

In dieser Ausgabe:

Sekundärer Hypogonadismus

Genetische Ursachen einer defekten gonadotropen Achse

Prostatakrebs

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit
Der gleiche Schwellenwert für
Männer aller Altersstufen?

Gynäkomastie

Wachstum der Brustdrüse beim Mann

Fachliteratur

Schützt ultraviolette Strahlung vor
Prostatakrebs?

Wie hoch ist der Kalziumbedarf von
Männern mit einem PCa?

Einfluss von Alter und Bewegung auf
die vaskuläre Regenerationsfähigkeit

Kongressberichte

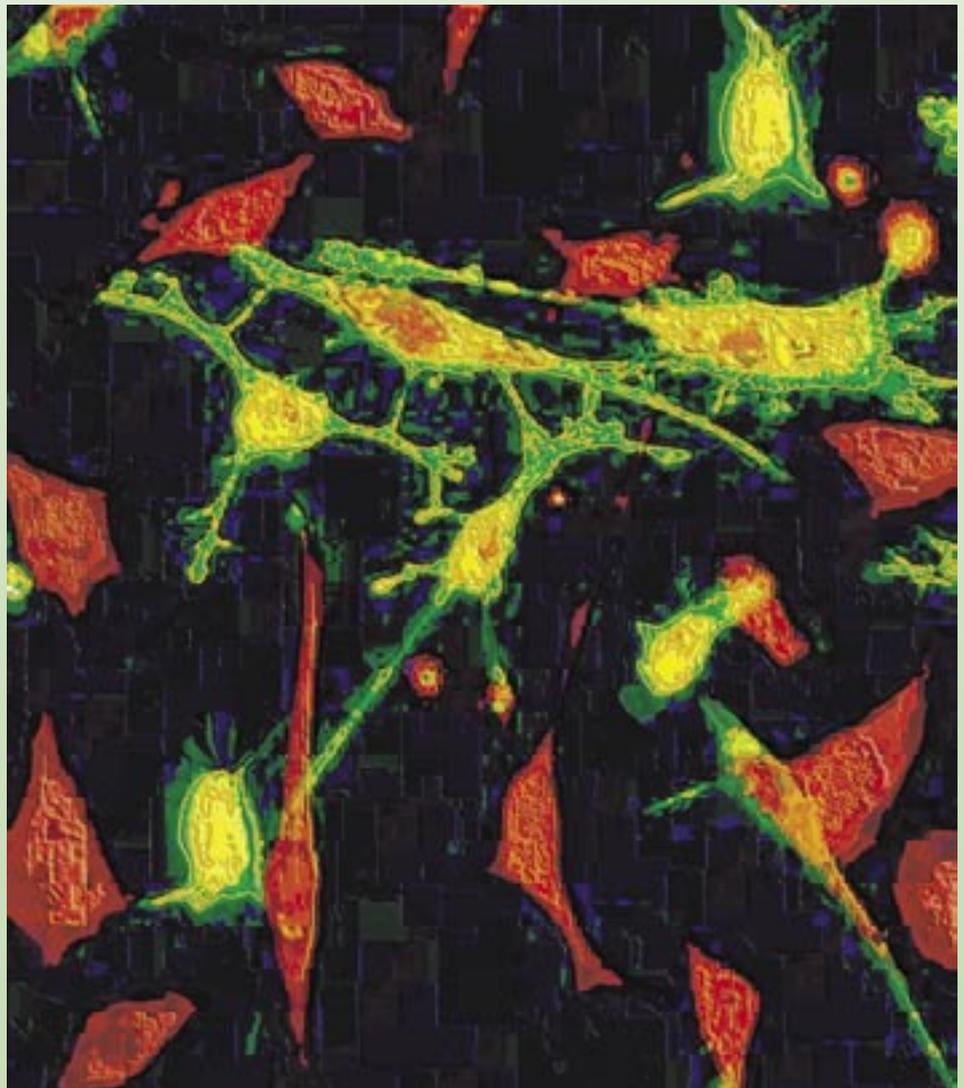
Metabolisches Syndrom: Testosteron
als Antidiabetikum?

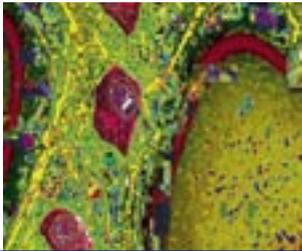
Eklatanter Vitamin-D-Mangel in
Altersheimen: Supplementation
für alle gefordert

Zahlreiche Kandidatengene beim
Prostatakarzinom identifiziert

Pilotstudie: Botulinumtoxin hilfreich
bei interstitieller Zystitis

Leitlinien zu Mikrokalzifizierungen
und Varikozele





36



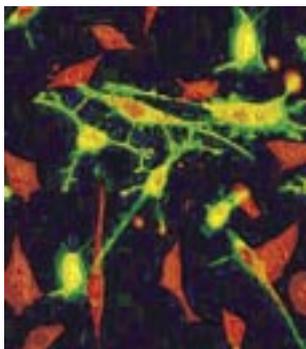
40



42



55



Titelbild: GnRH-Neuronen.

Inhalt

Fortbildung: Andro-Endokrinologie

Sekundärer Hypogonadismus	36
Gynäkomastie: Wachstum der Brustdrüse beim Mann	45

Fachliteratur

Schützt ultraviolette Strahlung vor Prostatakrebs?	40
Prostatavolumen stärkster Prädiktor für Krebsdiagnose bei PSA-Werten zwischen 2 und 9 ng/ml	40
Wie hoch ist der Kalziumbedarf von Männern mit einem Prostatakarzinom?	41
Kurzzeit-Zinkkinetik nach maximaler körperlicher Anstrengung	48
Einfluss von Alter und Bewegung auf die vaskuläre Regenerationsfähigkeit	50

Fortbildung: Prostatakrebs

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit: Der gleiche Schwellenwert für Männer aller Altersstufen?	42
Männer als Opfer sexueller Gewalt – ein Tabuthema	51
„Schmerz“-Ausstellung: Ohne Schmerzen kein Bewusstsein	55

58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Eklatanter Vitamin-D-Mangel in Altersheimen: Supplementation für alle gefordert	56
Inkretine als neuer Wirkansatz bei Diabetes mellitus Typ 2: Ist der „natürliche Verlauf“ der Erkrankung zu beeinflussen?	56
Metabolisches Syndrom: Testosteron als Antidiabetikum?	57
Folgen eines Hirntraumas auch noch spät möglich	57
Fettgewebe – das größte endokrine Organ: Neue Hormone und die Regulation der Insulinresistenz	58
Plastizität: Überraschung im klassischen Hormonsystem	58

22. Annual EAU Congress (EAU)

Molekulare Marker für Diagnose und Therapie: Zahlreiche Kandidatengene beim Prostatakarzinom identifiziert	59
Pilotstudie: Botulinumtoxin hilfreich bei interstitieller Zystitis	59
Prostatakarzinom: Finasterid-Test bei negativer Biopsie	59
Männliche Subfertilität: Leitlinien zu Mikrokalzifizierungen und Varikozele	60
Superfizielles Blasenkarzinom: Molekularer Marker konkurriert mit Zytologie	60
Stammzellen als Ausgangspunkt für Prostatakarzinome?	60

Pharma-Informationen

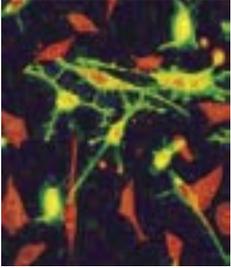
Testosteronmangel: Der Leidensdruck ist ausschlaggebend – bei Symptomen kann bereits bei Testosteronwerten ab 15 nmol/l eine Substitution sinnvoll sein	52
Wie man die PDE5-Hemmer-Behandlung optimieren kann	61
Neue Langzeitergebnisse: Mit Docetaxel drei Monate längeres Überleben	62
Klinische Erfahrungen mit Wirksamkeit und Sicherheit von Testosteron-Undekanoat (Nebido®)	62
Leuprorelin jetzt als Sechsmontatsspritze	63

Impressum	63
-----------	----

Anzeige

Sekundärer Hypogonadismus

Genetische Ursachen einer defekten gonadotropen Achse



Eine Unterfunktion der Hoden wird allgemein als Hypogonadismus bezeichnet. Die hieraus resultierende Symptomatik ist einerseits vom Ausmaß des Testosteronmangels und andererseits vom Zeitpunkt der Manifestation geprägt. Beim sekundären Hypogonadismus liegt eine Störung der übergeordneten Regulationszentren im Hypothalamus und/oder Hypophyse vor. Diese ist durch eine fehlende oder erniedrigte Gonadotropin-Sekretion charakterisiert, so dass diese Form des Hypogonadismus auch als hypogonadotroper Hypogonadismus bezeichnet wird. Deren Leitsymptom ist die ausbleibende oder nur unvollständig ablaufende pubertäre Entwicklung. Beim idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus wird zwischen einer Form mit An-/Hyposmie (Kallmann-Syndrom) und einem isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus unterschieden. In den letzten Jahren wurden mehrere Gene identifiziert, die in der Ätiologie des Kallmann-Syndroms und/oder des isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus eine Rolle spielen. Aktuellste Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die auch innerhalb von Familien vielfach beobachtete heterogene phänotypische Manifestation genetisch bedingter Formen des hypogonadotropen Hypogonadismus auf eine Bi- bzw. Oligogenizität zurückzuführen ist.

