Professor Robert Edwards (Cambridge) als Pionier der assistierten Fertilisation bei einem Sero-Symposium in Nizza.

China wird üblicherweise eher mit Überbevölkerung denn mit Kinderlosigkeit assoziiert. Dennoch hatten es Paare mit Fruchtbarkeitsproblemen bis vor kurzem schwer, reproduktions-

medizinisch behandelt zu werden. Inzwischen hat sich aber auch im Reich der Mitte die Gesellschaft dafür stark gemacht, Richtlinien für die künstliche Befruchtung aufzustellen und sie auch durchzusetzen.

Ähnlich wie in Deutschland sind Reproduktionsmediziner angehalten, bei Verfahren wie der In-vitro-Fertilisation (IVF) und der Mikroinjektion (ICSI) nach erfolgreicher Befruchtung maximal zwei Embryonen auf die Mutter zu übertragen. Damit sollen Mehrlingsschwangerschaften möglichst vermieden werden. In Fällen, bei denen sich nach diesem Vorgehen eine Zwillingsschwangerschaft einstellt, kann sie trotz der Ein-Kind-Politik mit staatlichem „See- gen“ ausgetragen werden. ♦

an bestimmte Bestandteile der Zellmembran (Phosphatidylserin-Reste), die bei intakter Membran nicht externalisiert werden und somit für Annexin-V unzugänglich sind. Daher ist die Markierung mit Annexin ein Zeichen des programmierten Zelltodes. Um die Zellen trennen zu können, sind an das Annexin paramagnetische Nanopartikel gekoppelt. Damit lassen sich die apoptotischen Zellen in einem starken Magnetfeld aussortieren.

In Kombination mit einer doppelten Dichtegradient-Zentrifugation können Spermien angereichert werden, die sich in-vitro durch eine Signifikant höhere Qualität auszeichnen: Sie zeigen im Mittel eine höhere Beweglichkeit, weniger DNA-Fragmentierungen und weisen intaktere Mitochondrien-Membranen auf.

Bei In-vitro-Tests mit Hamster-Oozyten konnten die Andrologen ein höheres Penetrationsvermögen der Spermien nachweisen – eine Eigenschaft, die bei der Insemination und der In-vitro-Fertilisation wichtig ist. Denn im Gegensatz zur Mikroinjektion im Rahmen der ICSI müssen die Spermatozoen bei diesem Verfahren die Eizellen aktiv befruchten. Je mehr qualitativ hochwertige Samenzellen dabei eine Chance bekommen, desto aussichtsreicher dürften die Chancen auf eine Schwangerschaft sein.

Auch wenn der Nachweis am Menschen noch aussteht, spekulieren die Wissenschaftler auf einen durchaus praktischen Nutzen des neuen Verfahrens: Die vorgeschaltete Trennung und die Anreicherung nicht-apoptotischer Spermatozoen dürfte sowohl beim Einsatz von Frischsperma als auch beim Einsatz von Kryosperma, das in nicht unerheblicher Menge geschädigte Spermatozoen enthält, sinnvoll sein. Die verbesserte Qualität der selektierten Samenzellen sollte zu einer erhöhten Erfolgsrate bei der Insemination und im Rahmen der IVF führen. ♦

Neues Verfahren zur Selektion von Spermien

„... die Guten ins Töpfchen“

Mit einer neuen Methode lassen sich qualitativ hochwertige Spermien gezielt anreichern. Solche Spermatozoen, die nur geringe Anzeichen einer Apoptose aufweisen, sind in-vitro sehr motil und haben ein gutes Fertilisierungsvermögen. Folglich könnten die Befruchtungsraten mit dem neuen Selektionsverfahren bei Inseminationen und IVF-Behandlungen spürbar erhöht werden. Das berichten die Entwickler der Methode, Andrologen von der Universität Leipzig,

die in Kooperation mit Kollegen der Cleveland Clinic Foundation diesbezügliche Erfolge am In-vitro-Modell bereits in einer führenden Fachzeitschrift veröffentlicht haben.

Die Trennung erfolgt mit einem magnetischen Verfahren: Spermatozoen werden zunächst mit einem Apoptosemarker (Annexin-V) markiert. Annexin-negative Spermatozoen werden als nicht apoptotisch, Annexin-positive dagegen als apoptotisch eingestuft. Denn der Apoptosemarker bindet nur

Gute Eizellen gleichen Schwächen von Spermien aus oder Negative paternale Faktoren werden nur bei schlechter Eizell-Qualität manifest

Oxidativ veränderte Spermien-DNA wird von der Eizelle repariert – wenn sie von guter Qualität ist. Deshalb hält Professor Yves Ménézo (Lyon) nichts von einer antioxidativen Therapie bei erhöhtem Fragmentierungsgrad: Der Prozentsatz der Schäden verringert sich dadurch nicht wesentlich. Bei einer älteren Partnerin und eingeschränkter Eizell-Qualität rät er sogar zum Einsatz von Donorsperma.