Beim idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus wird zwischen den im Zusammenhang mit An-/Hyposmie auftretenden und isolierten Formen unterschieden

Dem idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus liegt eine mangelnde bzw. fehlende hypothalamische Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH)-Freisetzung bzw. GnRH-Wirkung in der Hypophyse zugrunde. Klinisch lassen sich ein mit An- oder Hyposmie (Kallmann-Syndrom) im Zusammenhang stehender und ein isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus unterscheiden. Für beide Formen sind zum Teil genetische Ursachen entdeckt worden [1, 2]. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass etwa die Hälfte aller Fälle von familiärem idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus auf Mutationen in einem oder mehreren dieser Gene zurückzuführen ist. Ferner sind spe-

zielle Formen eines isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus bei verschiedenen hereditären Syndromen bekannt. Dazu gehören insbesondere das Prader-Labhart-Willi-Syndrom und das Pasqualini-Syndrom mit Störungen auf hypothalamischer bzw. hypophysärer Ebene.

Das Kallmann-Syndrom gilt bislang als monogen bedingte Krankheit im Zusammenhang mit gegenwärtig fünf Genorten

Die Verbindung von fehlendem oder vermindertem Geruchssinn und Hypogonadismus wurde erstmals von dem Psychologen Franz Josef Kallmann beschrieben, der zugleich Namensgeber des damit verbundenen Symptomenkomplexes wurde. Ursächlich ist eine Agenesie des Bulbus olfactorius, durch die GnRH-Neuronen, die in der Umgebung der olfaktorischen Plakode angelegt sind, daran gehindert werden, ihre Wanderung entlang der Riechnervenfa-

sern durch die Siebbeinplatte in den mediobasalen Hypothalamus fortzusetzen (Abb. 1).

Bei Patienten mit Kallmann-Syndrom wurde erstmals eine molekulare Grundlage für ererbten idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus aufgeklärt. Diese Fälle ließen sich auf Mutationen im X-chromosomal rezessiv vererbten KAL1-Gen zurückführen. Das KAL1-Gen kodiert für Anosmin-1, ein Sekretionsprodukt, das wahrscheinlich eine Rolle bei der Migration der GnRH-Neuronen aus dem Gebiet der olfaktorischen Plakode via Siebbeinplatte in den mediobasalen Hypothalamus spielt.

Genetische Untersuchungen an insgesamt 109 Patienten mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus ergaben nur in vier Fällen (3,7 %) eine Mutation im KAL1-Gen. Alle diese Fälle betrafen 63 der 109 Männer mit An-/Hyposmie, so dass sich die Prävalenz für diese Gruppe auf 6,3 % erhöhte. Damit ergibt sich die Folgerung, dass KAL1-Mutatio-

nen keine verbreitete Ursache für das Kallmann-Syndrom sind [3].

Bei Patienten mit der autosomal dominanten Form des Kallmann-Syndroms wurden inaktivierende Mutationen im Gen für den Rezeptor-1 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGFR1) identifiziert [4]. Charakteristisch ist eine unvollständige Penetranz und eine höchst variable Expressivität (Anosmie, Synkinesie, Gaumenspalte, Zahnagenesie).

Seit Kurzem zählen auch die Gene von Prokineticin-2 (PROK2) und dem Prokineticin-Rezeptor-2 (PROKR2) zu den Kandidaten, bei denen Mutationen an der Pathogenese des Kallmann-Syndroms beteiligt sind [5, 6]. Bislang wurde PROK2 eher mit Funktionen im Bereich des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Darmperistaltik in Zusammenhang gebracht.

Untersuchungen an Mäusen, aber auch Daten eines Mutationsscreenings bei Kallmann-Patienten, haben Indizien für eine Rolle des nasalen embryonalen luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Faktors (NELF) in der Pathogenese des Kallmann-Syndroms geliefert [7]. Der NELF fungiert als Führungsmolekül für ausprossende olfaktorische Axone und ist an der neurophilen Migration von LHRH-Neuronen beteiligt.

Genetische Defekte, die die neuroendokrine Kontrolle der Gonadotropinsekretion stören, führen zu einem isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus

Isolierte, nicht mit An-/Hyposmie im Zusammenhang stehende Formen eines hypogonadotropen Hypogonadismus treten sowohl sporadisch als auch genetisch bedingt auf. Letztere sind in knapp 50 % der Fälle auf Mutationen im GnRH-Rezeptor zurückzuführen. Es kommt eine Reihe von compound heterozygoten (unterschiedliche Mutationen in beiden mutierten Allelen eines Gens) und homozygoten Mutationen des GnRH-Rezeptors

vor [8]. Bewirkt wird eine Störung der Gonadotropinsekretion auf hypophysärer Ebene, mit der Folge eines partiellen oder vollständigen Hypogonadismus. Frequenz und Amplitude der pulsatischen LH-Freisetzung sind reduziert.

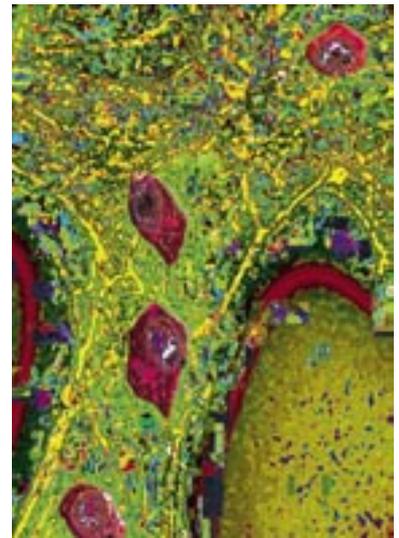
Mutationen im G-Protein-gekoppelten Rezeptor 54 (GPR54) sind eine weitere, erst 2003 entdeckte Ursache für einen isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus [9]. Als natürlicher Ligand für GPR54 fungiert Kisspeptin, das im basalen Vorderhirn gebildet wird und bei der Steroidhormon-vermittelten Kontrolle der Gonadotropin-Sekretion eine Rolle spielt. Für Kisspeptin wird daher die Funktion eines Neurohormons postuliert, das durch Aktivierung von GPR54 auf GnRH-Neuronen die GnRH-Sekretion steuert.

Aktuell wurde eine Mutation des FGFR1-Gens in einer Familie beschrieben, bei der kein hypogonadotropen Hypogonadismus in Form eines Kallmann-Syndroms – wie bei Mutationen dieses Gens üblich – ausgeprägt ist, sondern ein normosmischer, isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus besteht. Der Unterschied zum Kallmann-Syndrom macht sich neben der fehlenden An-/Hyposmie in einer vollständigen Penetranz, komplettem hypogonadotropen Hypogonadismus mit wenig/nicht variabler Expression und dem Fehlen der typischerweise mit FGFR1-Mutationen beim Kallmann-Syndrom verbundenen Anomalien bemerkbar [10].

Mutationen in mehr als einem Gen könnten die vielfach beobachtete phänotypische Heterogenität bei einem GnRH-Mangel erklären

Bei keinem der Genotypen an einem für idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus oder das Kallmann-Syndrom identifizierten Genorte lässt sich verlässlich auf den manifestierten Phänotyp schließen. Sowohl innerhalb betroffener Familien

Abb. 1: Ontogenetisch werden die GnRH-Neuronen ausserhalb des Gehirns im nasalen Kompartiment in der Umgebung der olfaktorischen Plakode angelegt. Bei ihrer Wanderung via Siebbeinplatte des Os ethmoidale in den mediobasalen Hypothalamus bedienen sie sich einer Art Führungsschiene, die ihnen in Form von Riechervenfasern zur Verfügung steht. Dem Kallmann-Syndrom liegt eine Agenesie des Bulbus olfactorius zugrunde, so dass die wandernden GnRH-Neuronen im Bereich der Siebbeinplatte liegen bleiben.



als auch interfamiliär ist die jeweilige Krankheit zum Teil sehr variabel ausgeprägt. Das lässt Zweifel an deren Monogenizität aufkommen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass bei idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus oder Kallmann-Syndrom oft mehr als ein mutiertes Gen involviert ist.

Starke Indizien für diese Hypothese lieferten jüngst publizierte Ergebnisse der Untersuchungen an zwei Familien: In einer Familie kommt das Kallmann-Syndrom vor und in der anderen ein normosmischer hypogonadotroper Hypogonadismus in jeweils erheblich variabler Ausprägung vor. Für das Kallmann-Syndrom war eine heterozygote FGFR1-Mutation und für den normosmischen hypogonadotropen Hypogonadismus eine compound heterozygote Mutation im Gen für den GnRH-Rezeptor nachgewiesen worden. Bei ergänzenden Untersuchungen wurden in Familie 1 noch eine Deletion im NELF-Gen und in Familie 2 eine heterozygote FGFR1-Mutation identifiziert. Daraus wird geschlossen, dass zwei unterschiedliche Gendefekte synergistisch zusammenwirken und einen schwereren Phänotyp in Familien mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus oder Kallmann-Syndrom bewirken können