Wird dennoch eine In-vitro-Fertilisation oder ICSI vorgenommen, sollte ein zu viel Glukose enthaltendes Kulturmedium vermieden werden, da sonst verstärkt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entstehen, die zu wei-

teren Schäden führen. Ist zu viel Glukose im Medium, kommt es zu einer „shift“ im Geschlechterverhältnis – es überleben mehr weibliche Embryonen, weil sie ROS besser unschädlich machen können.

Wie der Referent bei einem Symposium in Nizza weiter zu bedenken gab, weisen einige Befunde darauf hin, daß oxidative Schäden der Spermien-DNA durch qualitativ schlechte Eizellen „falsch repariert“ werden – mit dem Effekt, daß Mutationen entstehen. Diese werden nicht zwangsläufig während der frühen Embryonalentwicklung manifest, könnten aber Folgen im Kindesalter nach sich ziehen. ♦

Assistierte Reproduktion in Finnland Einzelkinder: Mehr kongenitale Fehlbildungen bei Jungen

Die Rate von Major-Fehlbildungen ist bei Kindern erhöht, die mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatischer Spermiuminjektion (ICSI) gezeugt werden – auch bei Einzelkindern. Nach einer umfangreichen finnischen Studie sind Jungen davon signifikant häufiger betroffen als Mädchen. Auch bei Mehrlingschwangerschaften sind kongenitale Fehlbildungen bei Mädchen signifikant seltener.

Für ihre retrospektive Analyse haben Dr. Rejia Klemetti und Kollegen vom Nationalen Gesundheitszentrum in Helsinki 4.559 IVF- bzw. ICSI-Kinder (einschließlich Transfers von aufgetauten Embryonen) und 4.467 Kinder, die nach Anwendung anderer assistierter Reproduktionstechniken (ART) zur Welt gekommen sind, einem Kollektiv von 27.078 spontan konzipierten Kindern gegenübergestellt. Die Daten aus dem

Geburtenregister wurden dazu mit dem finnischen Register für kongenitale Fehlbildungen abgeglichen [1]. Erfasst wurden rund 96 % aller IVF/ICSI- und ART-Kinder aus den Jahren 1996 bis 1998.

Mindestens eine Major-Fehlbildung lag bei 4,3 % der IVF/ICSI-Kinder und 3,7 % der ART-Kinder vor, während der Wert bei den Kontrollen mit 2,9 % am niedrigsten lag. Insgesamt bestätigte sich damit die erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR 1,31) für kongenitale Fehlbildungen nach verschiedenen ART.

Aufgeschlüsselt nach Einzel- und Mehrlings-Geburten und unter Berücksichtigung bekannter Einflußfaktoren wie das mütterliche Alter fanden die Autoren ein gesteigertes Risiko für männliche Nachkommen. Bei Einzelgeburten lag die Wahrscheinlichkeit für Major-Fehlbildungen mit einer Odds Ratio (OR) von 1,63 deutlich über dem Wert, der für Mädchen (OR 0,97) ermittelt wurde; bei den Mehrlingen wurde für Jungen ebenfalls ein höheres Risiko (OR 1,31) als im Gesamtkollektiv (OR 0,80) ermittelt. Für Mehrlings-Mädchen dagegen ergab sich ein signifikant niedrigeres Risiko (OR 0,45).

Bei den Jungen handelte es sich überwiegend um Fehlbildungen im Urogenitaltrakt und um muskuloskelettale Anomalien, bei den Mädchen waren hingegen Herzdefekte am häufigsten.

In einem Kommentar zu diesen Befunden sprach sich Professor J.R. Schenker (Israel) dafür aus, die Eltern in spe vor einer entsprechenden Sterilitätstherapie auf diese Tatsache hinzuweisen. Eine generelle Empfehlung für eine detaillierte Pränataldiagnostik lehnte er jedoch ab.

[1] Klemetti R, Gissler M, Sevón T et al. 2005. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril* 84:1300-1307.

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden ♦



Etwa jeder vierte Mann spricht auf die verordnete PDE5-Hemmer-Behandlung nicht an

Informieren Sie Ihren ED-Patienten, wie und wann der PDE5-Hemmer eingenommen werden muß!

Was kann der Urologe machen, wenn ein Mann mit einer erektilen Dysfunktion (ED) nicht auf die Behandlung mit dem verordneten PDE5-Hemmer anspricht? Was bringt es, auf einen der beiden anderen PDE5-Hemmer umzusteigen? Wann sollte die Umstellung auf einen anderen Wirkstoff frühestens erfolgen? Welche anderen Möglichkeiten gibt es, aus einem Nonresponder einen Responder zu machen? Diese Fragen beantwortete Professor Dr. med. Hartmut Porst (Hamburg) in einem Fortbildungskurs beim 8th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM) in Kopenhagen.

Nach langjährigen Erfahrungen mit den drei PDE5-Hemmern Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil kommt der Hamburger Urologe zu dem Schluß, daß alle drei Wirkstoff-



Prof. Dr. med.
Hartmut Porst
(Hamburg)

fe in der Behandlung von Erektionsstörungen in etwa gleich gut wirksam und verträglich sind. Mit welcher Dosis sinnvollerweise in die Behandlung einzusteigen ist, hängt von der zugrundeliegenden Ätiologie ab. Bei Diabetikern oder Männern nach radikaler Prostatektomie sollte mit der maximalen Dosis begonnen werden. Hingegen sei bei einer ED mit psychogener Ätiologie die niedrigste Dosis ausreichend.

Trotz vielfacher Versuche unterschiedlicher nationaler und internationaler urologischer Fachgesellschaften, eine allgemein anerkannte Definition zu erarbeiten, gibt es zur Zeit keine von allen Urologen akzeptierte Definition, wann ein Mann als „Nonresponder“ einzustufen ist.

Für Porst gilt ein Mann mit Erektionsproblemen dann als echter Nonresponder, wenn ihm nach viermaliger Einnahme der höchsten in der Fachinformation empfohlenen Dosis bei keinem der vier anschließenden

Geschlechtsverkehrsversuche eine vaginale Penetration möglich war. Nach seinen Erfahrungen geht Porst von einer „echten Nonresponder-Rate“ von etwa 25 Prozent aus.

Bei der Gabe der beiden sogenannten kurz wirksamen PDE5-Hemmer Sildenafil und Vardenafil muß unbedingt darauf geachtet werden, daß der Patient schon in dem ersten Arzt-Patienten-Gespräch darauf hingewiesen wird, wie und wann er das verordnete Präparat am günstigsten einnehmen sollte, weil sowohl eine fettreiche Mahlzeit als auch Alkohol die Wirkung dieser beiden PDE5-Hemmer negativ beeinflussen können.

Bei diesem Gespräch empfiehlt sich der praktische Hinweis: „Nehmen Sie Ihre Tablette zwischen 19 und 20 Uhr ein und gehen Sie anschließend zum Essen. Danach sollten Sie bis zum nächsten Morgen keine Probleme mit der erektionsfördernden Wirksamkeit bekommen!“

Bei der Verordnung von Tadalafil sei eine derartige Anweisung nicht erforderlich, da die Resorption dieses PDE5-Hemmers nicht durch die Nahrungsaufnahme oder Alkoholkonsum beeinflusst wird. Auch gebe es keine Hinweise darauf, daß der Zeitpunkt der Einnahme (abends, morgens) einen klinisch relevanten Einfluß auf die Wirksamkeit von Tadalafil hat.

Wenn Männer nicht ausreichend auf die Gabe eines PDE5-Hemmers in seiner höchsten empfohlenen Dosis ansprechen, kann sich der behandelnde Arzt die Frage stellen, ob unter Um-

Die 6 häufigsten Gründe, warum eine Behandlung mit einem PDE5-Hemmer nicht den gewünschten Erfolg bringt

- Dem Patienten wurde ein Rezept für einen PDE5-Hemmer ausgestellt, aber er erhielt keine ausreichenden Informationen über die korrekte wirkstoffspezifische Einnahme.
- Der PDE5-Hemmer wird unterdosiert. Empfohlen werden mindestens 4 Einnahmen mit der maximalen Dosis.
- Der Patient, seine Sexualpartnerin und/oder der behandelnde Arzt sind zu ungeduldig. Bei der Beurteilung der Wirkung wird die unterschiedliche intraindividuelle Pharmakokinetik des Wirkstoffes (vor allem die T_{max}) nicht genügend berücksichtigt.
- Der Geschlechtsverkehr wird zu früh nach der Einnahme der Tablette durchgeführt.
- Die sexuelle Stimulation ist suboptimal.
- Der Mann mit erektiler Dysfunktion leidet unter einem nicht erkannten und daher auch nicht behandelten Testosteronmangel (Hypogonadismus).

(Quelle: Vortrag Professor Porst)



ständen durch den Wechsel zu einem anderen PDE5-Hemmer eine bessere Wirkung zu erwarten ist. Noch gibt es in der urologischen Fachliteratur aber nur wenige Daten darüber, bei welchem Anteil von Nichtrespondern ein solcher Schritt erfolgversprechend ist.

Porst hat in seiner Hamburger Praxis in den vergangenen Jahren die Erfahrung gemacht, daß sich nur etwa fünf bis zehn Prozent seiner Patienten mit einem der jeweils beiden anderen PDE5-Hemmern besser behandeln lassen als mit dem zuerst eingesetzten Präparat.

In vielen Fällen sei es sehr viel sinnvoller, die Männer in einem intensiven Gespräch noch einmal auf die richtige Einnahme und die Beachtung aller Anwendungshinweise (Einnahme von Sildenafil und Vardenafil nur im Nüchternzustand) hinzuweisen und ihnen klar zu machen, daß PDE5-Hemmer nur dann wirken können, wenn ein entsprechender Stimulus vorhanden ist. Denn noch vielfach gebe es die Vorstellung, daß es sich bei dieser Substanzgruppe um moderne Aphrodisiaka handelt.

Oft werde auch vom behandelnden Arzt nicht bedacht, daß die maximale Wirkung eines PDE5-Hemmers erst nach frühestens vier bis acht Wochen eintritt, wenn sich das Paar, das lange Zeit keinen Geschlechtsverkehr hatte, an die neue Situation gewöhnt hat.