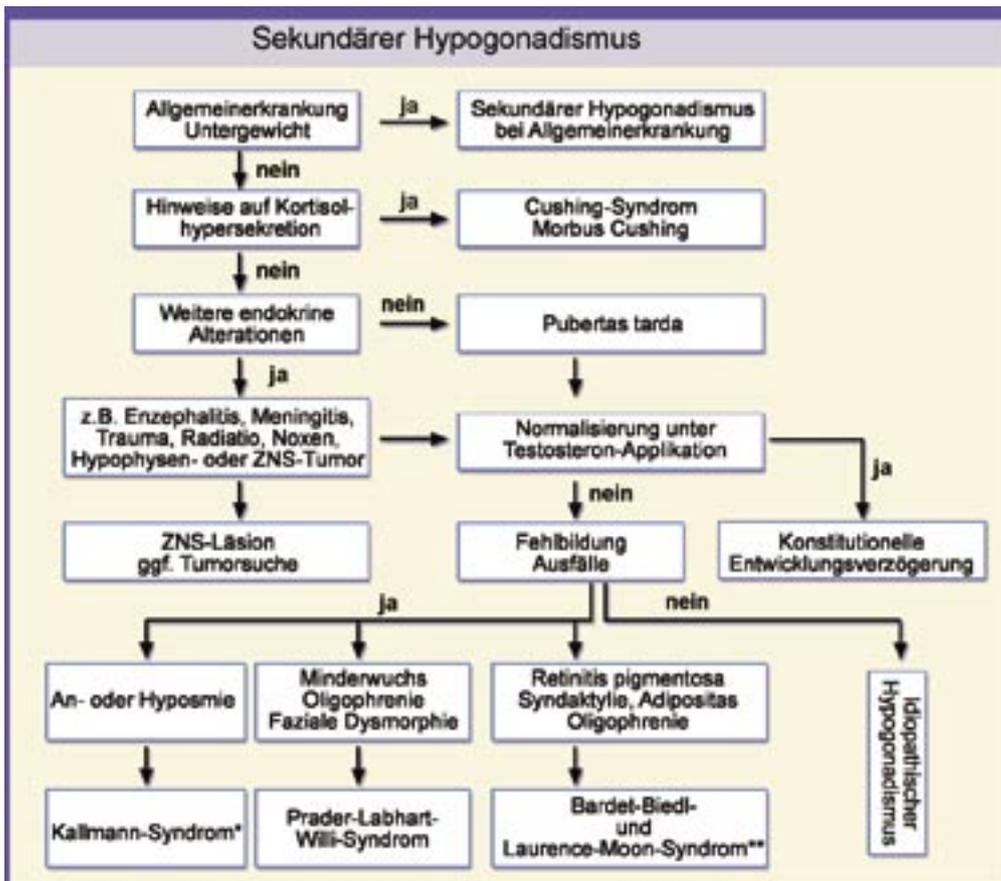


Abb. 2: Differentialdiagnostisches Vorgehen beim hypogonadotropen Hypogonadismus (nach F. Husmann).

* Bei einigen Patienten mit Klinefelter-Syndrom können weitere körperliche Besonderheiten wie Nierenagenese, Gaumenspalte, Synkinesien und Gehörausfälle auftreten.

** Beide Syndrome können mit einem Hypogonadismus verbunden sein, der neueren Befunden zufolge wahrscheinlich nicht hypothalamisch-hypophysärer Natur ist.

als jeder der beiden Gendefekte für sich [12].

Bei Maldezensus, Mikropenis und gestörter GnRH-Sekretion frühzeitiger Verdacht auf Prader-Labhart-Willi-Syndrom

Das erstmals 1956 beschriebene Prader-Labhart-Willi-Syndrom (Prävalenz: 1:15 000–25 000) ist durch einen hypogonadotropen Hypogonadismus kombiniert mit Hypotonie der Muskulatur, Minderwuchs, Oligophrenie, faziale Dysmorphie, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 gekennzeichnet. Darüber hinaus finden sich oft eine Akromikrie, Strabismus, Skoliose und Zahnschmelzdefekte. Als Ursache gilt eine väterlicherseits ver-

erbte Deletion des langen Arms des Chromosoms 15. Eine Verdachtsdiagnose kann aufgrund eines Maldezensus und eines Mikropenis sowie gestörter GnRH-Sekretion oft schon bei der Geburt gestellt werden.

Neuere Befunde weisen darauf hin, dass ein hypothalamischer Defekt wohl nicht die einzige Ursache des Prader-Labhart-Willi-Syndroms ist. Vielmehr besteht auch eine periphere gonadale Entwicklungsstörung. Bei betroffenen Jungen lässt sich zum Zeitpunkt der Pubertät eine insuffiziente LH- und Testosteronsekretion sowie ein primärer Schaden an den Tubuli seminiferi nachweisen. Letzterer führt zu einem erniedrigten Inhibin-B- und einem erhöhten FSH-Spiegel. Durch Substitution von humanem Choriogon-

adotropin (hCG) wird die Testosteronproduktion stimuliert und es kommt zur Virilisation. Fertilität wird nicht erreicht [12].

Hypogonadismus beim Bardet-Biedl-Syndrom und Laurence-Moon-Syndrom nicht hypothalamisch-hypophysärer Natur?

Das Bardet-Biedl-Syndrom ist eine früher mit dem Laurence-Moon-Syndrom zusammengefasste autosomal rezessive Krankheit, die durch abdominale Adipositas, mentale Retardierung, dysmorphe Extremitäten, Retinadystrophie bzw. pigmentäre Retinopathie, Nierenanomalien und in einigen Fällen Hypogonadismus bzw. Hypogonadismus (letztere nur beim männlichen Geschlecht) gekennzeichnet ist [13].

Ursprünglich bestand die Auffassung, dass diese Syndrome ebenfalls mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus in Verbindung stehen. Neueren Befunden ist der Hypogonadismus in diesem Zusammenhang aber nicht hypothalamisch-hypophysärer Natur. Dennoch gilt es diese sehr seltene Krankheit gegenüber ähnlichen Syndromen differenzialdiagnostisch abzuklären (Abb. 2).

Pasqualini-Syndrom – Störung auf hypophysärem Niveau

Beim Pasqualini-Syndrom finden sich bei normalem FSH-Spiegel erniedrigte LH- und Testosteronspiegel im Serum. Es handelt es sich um eine anlagebedingte isolierte Sekretionsstörung des LH, d.h. eine Form des kongenitalen isolierten hypogonadotropen Hypogonadismus. In der Klinik fallen diesbezügliche Patienten durch eine unzureichende Virilisierung bei normal großen Hoden auf. Trivial wird auch vom Syndrom der fertilen Eunuchen gesprochen.

Literatur:

[1] Simoni M, Nieschlag E. 2007. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Res* 67(suppl 1):149-154.

Wichtig ist das frühzeitige Erkennen eines hypogonadotropen Hypogonadismus und die rechtzeitige Einleitung einer Testosteron-Substitutionstherapie

Patienten mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden massiv unter einem Testosteronmangel bzw. auch einem daraus resultierenden Estrogenmangel. Beide Sexualhormone sind essentiell für die Ausreifung des Skelettsystems. Ihr Mangel führt dazu, dass sich die Epiphysenfugen nicht schließen und es zu eunuchoidem Hochwuchs kommt. Ferner ist bei solchen Patienten das Skelettsystem nur unzureichend ausgereift und mineralisiert, so dass sich schon in jungen Jahren eine Osteoporose entwickeln kann, die unter Umständen bereits im Alter von 30 bis 35 Jahren zur Invaldisierung führt (Abb.).

Ein eunuchoider Hochwuchs lässt sich naturgemäß nicht korrigieren. Dass es dazu kommt kann aber verhindert werden, sofern die Diagnose rechtzeitig erfolgt und unverzüglich mit einer Substitution von Testosteron begonnen wird.

Die fehlende oder unzureichende anabole Testosteronwirkung bedingt

zudem einen unzureichenden Aufbau der Muskulatur. Da Testosteron auch bei der Aktivierung des Erythropoetins mitwirkt, resultiert eine mehr oder weniger stark ausgeprägte normozytäre Anämie. Außerdem ist die Pigmentbildung alteriert, so dass die Patienten ungewöhnlich blass sind und sehr empfindlich auf Sonnen- bzw. UV-Licht (Solarium) reagieren. Da auch die Bildung der kollagenen und elastischen Fasern in der Haut erheblich eingeschränkt ist, wirken unzureichend oder nicht substituierte Patienten vorgealtert und vergeisen frühzeitig.

Besteht bei Patienten mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus oder Kallmann-Syndrom Kinderwunsch, ist Behandlung mit pulsatilem GnRH meist erfolgreich. Alternativ kann eine Kombination von humanem Choriongonadotropin (hCG) mit humanem Menopausen-Gonadotropin (hMG) gegeben werden. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn zuvor die sexuelle Reife



33-jähriger Patient mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus, der bis zu diesem Zeitpunkt nicht substituiert worden war. Es hatte sich eine manifeste Osteoporose mit Wirbelkörperdeformierungen (Fisch- und Keilwirbelbildungen und Kompressionsfrakturen) entwickelt, so dass der Patient invalidisiert wurde. Charakteristisch ist der eunuchoider Hochwuchs mit relativ langen Extremitäten und kurzem Rumpf sowie der ausgeprägte Rundrücken. Auffallend sind auch die nur schwach ausgebildete Muskulatur bei schlaffer Körperhaltung und die pigmentarme, vorgealterte Haut. (Foto: F. Husmann)

erreicht wurde, der Inhibin-B-Spiegel 60 pg/ml übersteigt und kein Kryptorchismus vorliegt [14].

[2] Karges B, de Roux N. 2005. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev* 8:67-80.
 [3] Bhagavath B, Xu N, Ozata M, et al. 2007. *KALI* mutations are not a common cause of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in humans. *Mol Hum Reprod* 13:25-30.
 [4] Dodé C, Levilliers J, Dupont JM, et al. 2003. Loss-of-function mutations in *FGFR1* cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 33:463-465.
 [5] Dodé C, Teixeira L, Levilliers J, et al. 2006. Kallmann syndrome mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2:e175.
 [6] Matsumoto S, Yamazaki C, Matsumoto KH, et al. 2006. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:4140-4145.
 [7] Miura K, Acierio JS Jr, Seminara SB.