Durch eine professionelle Schulung und eine adäquate Stimulation sei es möglich, die Ansprechrate um bis zu 30 Prozent zu erhöhen. Auch könne sich die Ansprechrate verbessern, wenn die intimen Stunden in einer ungestörten Atmosphäre – ohne lästiges Telefonklingeln und ohne störende Kinder in der näheren Umgebung – verbracht werde.

R.R. ♦

Sexualfunktionsstörungen und Depressionen verstärken sich gegenseitig

Bei Männern nimmt mit dem Alter die Zufriedenheit mit der Gesundheit und der Sexualität ab. Vor allem Depressionen stellen für viele ältere Männer ein schwerwichtiges Problem dar. Schätzungen gehen



Professor Dr.
R.C. Rosen,
Piscataway
(USA).

davon aus, daß zwischen 10 und 30 Prozent aller älteren Männer an depressiven Verstimmungen oder einer ausgeprägten Depression leiden. Unter der medikamentösen antidepressiven Behandlung können bei Männern unerwünschte Wirkungen auftreten, die ihre Sexualität stark beeinträchtigen. Die drei PDE5-Hemmer Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sind in der Lage, die durch Antidepressiva hervorgerufenen Nebenwirkungen zu lindern, erklärte Professor Raymond C. Rosen, Universität New Jersey in Piscataway (USA), bei einem Round-Table während des 8th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM) in Kopenhagen.

In sechs Studien mit Fluoxetin wurde die Inzidenz von Sexualfunktionsstörungen recht unterschiedlich angegeben. Die Daten variieren von 8 bis 54 Prozent. In einer prospektiven, multizentrischen Studie mit 152 Männern, die ambulant mit verschiedenen Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin) behandelt wurden, lagen die Inzidenzen für Impotenz zwischen 9 und 34 Prozent,

für Orgasmusstörungen zwischen 31 und 48 Prozent und für Libidoverlust zwischen 40 und 58 Prozent [1].

In einer anderen klinischen Studie, in der die neueren Antidepressiva Nefazodon, Mirtazapin und Venlafaxin eingesetzt wurden, erhielten 1.763 depressive Männer eine Monotherapie mit einem der drei Wirkstoffe [2]. Die Inzidenz der Sexualfunktionsstörungen lag bei der empfohlenen Tagesdosis zwischen 30 und 40 Prozent. Als mögliche Gründe, warum die Inzidenzen bei den eingesetzten Antidepressiva so stark variieren, nannte Rosen die unterschiedliche Selektivität der SSRI bei der Wiederaufnahme-Hemmung von Serotonin sowie die Unterschiede in der Potenz der Wirkstoffe, der anticholinergen Effekte und der Beeinflussung des Proaktinmetabolismus.

In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie, in der 146 Patienten mit ED, die zusätzlich noch unter depressiven Verstimmungen (Hamilton-Depression-Score mindestens 12) litten, über sechs Monate mit dem PDE5-Hemmer Sildenafil behandelt wurden, sprachen 83 Prozent der Männer auf die Sildenafilbehandlung an [3]. Unter der Therapie mit Sildenafil besserten sich die depressiven Beschwerden deutlicher als bei den Männern der Plazebogruppe.

In der MOMENTUS-Studie (Multiple Observations in Men with ED in National Tadalafil Study in the US) wurden Männer mit erektiler Dysfunktion und Depressionen mit Tadalafil behandelt [4]. Für diese multizentrische, offene Studie waren 1.911 Männer mit ED und anderen Erkrankungen



(Diabetiker, Depressive, Hypertoniker, Männer mit BPS) rekrutiert worden. Mit Hilfe des IIEF-EF-Domain-Scores (International Index of Erectile Function – Erectile Function) wurde eine Besserung der erektilen Funktion um durchschnittlich 7,6 Punkte dokumentiert. Bei dieser Verbesserung handelte es sich nach Einschätzung von Rosen um eine klinisch relevante Besserung der Beschwerden.

In der DRIVER-Studie (Depression Related Improvement with Vardenafil for Erectile Response) haben Professor Rosen und Mitarbeiter 280 Männer, die unter Erektionsproblemen und depressiven Beschwerden litten, über zwölf Wochen mit Vardenafil behandelt (Rosen et al., in press). Am Ende der Placebo-kontrollierten Studie hatte sich bei den Männern der Vardenafil-Gruppe der durchschnittliche IIEF-EF-Score von ausgangs 13,2 auf 22,9 erhöht. Bei den Männern der Placebogruppe konnte nur eine durchschnittliche Erhöhung von 13,6 auf 14,9 dokumentiert werden. Unter Vardenafil kam es bei etwa der Hälfte der Männer zu einer klinischen Remission der Depression (Hamilton-Depression-Score < 7).

R.R. ♦

Literatur:

- [1] Montejo-Gonzales AL et al. 1997. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline and fluvoxamine in a prospective, multicenter and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Ther* 23:176-194.
- [2] Clayton AH et al. 2002. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 63:357-366.
- [3] Seidman SN et al. 2001. Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. *Am J Psychiatry*. 158:1555-1557.
- [4] Goldstein I. et al. 2005. High prevalence of significant comorbid conditions in men with erectile dysfunction. MOMENTUS Trial demonstrates efficacy and safety of tadalafil in this group, *J Urol* 173 (4 Supplement), Abstract # 878.