2004. Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, *NELF*, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Hypergonadotroper Hypogonadismus). *J Hum Genet* 49:265-268.
 [8] Lanfranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, et al. 2005. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 153:845-852.
 [9] de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. 2003. Hypogonadotropic Hypogonadism due to loss of function of *KISS1*-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:10972-10976.
 [10] Xu N, Qin Y, Reindollar RH, et al. 2007. A mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene causes fully penetrant normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1155-1158.

[11] Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, et al. 2007. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 117:457-463.
 [12] Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, et al. 2006. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:892-898.
 [13] Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, et al. 2002. A review of the literature of Bardet-Biedl disease of the cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after age of fifty. *Obes Res* 3:123-135.
 [14] Pitteloud N, Haves FJ, Dwyer A, et al. 2002. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4128-4136.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◀

Schützt ultraviolette Strahlung vor Prostatakrebs?

Ultraviolette Strahlung gilt als Verursacher von Hautkrebs und schützt möglicherweise aber vor Prostatakrebs. Demzufolge ist davon auszugehen, dass bei Männern mit Hautkrebs relativ seltener Prostatakrebs diagnostiziert wird als in der allgemeinen Bevölkerung. Diese Hypothese wurde anhand eines holländischen Krebsregisters überprüft (de Vries E, et al. 2007):

Die Daten von Hautkrebs-Patienten wurden vom Eindhovener Cancer Registry erhalten. Für die Studienkohorte waren 13 541 Männer geeignet, bei denen seit 1970 ein Plattenzellkarzinom (n = 2 620), ein Basalzellkarzinom (n = 9 501) oder ein malignes Melanom (n = 1 420) diagnostiziert worden war. Die Nachbeobachtungszeit hinsichtlich der Entwicklung eines Prostatakarzinoms ging bis zum 1. Januar 2005.

Hinweis auf eine die Progression hemmende Wirkung der UV-Strahlung

Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung eines Plattenepithelkarzinoms betrug 73 Jahre, beim Basalzellkarzinom 66 Jahre und beim malignen

Melanom 53 Jahre. Die Nachbeobachtungszeiten betragen im Mittel 5,0 Jahre, 5,6 Jahre bzw. 6,0 Jahre.

Für alle Hautkrebsarten erniedrigte sich das Risiko, nachfolgend ein Prostatakarzinom zu entwickeln: Standardisiertes Inzidenz-Verhältnis (SIV) = 0,89.

Signifikant niedriger war das Risiko für ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom (SIV = 0,73). Hierin spiegelt sich vermutlich ein antiprogredienter Effekt der ultravioletten Strahlung wider.

FAZIT: Männer mit einer Hautkrebs-Diagnose haben ein verringertes Prostatakrebsrisiko.

→ In Europa nimmt die Häufigkeit von Prostatakrebs mit dem Breitengrad von Süd nach Nord zu. Dieser und andere Hinweise auf eine vor Prostatakrebs (möglicherweise auch vor anderen Krebsentitäten) schützende Rolle der ultravioletten Strahlung sollten aber nicht dazu verleiten, Sonnenbaden als unbedenklich zu deklarieren. Allenfalls ist die Intensität an Strahlung auszuloten, bei der kein erhöhtes Hautkrebsrisiko besteht.



Die nahe liegende Vermutung, dass UV-Strahlung über die vermehrte Bildung von Vitamin D vor Prostatakrebs schützt, ließ sich bislang nicht erhärten. Unter Umständen hat die gegenwärtig praktizierte Vitamin-D-Supplementierung nicht die gleiche Wirkung wie die des körpereigenen Hormons.

Die nahe liegende Vermutung, dass UV-Strahlung über die vermehrte Bildung von Vitamin D vor Prostatakrebs schützt, ließ sich bislang nicht erhärten. Unter Umständen hat die gegenwärtig praktizierte Vitamin-D-Supplementierung nicht die gleiche Wirkung wie die des körpereigenen Hormons. *jfs* ◀

de Vries E, Soerjomataram I, Houterman S, et al. 2007. Decreased risk of prostate cancer after skin cancer diagnosis: a protective role of ultraviolet radiation? *Am J Epidemiol* 165:966-972.

Prostatavolumen stärkster Prädiktor für Krebsdiagnose bei PSA-Werten zwischen 2 und 9 ng/ml

Einem erhöhten PSA-Wert zwischen 2 und 9 ng/ml liegt vermutlich häufiger eine benigne Prostatahyperplasie als Prostatakrebs zugrunde. Die zu überprüfende Hypothese impliziert, dass innerhalb dieses PSA-Bereichs eine kleinvolumige Prostata ein stärkerer Prädiktor für Prostatakrebs ist als der zugehörige PSA-Wert selbst (Al-Azab R, et al. 2007):

Bei der Untersuchung standen die Daten von 1 796 Patienten zur Verfügung, die sich zwischen 2000 und 2003 einer ersten Prostatabiopsie unterzogen haben und einen PSA-Wert zwischen 2,0 und 9,0 ng/ml aufwiesen. Die transrektal ultrasonographisch geleiteten Biopsien wurden bei einem altersbezogen erhöhten PSA-Wert und/oder einem auffälligen Befund bei der digital rektalen Untersuchung (DRU) vorgenommen. Sofern keine

echoarmen Läsionen erschienen, wurden Sextant-Biopsien durchgeführt. Anderenfalls wurden auf der Seite der echoarmen Läsion weitere Kerne gestanzt.

Je kleiner die Prostata, desto höher die „Trefferquote“

Das mittlere Alter der Männer betrug 63,2 Jahre (40 bis 93 Jahre). Im Mittel wurde eine Serum-PSA-Konzentration von

5,8 ng/ml registriert. Mittels transrektalen Ultraschalls (TRUS) wurde im Mittel ein Prostatavolumen von 51,6 cm³ (11,8-245 cm³) gemessen. Die Biopsieergebnisse erbrachten in 771 Fällen (42,9 %) ein Prostatakarzinom, in 144 Fällen (8,0 %) eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie, in 85 Fällen (4,7 %) atypische kleine azinäre Proliferationen und in 796 Fällen (44,3 %) einen benignen Befund.

Multiple logistische Regressionsanalysen ergaben für den PSA-Wert, das Alter des Patienten und das Vorkommen echoarmer Läsionen, nicht aber für den DRU-Befund, einen signifikant prädiktiven Charakter. Als absolut stärkster Prädiktor eines Prostatakarzinoms erwies sich jedoch das Prostatavolumen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Prostatakarzinom entdeckt wird, nahm mit steigendem PSA-Wert zwar signifikant zu, doch mit abneh-

Tab.: Anteil der entdeckten Krebsfälle nach PSA und Volumen

Prostatavolumen (cm ³)	PSA (ng/ml)			Gesamt
	2,0-5,0	5,01-6,6	6,61-9,0	
11,8-38,0	94/191 (49,2)	109/144 (75,7)	93/115 (80,9)	296/450 (65,8)
38,1-51,5	72/174 (41,4)	80/159 (50,3)	69/115 (60,0)	221/448 (49,3)
51,6-72,0	43/137 (31,4)	46/149 (30,9)	73/163 (44,8)	162/449 (36,1)
72,1-245	14/96 (14,6)	30/147 (20,4)	48/206 (23,3)	92/449 (20,5)
Gesamt	223/598 (37,3)	265/599 (44,2)	283/599 (47,2)	771/1796 (42,9)

menden Prostatavolumen war die Zunahme der Krebswahrscheinlichkeit erheblich stärker ausgeprägt (Tabelle).

FAZIT: Bei einer kleinen Prostata und einer Serum-PSA-Konzentration zwischen

2,0 und 5,0 ng/ml, war die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom zu entdecken, etwa doppelt so hoch wie bei einer großen Prostata und einer Serum-PSA-Konzentration zwischen 6,6 und 9,0 ng/ml.

Wie hoch ist der Kalziumbedarf von Männern mit einem Prostatakarzinom?

Prostatakrebs-Patienten erhalten oft über Jahre hinweg eine Androgen-Deprivationstherapie. Deshalb sind die Nebenwirkungen einer solchen Therapie besonders zu beachten. Im Vordergrund steht hierbei der zu befürchtende Knochenabbau. Diesbezüglich wurde untersucht, welche Beziehung zwischen der täglichen Kalziumzufuhr und der Knochenmineraldichte besteht, und ob die tägliche Kalziumzufuhr bei Prostatakrebs-Patienten einen Risikofaktor für Osteoporose darstellt (Planas J, et al. 2007):

Bei 372 Männern mit einem Prostatakarzinom ohne Nachweis von Metastasen wurden Knochendichtemessungen am proximalen Femur und der Lendenwirbelsäule mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) durchgeführt. Bei dieser Gelegenheit füllten die Patienten einen standardisierten Fragebogen zu ihrer täglichen Kalziumaufnahme aus. Von den Teilnehmern der Studie erhielten 266 Männer (71,5 %) eine Androgen-Deprivationstherapie.

Im Durchschnitt nehmen Prostatakrebs-Patienten kaum die Hälfte ihres Kalziumbedarfs auf

Bei 93 % der Prostatakrebs-Patienten betrug die tägliche Kalziumzufuhr weniger als die 1 000 mg, die vom National Institute of Health für Männer von 25

bis 65 Jahren bzw. die 1 500 mg, die für Männer über 65 Jahre empfohlen werden (93,5 % der Patienten unter Androgendeprivation und 91,5 % der Patienten ohne Androgendeprivation). Die tägliche Kalziumzufuhr lag bei den osteoporotischen Patienten bei ca. 610 mg und bei den nicht osteoporotischen Patienten bei ca. 680 mg mit relativ geringen Abweichungen je nach Therapiestatus.