Round-Table: Raymond C. Rosen „Erectile or sexual dysfunction in male SSRI treated patients“. ESSM 2005, Kopenhagen 7. Dezember 2005.

On-demand-Behandlung bei vorzeitigem Samenerguß

Nebenwirkung einer Substanzgruppe für bestimmte Männer hilfreich

Depressionen, LUTS und ED können zu Ejakulationsstörungen führen. Durch eine Auswahl von Wirkstoffen, die die Ejakulation nicht oder nur wenig beeinflussen, lassen sich diese Störungen minimieren. Psychogene Ejakulationsstörungen benötigen dagegen eine Therapie durch einen erfahrenen Sexualtherapeuten. Da die Einnahme bestimmter Psychopharmaka mit dem Auftreten einer verzögerten Ejakulation assoziiert wird, werden derzeit vor allem Antidepressiva zur Therapie der Ejaculatio praecox eingesetzt (off label). Vielversprechend sind die ersten Erfahrungen mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Dapoxetin, die in Kopenhagen auf zwei Postern präsentiert wurden. Die neue Substanz wurde speziell für die orale On-demand-Therapie der Ejaculatio praecox entwickelt.

In der andrologischen Sprechstunde spielen Ejakulationsprobleme meist eine untergeordnete Rolle, obwohl die Ejaculatio praecox eine der häufigsten Sexualstörungen ist. Lange Zeit galt der vorzeitige Samenerguß als ein psychologisches Krankheitsbild. Heute weiß man aber aus psychopharmakologischen Experimenten, daß auch biologische Faktoren einen wichtigen Anteil an der Pathogenese dieser Sexualfunktionsstörung haben.

Der Zufall begünstigt den vorbereiteten Geist

In der jüngsten Vergangenheit hat es viele Beispiele gegeben, in denen

ein Wirkstoff aus einer Indikationsgruppe bei einer anderen Indikation zu großen Erfolgen führte. Der PDE5-Hemmer Sildenafil oder das Antidiabetikum Glibenclamid sind hier die bekanntesten Beispiele.

Auch im Falle von Dapoxetin gilt die These von Louis Pasteur, daß der Zufall nur den vorbereiteten Geist begünstigt. Denn die Beobachtung, daß bei Männern mit depressiven Verstimmungen unter der antidepressiven Therapie mit SSRI gelegentlich verzögerte Ejakulationen auftraten, führte dazu, daß – zunächst noch in der Off-label-Anwendung – Therapieversuche mit den etablierten SSRI wie Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin unternommen wurden.

In zwei Phase-II-Studien wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Dapoxetin in verschiedenen Dosierungen evaluiert. Dabei wurde die Gabe von 60 mg von den Männern gut toleriert. Dapoxetin wird schnell resorbiert und auch schnell wieder eliminiert, so daß es nur zu einer geringfügigen Kumulation kommt. Nach der Gabe von 30 mg und 60 mg wird eine dosisabhängige Pharmakokinetik beobachtet. Aufgrund seiner besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften scheint Dapoxetin eine Substanz zu sein, die vor allem für die On-Demand-Behandlung geeignet ist.

R.R. ♦

W. Hellstrom et al. 2005. „Dapoxetine treatment of men with premature ejaculation. Dose-finding analysis“. ESSM 2005 #P-02-163.
N. Modi et al. 2005. „Dapoxetine – a new on-demand treatment for premature ejaculation, exhibits rapid single- and multiple-dose pharmacokinetics.“ ESSM 2005 # P-02-162.

Anzeige

Testosteronsubstitution

First-line-Therapie bei hypogonadalen Männern mit Erektionsproblemen



Patienten mit Erektionsproblemen und einer Hodenunterfunktion sprechen auf eine Behandlung mit oralen Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern in der Regel schlechter an als entsprechende eugonadale Männer. Daher sollte im Rahmen der Abklärung einer erektilen Dysfunktion (ED) stets auch das Testosteron bestimmt und im Verlauf einer medikamentösen ED-Therapie immer wieder kontrolliert werden. Denn allein durch Anheben des Testosteronspiegels in den Normbereich kann sich die erektile Funktion normalisieren. Andererseits kommt es bei hypogonadalen Männern ohne Testosteronausgleich nicht selten zum Versagen einer Behandlung mit PDE5-Hemmern. Somit sollte in der ED-Therapie die Beseitigung eines Testosteronmangels gegebenenfalls an erster Stelle stehen, berichteten Experten beim Satellitensymposium "The Rationale for Testosterone Therapy in Erectile Dysfunction" anlässlich des 8th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM) 2005 in Kopenhagen.

Testosteron spielt in der Physiologie der Erektion eine zentrale Rolle

Bei zahlreichen Männern sinkt der Testosteronspiegel im Alter in einen kritischen Bereich ab. Unterschreitet er symptom-spezifische Schwellenwerte, stellen sich vermehrt psychische, somatische und sexuelle Beschwerden ein. Oft kündigt sich der Hypogonadismus schon relativ frühzeitig durch nachlassende Libido an. Bei einem gravierenden Testosteronmangel kommt es dann meist auch zu mehr oder weniger ausgeprägten Potenzstörungen. Die nächtlichen Tumescenzen erfolgen seltener, kürzer und schwächer, so daß das pathogenetische Geschehen im Schwellkörpergewebe aufgrund unzureichender Sauerstoffversorgung voranschreitet, erklärte Dr. Andrea Garolla (Padua, Italien).