Die Osteoporoserate im Gesamtkollektiv betrug 49,2 %. Sie war bei den Patienten mit Androgendeprivation signifikant höher als bei den Patienten ohne Androgendeprivation. Von den ersteren hatten 54,9 % eine Osteoporose, 30,8 % eine Osteopenie und nur 14,3 % eine normale Knochenmineraldichte. Etwas überraschend ist der Befund, dass bei den Hormon-naiven Patienten die Osteoporoserate 34,9 %, die Osteopenierate 47,2 % und

→ Mitte der 1990er Jahre schien sich die Methode der PSA-Dichte bereits durchzusetzen. Sie wurde dann jedoch mehr oder weniger aufgegeben, da es sich als schwierig erwies, das Prostatavolumen zu bestimmen. Mit neueren Techniken kann dieses Problem überwunden werden.

Was schon aus früheren Studien hervorging bestätigt sich: Für das Ansteigen des Serum-PSA ist hauptsächlich das Ausmaß prostaticher Hyperplasie und nicht Krebs verantwortlich. *jfs* ◀

Al-Azab R, Toi A, Lockwood G, et al. 2007. Prostate volume is strongest predictor of cancer diagnosis at transrectal ultrasound-guided prostate biopsy with prostate-specific antigen values between 2.0 and 9.0 ng/mL. *Urology* 69:103-107.

die Rate an normaler Knochendichte nur 17,9 % betrug.

In einer multivariaten Analyse erwies sich die tägliche Kalziumzufuhr bei Männern mit Prostatakrebs neben Alter, einer Androgen-Deprivationstherapie und deren Dauer als unabhängiger Risikofaktor für Osteoporose.

FAZIT: Urologen sollten ihren Prostatakarzinom-Patienten – insbesondere denen unter einer Androgen-Deprivations-therapie – eine tägliche Kalziumzufuhr von mehr als 1 000 mg empfehlen.

→ Die aktuelle Studie hat gezeigt, dass Prostatakrebs-Patienten im Durchschnitt zu wenig Kalzium zu sich nehmen. Es ist zu befürchten, dass sich diese, streng genommen nur für das Studienkollektiv gültige Aussage verallgemeinern lässt. Ferner ist bei einer Supplementierung von Kalzium zugleich auf eine ausreichende Versorgung des Patienten mit Vitamin D – bis zu 2 000 IE/die – zu achten.

Bedeutsam ist insbesondere der Befund, wonach es auch bei Prostatakrebs-Patienten, die keine Androgen-Deprivationstherapie erhalten, mehrheitlich sehr schlecht um die Knochengesundheit steht. *jfs* ◀

Planas J, Morote J, Orsola A, et al. 2007. The relationship between daily calcium intake and bone mineral density in men with prostate cancer. *BJU Int* 99:812-816.

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit

Der gleiche Schwellenwert für Männer aller Altersstufen?



Über den hohen Stellenwert des Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Tests zur Prostatakrebsfrüherkennung besteht in der Urologie weitgehender Konsens. Doch die allenthalben beklagten Unzulänglichkeiten der Methode, lassen auch ihre eifrigsten Verfechter gegenüber Kritikern bisweilen in die Defensive geraten. Den einen ist die Art wie der Test im Praxisalltag zumeist gehandhabt wird zu wenig sensitiv, den anderen mangelt es an Spezifität. In dieser Situation kann man nicht durch Verschieben des Schwellenwertes nach unten oder oben beiden Parteien gerecht werden. Deshalb hat man schon früh versucht, andere Variable wie das Alter des Patienten, die Prostatagröße, das freie PSA und die Geschwindigkeit mit der der PSA-Wert ansteigt in die Beurteilung einzubeziehen. Zahlreiche Urologen erachten die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit in Verbindung mit der Serum-PSA-Konzentration als effektive Methode zur Maximierung des positiv und negativ prädiktiven Wertes von PSA-Bestimmungen. Aktuelle Arbeiten befassen sich mit der Höhe des für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit festzulegenden Schwellenwertes und damit, ob diesbezüglich altersbezogene Schwellenwerte anzustreben seien.

Wege zur Steigerung des prädiktiven Wertes von PSA-Bestimmungen

Die einfache Regel, nach der Männer mit einem höheren Serum-PSA-Spiegel mit größerer Wahrscheinlichkeit bereits ein Prostatakarzinom entwi-

ckelt haben als Männer mit einem niedrigeren Serum-PSA-Spiegel, ist als statistische Aussage unbestritten gültig. Doch wo soll der Grenzwert gesetzt werden, ab dem es ratsam ist, genauer nachzusehen, d.h. dem Patienten zur Biopsie zu raten? Mit dem weithin gebräuchlichen Einheitsschwellenwert von 4,0 ng/ml ist niemand so richtig glücklich. Zu viele Männer mit einem PSA-Wert unter 4,0 ng/ml haben dennoch ein Prostatakarzinom, und zu viele Männer darüber werden biopsiert und haben kein Prostatakarzinom. Auch wenn der Schwellenwert nach oben oder unten korrigiert wird, bleibt das grundlegende Problem bestehen. Denn PSA ist nun mal kein Prostatakrebs-spezifischer Marker und sein vermehrtes Auftreten im Blut kann auch zahlreiche Ursachen haben, die nicht auf malignes Wachstum zurückzuführen sind. Realistischerweise kann der prädiktive Wert des PSA-Tests daher auch nur bis zu einer bestimmten Grenze optimiert werden. Diese Grenze gilt es allerdings auszuloten.

Deshalb wird schon fast seit Anbeginn der PSA-Ära versucht, den einmalig oder wiederholt gemessenen PSA-Werten mehr Information abzugewinnen, d.h. ihren prädiktiven Wert zu steigern.

Bereits zu Beginn der 1990er Jahre wurden Untersuchungen zur Altersabhängigkeit des Serum-PSA-Spiegels gestartet. Ein wesentlicher Gesichtspunkt dabei war die Tatsache, dass die Prostata zahlreicher älterer Männer vergrößert ist, und dass bei Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) offenbar vermehrt PSA ins Blut übertreten kann. In verschiedenen Arbeitsgruppen wurden in teils recht heterogenen Populationen so genannte altersspezifische Referenzbereiche bestimmt, anhand derer dann altersbezogene PSA-Schwellenwerte definiert wurden. Diese sollten den altersunabhängigen Einheitsschwellenwert von 4,0 ng/ml ersetzen, haben es allerdings nicht zur Konsensus-Empfehlung geschafft.

Parallel zur Entwicklung der altersspezifischen Schwellenwerte wurden

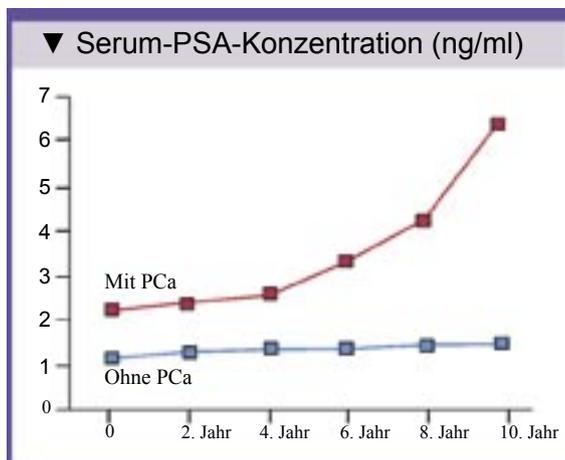


Abb. 1: PSA-Anstieg bei Prostatakarzinom-Patienten im Verlauf von zehn Jahren vor der Diagnosestellung. Im Vergleich dazu der Verlauf der PSA-Werte bei Männern gleichen Alters, bei denen sich offenbar kein Prostatakarzinom entwickelt (nach Berger AP, et al. 2005).

zugleich Untersuchungen zur PSA-Anstiegsgeschwindigkeit unternommen. Die Rationale hierfür ist, dass sich die Menge pro Zeiteinheit ins Blut übertretende PSA kaum verändert. Erst wenn Prostataerkrankungen wie BPH, Prostatitis und Prostatakrebs auftreten, nimmt die „Undichtigkeit“ der Prostata zu. Im Falle malignen Wachstums wird ein fast exponentieller Anstieg erwartet. Bereits 1992 hatten Carter et al. [1] den Wert von 0,75 ng/ml/Jahr als Schwellenwert definiert, ab dem es ratsam sei, eine Biopsie vorzunehmen. Seit etlicher Zeit werden von nachfolgenden Untersuchungen immer häufiger Zweifel angemeldet, ob dieser Schwellenwert nicht zu hoch angesetzt sei.

Longitudinale Veränderungen des Serum-PSA-Spiegels als Wegweiser zur Biopsie-Empfehlung

Berger et al. [2] untersuchten, wie sich der PSA-Wert bei Patienten ohne nachweisbares Prostatakarzinom über einen Zehnjahreszeitraum entwickelt, und verglichen den Anstieg mit dem bei Prostatakrebs-Patienten innerhalb von zehn Jahren vor der Diagnosestellung. Ihren Daten aus der großen Tiroler Feldstudie zufolge, hatten Männer, bei denen anhand einer Biopsie ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, bereits zehn Jahre vor der Diagnose einen signifikant höheren PSA-Wert als ihre Altersgenossen, bei denen sich kein Prostatakarzinom entwickelt hatte. Bei 353 Prostatakrebs-Patienten wurde für den Zeitraum von zehn Jahren vor der Diagnose anhand einer Biopsie eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,409 ng/ml/Jahr ermittelt. Innerhalb dieses Zeitraums war der PSA-Wert bei diesen Männern von 2,28 ng/ml auf 6,37 ng/ml angestiegen (Abb. 1). Hierbei korrelierte die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit deutlich positiv mit dem Gleason-Score und dem pathologischen Stadium. Bei den 2 462 Männern ohne Prostatakarzinom betrug die durchschnittliche

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit innerhalb von zehn Jahren lediglich 0,03 ng/ml/Jahr.

Anhand der Ergebnisse von Berger et al. [2] lässt sich erkennen, dass in den Werten für die Serum-PSA-Konzentration und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit im Prinzip die gleiche Information steckt. Männer, die mit der Diagnose Prostatakrebs konfrontiert werden, haben sowohl den höheren Serum-PSA-Spiegel als auch die höhere PSA-Anstiegsgeschwindigkeit. Zumindest heben sich die jeweiligen Mittelwerte deutlich von denen ab, die für die Männer ohne Prostatakrebs ermittelt wurden. Das scheint für das Zeitintervall, in dem sich ein Prostatakarzinom entwickelt, nur logisch zu sein, da sonst weder die Serum-PSA-Konzentration noch die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit überhaupt prädiktiven Wert in Bezug auf ein Prostatakarzinom besäßen. Zugleich machen die Daten von Berger et al. [2] aber auch deutlich, dass ältere Männer mit Prostatakrebs offenbar bereits als jüngere Männer einen höheren PSA-Wert haben als diejenigen, die kein Prostatakarzinom entwickeln, und daran als mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko belastet zu erkennen sein sollten.

Die von Berger et al. [2] gemessenen Daten reichen zwar nicht so weit zurück, aber eine „Augenmaß-Extrapolation“ suggeriert, dass der Anstieg des PSA bei späteren Prostatakrebs-Patienten in jüngeren Jahren – zwar auf höherem Niveau, aber mit ähnlich geringer Steilheit erfolgt wie bei den Männern ohne Prostatakrebs. In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu erforschen, warum sich ein Prostatakarzinom offenbar in zahlreichen Fällen bereits lange vor seiner Entstehung durch einen erhöhten Serum-PSA-Spiegel „ankündigt“.

Repräsentierte der in Abbildung 1 dargestellte beschleunigte PSA-Anstieg die Daten eines bestimmten Patienten mit Prostatakrebs, der seinen PSA-Wert in regelmäßigen Abständen hat kontrollieren lassen, hätte die Dia-

gnosestellung bereits etwa im achten Jahr erfolgen können, jedenfalls wenn der Schwellenwert für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit niedriger angesetzt wird als 0,75 ng/ml/Jahr. Der besagte Graph zeigt zudem, dass sich die Entwicklung des frühen Prostatakarzinoms vielfach über einen längeren Zeitraum abspielt, in dem der PSA-Wert die 4,0 ng/ml noch nicht erreicht hat. Um dieses Zeitfenster, in dem die besten Heilungschancen bestehen, nicht zu „verschlafen“, sind Empfehlungen für niedrigere Schwellenwerte für die Serum-PSA-Konzentration und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit als 4,0 ng/ml bzw. 0,75 ng/ml/Jahr in der Diskussion, bzw. werden vielfach bereits angewandt.

Schwellenwert der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit für jüngere Männer deutlich unter 0,75 ng/ml/Jahr festlegen?

In einer aktuellen Studie kommen Loeb et al. [3] zu der Schlussfolgerung, dass ein Schwellenwert für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,75 ng/ml/Jahr für Männer unter 60 Jahren wahrscheinlich zu hoch angesetzt ist. Nach ihren Berechnungen blieben damit 48 % der Prostatakarzinome unentdeckt. Bereits bei einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,4 ng/ml/Jahr ist bei jüngeren Männern die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöht, dass dem ein Prostatakarzinom zugrunde liegt. Mit diesem Schwellenwert wurde im Studienkollektiv von insgesamt

Tab.: Leistungsmerkmale ausgewählter Schwellenwerte für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit bei Männern unter 60 Jahren

PSAV Cuttoffs (ng/ml/Jahr)	Sensitivität	Spezifität	Prädiktiver Wert %	
			Pos	Neg
0,3	0,723	0,757	14	98
0,4	0,673	0,812	16	98
0,5	0,621	0,847	18	98
0,75	0,523	0,898	21	97

p = 0,0001

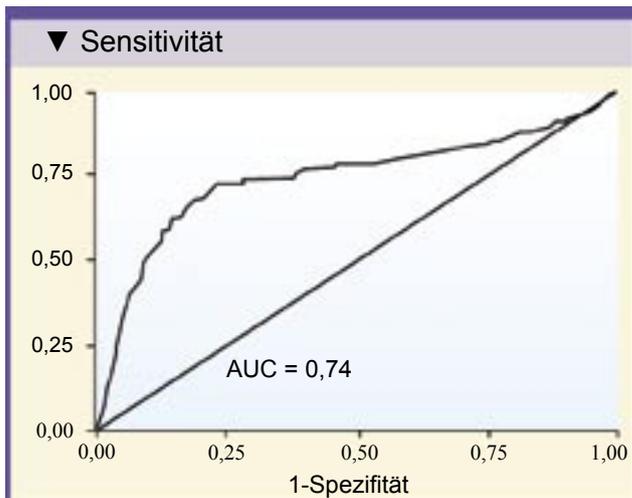


Abb. 2: ROC-Analyse mit Werten der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit für Männer ≤ 60 Jahre (nach Loeb S, et al. 2007).

6 844 Männern eine 67 %ige Sensitivität, eine 81,2 %ige Spezifität, ein 16 %iger positiv prädiktiver Wert und ein 98 %iger negativ prädiktiver Wert ermittelt (Tab.).

Der Schwellenwert von 0,4 ng/ml/Jahr für Männer unter 60 Jahren wurde anhand von Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen ermittelt (Abb. 2). Mit ihm ergibt sich gegenüber benachbarten Werten die größte „Area under the Curve“ (AUC) und somit die höchste diskriminative Fähigkeit, um in dieser Altersgruppe Prostatakarzinome zu entdecken.

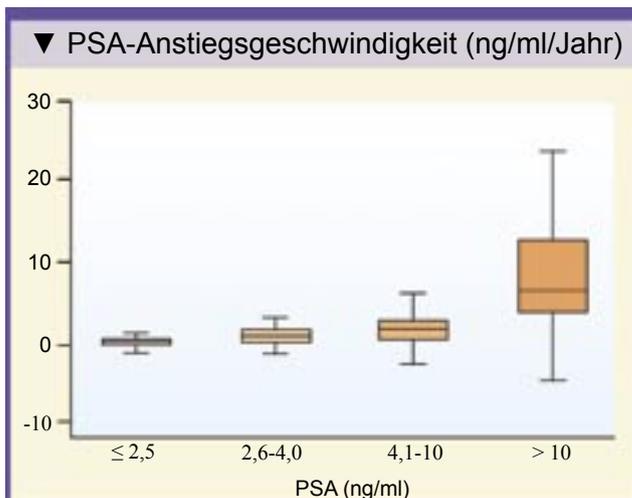


Abb. 3: PSA-Anstiegsgeschwindigkeiten bei Männern mit Prostatakrebs in unterschiedlichen Serum-PSA-Bereichen (nach Yu X, et al. 2007).

In einer weiteren kürzlich publizierten Studie haben Sun et al. [4] PSA-Werte bei Männern unter 50 Jahren gemessen und anhand der Daten verschiedene Schwellenwerte für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit getestet. Die mittlere Serum-PSA-Konzentration der jungen Männer ohne Prostatakarzinom betrug 0,7 ng/ml bei einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,7 ng/ml/Jahr. Für diejenigen, bei denen Prostatakrebs diagnostiziert wurde, betrug die entsprechenden Werte 1,3 ng/ml bzw. 1,83 ng/ml/Jahr. Diese Werte liegen bemerkenswerterweise einerseits deutlich unterhalb und andererseits oberhalb der traditionellen Schwellenwerte von 4,0 ng/ml bzw. 0,75 ng/ml/Jahr. Die Autoren kamen anhand von ROC-Analysen dennoch zu dem Schluss, dass eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,75 ng/ml/Jahr für Männer unter 50 Jahren zu hoch angesetzt sei.

Hoher initialer PSA-Wert → hohe PSA-Anstiegsgeschwindigkeit → hohe Mortalitätsrate

Anhand der Anstiegsgeschwindigkeit des PSA lassen sich nicht nur Prostatakarzinome entdecken, sondern die Steilheit des PSA-Anstiegs kann auch Hinweise auf den wahrscheinlichen Verlauf bzw. Ausgang der Krankheit geben. Beträgt die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit mehr als 2 ng/ml/Jahr, ist dies statistisch signifikant mit einem verringerten tumorspezifischen Überleben nach radikaler Prostatektomie oder externer Bestrahlung verbunden [5, 6].