In der Physiologie der Erektion spielt Testosteron sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene in den Schwellkörpern eine essentielle Rolle. Es reguliert die Expression der neuronalen Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase im Penis. Ohne hinreichende NO-Produktion sind die PDE5-Hemmer wirkungslos. Erstaunlicherweise ist auch die Expression des PDE5-Gens und somit wohl die Erschlaffung des Penis testosteronabhängig [1]. Doch offenbar beeinträchtigt ein Testosteronmangel die erektile Funktion so stark, daß dieser Defekt auch durch eine supprimierte PDE5-Aktivität nicht kompensiert wird. In Tier- und In-vitro-Experimenten haben PDE5-Hemmer bei Testosteronentzug keine Wirkung. Bei Kastration kommt es infolge Degeneration glatter Muskulatur im Penis auch zu veno-okklusiven Funktionsstörungen.

Testosteronmangel kann alleinige Ursache von Erektionsproblemen sein

In der urologischen Praxis ist ein Patient mit ED-Diagnose immer auch ein Verdachtsfall für eine Hodenunterfunktion. Bei 771 getesteten ED-Patienten erwiesen sich 141 (18,3 Prozent) als hypogonadal, berichtete Professor Aksam A. Yassin (Hamburg-Norderstedt). Bei zahlreichen dieser Männer stellte sich der Androgenmangel als alleinige Ursache für die Erektionsprobleme heraus. Um das sexuelle Interesse bei solchen Patienten wiederzuerwecken und die erektile Funktion zu erhalten bzw. wiederherzustellen, reicht es in den meisten Fällen aus, den Testosteronspiegel in den unteren Normbereich anzuheben.

Allerdings wies Dr. Tom Trinick (Belfast) darauf hin, daß zwischen



Prof. Dr. med.
Aksam A. Yassin
(Hamburg)

einer ED und Hypogonadismus nicht immer ein direkter Zusammenhang besteht. Er kenne hypogonadale Männer, die nicht über Erektionsprobleme klagen, und auch viele Patienten mit ED, deren Testosteronspiegel im Normbereich liegt.

Bei Hypogonadismus bessert Testosterontherapie die erektile Funktion

In einer neuen aktuellen Studie wurden 22 hypogonadale Männer daraufhin untersucht, ob die intramuskuläre Injektion der sogenannten „3-Monats-Spritze“ mit 1000 mg Testosteronundecanoat (Nebido®) in 4 ml Injektionslösung innerhalb von 24 Wochen zu einer Besserung der erektilen Funktion führt [2]: Die Erectile-Function-Domain des IIEF (International Index of Erectile Function) nahm innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 auf 25 Punkte zu. Auch bei der Sexual-Desire-Domain wurde eine signifikante Verbesserung von 4,5 auf 8,4 Punkte registriert (Abbildung).

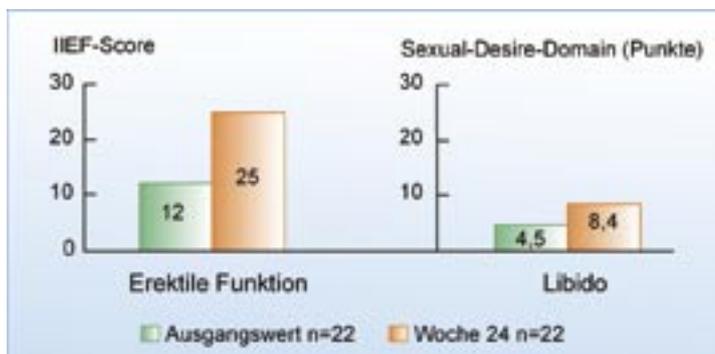


Abb.: Veränderungen im IIEF-Score und der Sexual-Desire -Domain bei hypogonadalen Männern unter einer einer Behandlung mit Nebido® i.m. (nach [2]).

Versagen der PDE5-Hemmer meist Testosteronmangel-bedingt

Nach Professor Jacques Buvat (Lille, Frankreich) sollte bei Männern, die auf eine Monotherapie mit einem PDE5-Hemmer unbefriedigend ansprechen, vor allen anderen Maßnahmen zunächst der Serum-Testosteronspiegel kontrolliert werden. Liegt dieser bei 4 ng/ml oder darunter, empfiehlt es sich, über mindestens zwei Monate die PDE5-Hemmer-Therapie mit einer Testosterongabe zu kombinieren. Durch die Testosteronsubstitution könnten auch zumeist vorhandene andere Symptome des Androgenmangels gebessert werden.

Dieses Vorgehen war auch Gegenstand einer klinischen Prüfung: In der randomisierten Studie wurden 75 hypogonadale Männer, die auf eine Sildenafil-Monotherapie (100 mg) nicht angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 12 Wochen zusätzlich mit Testosteron-Gel behandelt. Während dieser Zeit konnte bei den substituierten Männern eine deutlich gebesserte erektile Funktion im Vergleich zu den Männern, die nur den PDE5-Hemmer und ein Placebo-Gel erhielten, beobachtet werden [3].