In einer neuen Arbeit gingen Yu et al. [7] der Frage nach, ob Prostatakrebs-Patienten mit einer höheren basalen Serum-PSA-Konzentration, von der aus der Anstieg erfolgte, die „kritische“ PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 2 ng/ml/Jahr – bezogen auf das Jahr vor der Diagnosestellung – mit höherer Wahrscheinlichkeit erreichen als Prostatakrebs-Patienten mit einer

niedrigen basalen Serum-PSA-Konzentration. Ihre Ergebnisse bestätigen das voll und ganz. Bei einer basalen Serum-PSA-Konzentration von $\leq 2,5$, 2,6-4,0, 4,1-10,0 und $> 10,0$ ng/ml betrug der Anteil der Männer mit einer höheren PSA-Anstiegsgeschwindigkeit als 2,0 ng/ml/Jahr 1 %, 14 %, 31 % bzw. 74 % ($p < 0,0001$). In Abbildung 3 ist die Verteilung der Studienteilnehmer mit nachgewiesenem Prostatakarzinom die über der Grenze von 2,0 ng/ml/Jahr PSA-Anstiegsgeschwindigkeit liegen auf die verschiedenen Bereiche der initialen Serum-PSA-Konzentration als Boxplot dargestellt.

Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit steht also in direktem Zusammenhang mit der Serum-PSA-Konzentration. Diese Korrelation galt für alle Altersgruppen von unter 60 bis über 70 Jahre. Das lässt den Schluss zu, dass die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Männern als Tumormarker Verwendung finden kann.

Verfasser: PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt, Dr. med. Martin Ditzges, beide Dinslaken ◀

Literatur:

- [1] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. 1992. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate cancer. JAMA 267:2215-2220.
- [2] Berger AP, Deibl M, Steiner H, et al. 2005. Longitudinal PSA-Changes in men with and without prostatic cancer: assessment of prostate cancer risk. Prostate 64:240-245.
- [3] Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. 2007. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. J Urol 177:899-902.
- [4] Sun L, Moul JW, Hotaling JM, et al. 2007. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged < 50 years. BJU Int 99:753-757.
- [5] D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. 2007. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 351:125-135.
- [6] D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, et al. 2007. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA 294:440-447.
- [7] Yu X, Loeb S, Roehl KA, et al. 2007. The association between total prostate specific antigen concentration and prostate specific antigen velocity. J Urol 177:1298-1302.

Gynäkomastie

Wachstum der Brustdrüse beim Mann

Im Gegensatz zur Pseudogynäkomastie, die auch als Lipomastie bezeichnet wird, handelt es sich bei der Gynäkomastie nicht um eine rein lokale Anreicherung von Fettgewebe, wie sie bei Adipositas vorkommt, sondern um eine benigne Vergrößerung der rudimentären männlichen Brustdrüse mit tastbarem Drüsenkörper. Dem liegt fast immer eine überschießende Estrogenbildung bzw. eine dominierende Estrogenwirkung zugrunde. Die Ursache dafür sind insbesondere hormonproduzierende Tumoren bzw. eine unzureichende Testosteronwirkung, so dass diesbezüglich zu fahnden ist.

Gynäkomastie nach der Geburt, in der Pubertät und im Alter

Bei Neugeborenen ist eine Gynäkomastie als physiologisch anzusehen. Sie wird durch die hohe plazentare Estrogenbildung ausgelöst. Normalerweise kommt es zur spontanen Rückbildung. In seltenen Fällen kann die Neugeborenen-Gynäkomastie allerdings auch persistieren.

Bis zu 60 % aller Knaben sind in der Pubertät betroffen. Während der pubertären Übergangsphase werden adrenale Androgene in der Körperperipherie zu Estrogenen konvertiert und führen zur Gynäkomastie, bevor schließlich die testikuläre Testosteronsekretion so hohe Werte erreicht, dass der Androgeneinfluss am Mammagewebe überwiegt. Die männliche Brustentwicklung kann in der Pubertät die Tanner-Stadien 1 und 2 erreichen und bildet sich zumeist innerhalb von zwei bis drei Jahren zurück. Persistiert die Gynäkomastie oder wird ein Tanner-Stadium 3 oder gar 4 erreicht, ist mit einer kompletten Rückbildung nicht zu rechnen, so dass erhebliche psychische Probleme auftreten können und bei Nichtgreifen medikamentöser Maßnahmen sogar eine operative Korrektur erforderlich werden kann.

Auch mit zunehmendem Lebensalter (Endokrinologen, die die „Flöhe husten hören“, gehen bereits vom 30. Lebensjahr aus) steigt die Ausprägung

einer Gynäkomastie an und kann über 70 % der 70-jährigen Männer betreffen. Der altersbedingte Rückgang der Testosteronbildung kann dazu führen, dass die periphere Estrogenkonversion den Testosteroneinfluss am Mammagewebe soweit antagonisiert, dass es zur Ausprägung einer Gynäkomastie kommt.

Pathophysiologie der Gynäkomastie

I. Hypogonadismus: Bei hypogonadalen Männern werden in der Peripherie vermehrt Androgene in Estrogene umgewandelt. Zugleich wird die Estrogenwirkung infolge einer verminderten Testosteronbildung unzureichend supprimiert. Bedingt durch die erhöhte LH-Sekretion steigt beim hypergonadotropen Hypogonadismus zudem die Estradiolkonzentration an.

Eine der häufigsten Formen des hypergonadotropen Hypogonadismus ist das Klinefelter-Syndrom, das mit einer Inzidenz von 0,2 % vorkommt. Es finden sich ein eunuchoider Hochwuchs, eine Gynäkomastie und kleine, derbe Hoden (kleiner als 5 ml) sowie eine spärliche, virile Behaarung bei stark erhöhter Gonadotropinsekretion. Da bei diesen Patienten das Mammakarzinom-Risiko sehr stark erhöht ist (um etwa das 20fache), wird ein frühzeitiger operativer Eingriff empfohlen.

Auch bei Androgenresistenz, konnatalen Defekten der Testosteronbiosynthese und der konnatalen Anarchie entwickelt sich eine Gynäkomastie. Diese Störungen kommen jedoch wesentlich seltener vor als das Klinefelter-Syndrom. Nicht so selten hingegen ist eine testikuläre Insuffizienz nach Virus-Orchitis (Mumps) oder Trauma.

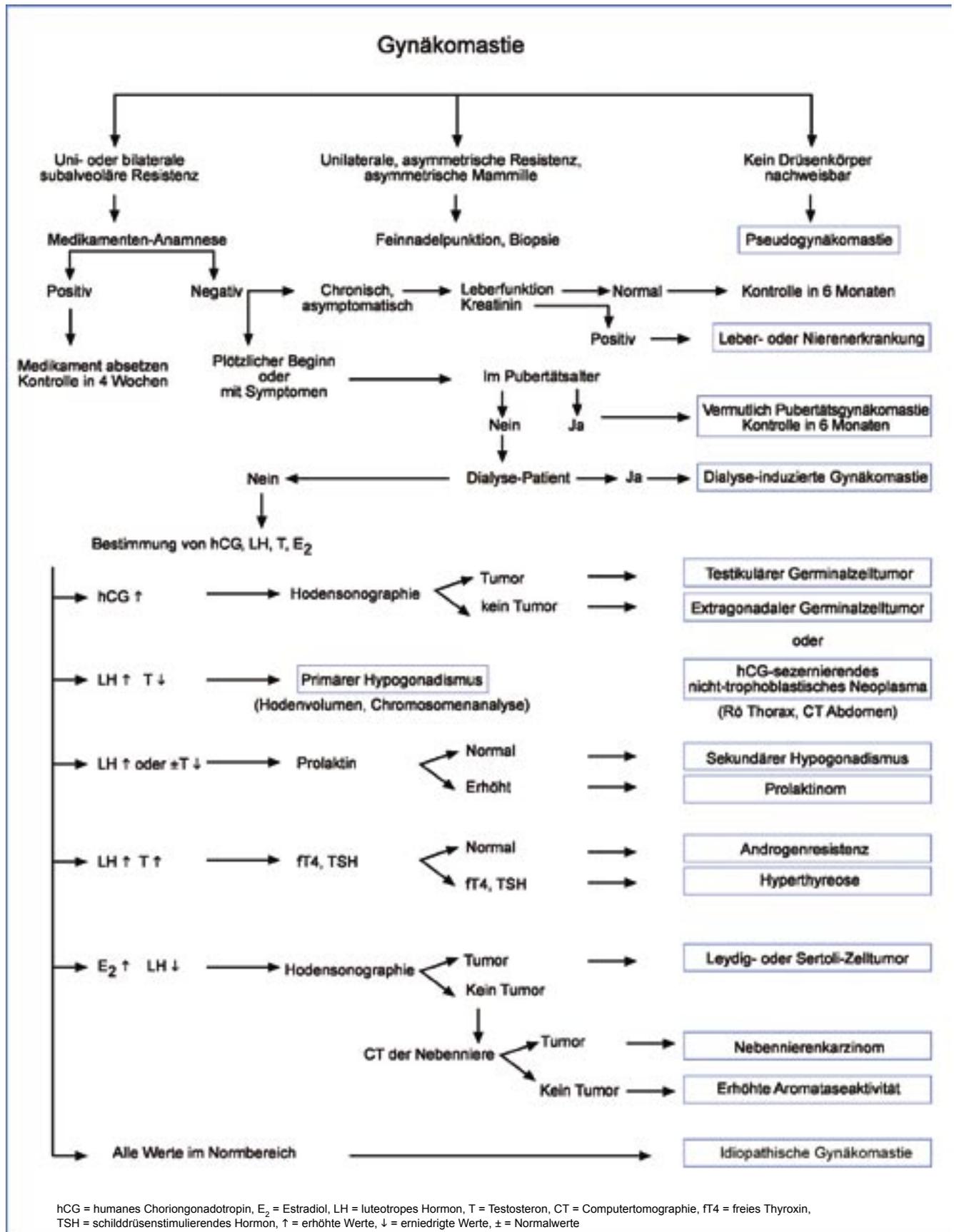
II. Erhöhte Estrogenbildung: Eine erhöhte Estrogenbildung kommt bei Tumoren der Nebenniere (Adenome, Karzinome), der Hoden (testikuläre Stromazelltumoren, embryonale Karzinome, Teratokarzinom), der Hypophyse (LH-produzierende Tumoren) sowie im Rahmen paraneoplastischer Syndrome (kleinzellige Leber-, Bronchial-, Nieren-, Magen- und Pankreaskarzinome) aber auch bei Lymphomen vor. Diese Malignome können zum Teil in erheblichem Ausmaß humanes Choriongonadotropin (hCG) sezernieren, das dann für die Erhöhung der Estrogenbildung verantwortlich ist.