Diabetiker leiden überproportional häufig unter einer ED. Diesbezügliche Angaben variieren von 20

bis 60 Prozent. Die Prävalenz ist eindeutig altersabhängig und korreliert mit der Dauer der Erkrankung. Von einer ED sind zumeist auch Patienten mit unbefriedigender Blutzuckereinstellung betroffen. Etwa 42 Prozent der Diabetiker sind zum Zeitpunkt der Diagnose hypogonadal [4]. Bei 44 % der Typ-2-Diabetiker entwickelt sich ein hypogonadotroper Hypogonadismus [5].

Unter den hypogonadalen Diabetikern mit ED finden sich relativ häufig Versager einer Therapie mit PDE5-Hemmern. Bei ihnen scheint eine veno-okklusive Dysfunktion mit der Glukosestoffwechselstörungen im Zusammenhang zu stehen. Yassin wies darauf hin, daß eine veno-okklusive Dysfunktion die häufigste Ursache für eine ED bei den Männern ist, die auf eine medikamentöse orale Therapie der ED nicht ansprechen. Diese Dysfunktion könne durch eine alleinige Behandlung mit einem PDE5-Hemmer nicht wieder normalisiert werden. Durch eine Testosteronbehandlung kann sich aber die Stoffwechselerkrankung bessern, was dann auch der erektilen Funktion zugute kommt.

[1] Morelli A, Filippi S, Mancina R, et al. 2004. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology* 145: 2253-2263.

[2] Yassin AA, Saad F. 2005. Modulation of erectile function with long-acting testosterone injection (Nebido®) i.m. in hypogonadal patients. *Int J Androl* 28 (Suppl. 1):134.

[3] Shabshigh R, Steidle C, Padma-Nathan H. 2004. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 172: 658 - 663.

[4] Yassin AA, Diede HE, Saad F, Traish A. 2003. Combination therapy of tadalafil and testosterone in hypogonadal non-responders. *Int J Impot Res* 15(Suppl 6):S27.

[5] Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. 2004. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5462-5468.

Dr. Richard Roth



ED-Beobachtungsstudie (EDOS)

Ansätze zur ganzheitlichen Bewertung von Behandlungsergebnissen



In zahlreichen klinischen Studien haben sich moderne Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion (ED) als überaus effektiv und verträglich erwiesen. Um so mehr wundert es, wenn ein nicht unerheblicher Teil der Patienten die Therapie unter Alltagsbedingungen dennoch abbricht. Offenbar gehen die Erwartungen und Bedürfnisse der Männer bzw. Paare über die bloße, kurzzeitige Hilfestellung zur Erzeugung einer Erektion hinaus. Daher sollten in einer paneuropäischen, prospektiven Beobachtungsstudie EDOS (Erectile Dysfunction Observational Study) neben der Wirksamkeit einer ED-Therapie auch die Zufriedenheit der Patienten sowie auch Behandlungsergebnisse im psychologischen und zwischenmenschlichen Bereich mit erfaßt werden.

Überwältigende Mehrheit der ED-Patienten entscheidet sich für die Behandlung mit einem PDE5-Hemmer [1, 2]

Den Teilnehmern an EDOS aus neun europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Griechenland, Großbritannien, Holland, Italien, Norwegen, Spanien) in 904

Zentren war es freigestellt, sich für eine der in der klinischen Praxis verfügbaren ED-Therapien zu entscheiden. Unter dieser Voraussetzung votierten 94 % der Patienten für einen der drei auf dem Markt befindlichen Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer. In den Behandlungsgruppen mit Tadalafil (n = 5.315), Sildenafil (n = 1.252) und Vardenafil (n = 993) beendeten 58 %, 43 % bzw. 40 % der Teilnehmer die vorgesehene sechsmonatige Behandlungsdauer.

Von den Teilnehmern waren 64 % zuvor noch mit keinem PDE5-Hemmer behandelt worden. Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, war es allen Teilnehmern erlaubt während der sechsmonatigen Studiendauer die Behandlungsart bzw. auch den PDE5-Hemmer zu wechseln.

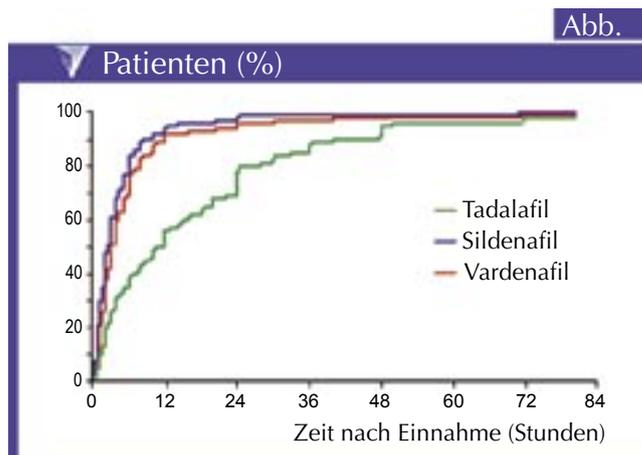
Therapeutische Wirksamkeit verschiedener PDE5-Hemmer annähernd gleich gut [1]

Anhand der Fragen 1 und 2 des General Assessment Questionnaire

(GAQ1 und GAQ2) wurde dokumentiert, daß die Effektivität der Behandlung von einer breiten Mehrheit der Männer in den drei Gruppen, die sich für eine Behandlung mit Sildenafil, Tadalafil bzw. Vardenafil entschieden hatten, jeweils als sehr hoch eingestuft wurde. Mehr als 95 % der Teilnehmer gab an, während der sechsmonatigen Behandlung deutlich verbesserte Erektionen gehabt zu haben, und 96,5 bis 97,6 % dieser Männer bejahten auch die Frage nach verbesserten sexuellen Aktivitäten. Zwischen den drei Therapiearmen bestand bezüglich der Effektivität kein statistisch signifikanter Unterschied.

Großteil der Patienten nutzt unter Alltagsbedingungen breiteres Zeitfenster von Tadalafil [1]

Patienten in der Tadalafil-Gruppe widmeten sich sexuellen Aktivitäten zu einem Großteil erst etliche Stunden nachdem sie ihr Präparat eingenommen hatten (Abb.). Dies ist ein klarer Hinweis darauf, daß die Paa-



Angaben der Patienten zur Zeitspanne zwischen Medikamenteneinnahme und ausgeübtem Geschlechtsverkehr. Bei zwei von drei der mit Tadalafil behandelten Männer betrug dieses Intervall mehr als vier Stunden (nach Morales AM, et al. 2005).



GAQ-Fragen

GAQ 1: Hat die Behandlung, die Sie in den vergangenen 4 Wochen erhalten haben, Ihre Erektionen verbessert?

GAQ 2: Falls ja, dann die Frage: Hat die Behandlung Ihre sexuellen Aktivitäten verbessert?

re in dieser Beobachtungsstudie von der Möglichkeit, die sexuelle Aktivität von der Medikamenteneinnahme abzukoppeln, in erheblichem Maße Gebrauch machten.

Behandlung mit einem PDE5-Hemmer stellt Patienten in hohem Maße zufrieden [2]

Die Zufriedenheit der Patienten mit der jeweiligen Behandlung wurde anhand des Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS) ermittelt. Die diesbezüglichen Daten lassen erkennen, daß die Behandlung mit PDE5-Hemmern einen Großteil der Patienten in hohem Maße zufried-

denstellt. Eingehende Analysen ließen einen leichten Vorteil für die Therapie mit Tadalafil gegenüber denen mit den Vergleichspräparaten erkennen. Sildenafil- und Vardenafil-Anwender stuften ihre Zufriedenheit annähernd gleich hoch ein.

Psychologische Komponenten des Behandlungserfolgs mit Tadalafil deutlich am stärksten ausgeprägt [2]

Gegenüber Sildenafil- und Vardenafil-Anwendern hatten Männer unter einer Therapie mit Tadalafil sehr viel weniger das Gefühl, in ihren sexuellen Aktivitäten zeitlich eingeschränkt zu sein. Diese weitgehende Unabhängigkeit von zeitlichen Zwängen wurde als klinisch relevant erachtet. Sie schlug sich insbesondere in einem größeren sexuellen Selbstbewußtsein der Tadalafil-Anwender nieder. Darüber hinaus schätzten diese Patienten, daß ihnen in ihrem Liebesleben mehr Raum für Spontaneität blieb.

[1] Morales AM, Haro JM, Beardsworth A, et al. 2005. Therapeutic effectiveness of erectile dysfunction treatments: results from

the Erectile Dysfunction Observational Study (EDOS). ESSM P-07-338.

[2] Morales AM, Haro JM, Beardsworth A, et al. 2005. Patient satisfaction and psychological and interpersonal outcomes with erectile dysfunction treatments: results from the Erectile Dysfunction Observational Study (EDOS). ESSM P-07-339. *mk* ♦

Kommentar: Die Ergebnisse von EDOS bestätigen im wesentlichen die bekannt hohe Effektivität einer Therapie mit PDE5-Hemmern bei einer großen Mehrheit der ED-Patienten. Zugleich wird bilanziert, daß sich die drei auf dem Markt befindlichen Substanzen in ihrer Wirksamkeit praktisch nicht unterscheiden. Die Präferenz von Patienten für eines der Präparate orientiert sich daher vornehmlich an Unterschieden des Wirkeintritts und der Wirkdauer, bzw. es stehen die individuelle Verträglichkeit oder der Bekanntheitsgrad eines der Präparate im Vordergrund. Das Phänomen der hohen Rate an Therapieabbrüchen läßt sich anhand der Daten – insbesondere in Anbetracht des hohen Grades an dokumentierter Zufriedenheit – allerdings nicht zufriedenstellend beantworten. *jfs* ♦

IMPRESSUM

Herausgeber:

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

Chefredaktion und Schriftleitung:

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

Redaktion:

M. Klafke (mk), M. Thomas (mt),
S. Brandis (sb)

Ständige Mitarbeiter:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

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

Layout/Satz:

Tobias Schindler

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
2006

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