Mechanismen, die zu einer Steigerung der Aromataseaktivität führen wie z.B. bei einer Hyperthyreose, bedingen eine vermehrte Konversion von adrenalen Androgenen in Estrogene. Aber auch ein vermehrtes Substratangebot für die Aromatase bei Funktionsstörungen der Nebenniere kann dazu führen. Manche Medikamente wie Spironolaktone und Ketoconazol bewirken, dass weniger Estradiol an SHBG binden kann, und vermehren somit das freie, biologisch aktive Estradiol. Da Estradiol sowieso in deutlich geringerem Maße an SHBG bindet als Testosteron, wird das Verhältnis von Estradiol zu Testosteron zuungunsten des Testosterons verschoben.

III. Chronische Erkrankungen, Fehlernährung: Eine häufige Ursache für die Entwicklung einer Gynäkomastie sind chronische Lebererkrankungen mit Übergang in eine Leberzirrhose, unabhängig davon, ob die Erkrankung viraler Genese ist oder sich auf dem Boden eines Alkoholismus entwickelt hat. Man geht davon



Foto: F. Husmann



aus, dass in diesen Fällen die Metabolisierung des Estradiols verlangsamt abläuft. Andererseits nimmt die Konzentration an Estrogenen zu, da die Aromataseaktivität ansteigt. Die Bildung von Androstendion nimmt zu und die des Testosterons ab.

Bei chronischen Nierenerkrankungen, insbesondere bei Patienten mit terminalem Nierenversagen, bildet sich eine Gynäkomastie aus. Bei diesen Patienten findet sich neben einer erniedrigten Testosteronkonzentration eine erhöhte LH-Konzentration. Darüber hinaus ist die Funktion der Leydig-Zellen nachhaltig gestört.

Bei Adipositas ist ein Anstieg an Estrogenen, der auf eine erhöhte Aromataseaktivität im Fettgewebe zurückgeführt wird, zu beobachten. Bei Unterernährung nehmen die LH-, die FSH- und die Testosteronsekretion ab, wohingegen bei einer Gewichtszunahme der FSH-, der LH- und der Testosteronspiegel ansteigen. In erster Linie kommt es jedoch zu einer erheblichen Steigerung der Estrogenbildung, so dass sich eine Gynäkomastie entwickeln kann.

IV. Medikamente: Exogene Androgene und Anabolika supprimieren sowohl die LH- als auch die FSH-Sekretion und somit die körpereigene Testosteronbildung. Über einen ähnlichen Mechanismus wirken z.B. das Verapamil und eine Reihe von Psychopharmaka. Auch Opiate hemmen die Gonadotropinsekretion. Sie interferieren mit den Endorphinen und senken auf der Ebene des Hypothalamus die Freisetzung von Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH).

Antiandrogene blockieren die Androgenrezeptoren und/oder hemmen die Testosteronbildung. Untersuchungen haben zudem ergeben, dass solche Substanzen die 5 α -Steroidreduktase hemmen und damit die Bildung des biologisch hochaktiven 5 α -Dihydrotestosterons. Psychopharmaka vom Typ der trizyklischen Antidepressiva, aber auch Phenothiazine und andere führen zu einer vermehrten Freisetzung von Prolaktin, die zu einer ver-

minderten FSH- und LH-Sekretion führt und damit eine Hemmung der Testosteronbiosynthese bewirkt.

Spirololaktone verdrängen 5 α -Dihydrotestosteron aus der Rezeptorbindung und setzen vermehrt SHBG-gebundenes Testosteron frei, das sehr rasch metabolisiert wird, d.h. die metabolische Clearance-Rate steigt an. Spirololaktone stimuliert darüber hinaus die Aktivität der Aromatase und steigert die Estrogenbildung. Demgegenüber hemmen das Ketokonazol und Imidazolinderivate – wie auch eine Reihe von Zytostatika – die Testosteronbiosynthese über eine Schädigung der Leydig-Zwischenzellen.

Hinzuweisen ist auch auf die zumeist akzidentielle Applikation estrogenhaltiger Salben und Lotionen. Dem in manchen Haarwässern enthaltenen 17 α -Estradiol kommt jedoch keine derartige Wirkung zu, da die Aktivität der 5 α -Steroidreduktase nur lokal gehemmt wird.

Diagnostik der Gynäkomastie

Wichtig ist die Erhebung der Medikamenten-Anamnese. Zu fragen ist nach dem Beginn, der Dauer und der Symptomatik der Mammaveränderungen. Ein akutes Auftreten mit Schmerzen oder Spannungsgefühl deutet auf eine tumorbedingte Gynäkomastie hin, wohingegen eine asymptomatische, schon länger bestehende Veränderung in der Regel gutartig ist. Nach Organerkrankungen, Genussmittelkonsum und Tumorerkrankungen ist ebenfalls zu fragen.

Bei der körperlichen Untersuchung sind das Tanner-Stadium bzw. die Mammagröße sowie die Ausprägung der Genital- und Achselbehaarung zu erfassen. Oft lässt sich palpatorisch kein Drüsenkörper im Mammagewebe nachweisen, trotzdem sollte eine Sonographie zur Beobachtung und Verlaufskontrolle erfolgen. Bei großen Mammae, Mammillenanomalien oder Resistenzen sollte eine Mammographie durchgeführt werden. Als obligat ist eine Sonographie der

Hoden anzusehen, wobei die Größe zu ermitteln und nach Tumoren zu fahnden ist. Bei Knaben in der Pubertät und unauffälliger Anamnese sind Laboruntersuchungen in der Regel nicht erforderlich. In anderen Fällen sollte Estradiol, FSH, LH, Testosteron, TSH basal und ggf. SHBG bestimmt werden. Bei Tumorverdacht kommen Bestimmungen von Tumormarkern, hCG und AFP (Alphafetoprotein) hinzu.

Therapie der Gynäkomastie

Bildet sich eine Pubertätsgynäkomastie nicht zurück, kommt die Gabe von Antiestrogenen oder Aromatasehemmern in Betracht. Aromatasehemmer sollten auch bei erhöhter Aromataseaktivität angewandt werden. Auf Testolacton in einer Dosierung von 450 mg/die sprechen 90 % der pubertär oder hypogonadal bedingten Gynäkomastien an.

Naheliegender ist, dass bei medikamentenbedingter Gynäkomastie das auslösende Präparat abgesetzt oder durch ein anderes Medikament ersetzt wird, das keine Gynäkomastie auslöst. Tritt unter der Gabe von Antidepressiva eine Gynäkomastie auf, ist selbstverständlich ein Absetzen nicht möglich und eine Umstellung in manchen Fällen schwierig, weil nicht in allen Fällen ein Alternativpräparat verfügbar ist. Bei tumorbedingter Gynäkomastie ist eine entsprechende Therapie unverzüglich einzuleiten. Bei einer Hyperprolaktinämie, selbst wenn sie durch ein Mikroadenom ausgelöst wird, sollte Bromocriptin oder ein vergleichbares Präparat unter Kontrolle der Prolaktinkonzentration appliziert werden.

Liegt ein Hypogonadismus vor, muss eine Substitution eingeleitet werden, nicht nur wegen der Gynäkomastie, sondern um die Entwicklung schwerwiegender Komplikationen (Osteoporose) zu verhindern. Bildet sich unter der Substitution die Gynäkomastie nicht zurück, sollten zusätzlich Aromatasehemmer gegeben werden. Red. ◀

Kurzzeit-Zinkkinetik nach maximaler körperlicher Anstrengung

Athleten laufen Gefahr, durch exzessives Training in einen chronischen Zinkmangel zu geraten. Vermehrt auftretende Infektionskrankheiten – insbesondere der oberen Atemwege – sind die Folge. In diesem Zusammenhang sollte untersucht werden, welche kurzfristigen Auswirkungen eine an den Rand der Erschöpfung gehende Trainingseinheit auf die Plasma-Zinkkonzentration bei Männern mit vorwiegend sitzender Lebensweise hat (Volpe SL, et al. 2007):

An der Cross-over-Studie beteiligten sich 12 gesunde Männer mit vorwiegend sitzender Lebensweise im Alter von 25 bis 35 Jahren. Die Teilnehmer erhielten jeweils am Abend vor dem Test eine standardisierte Mahlzeit. Jeder Proband unterzog sich dem Studienprotokoll einmal in Ruhe und einmal mit höchster körperlicher Belastung auf dem Fahrrad. Das Protokoll sah 10 Minuten nach absolvierter Übung bzw. in Ruhe eine Infusion von ⁷⁰Zn vor. Primäres Studienziel war die Messung der Plasma-Zinkkonzentration vor sowie 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90 und 120 Minuten nach der körperlichen Belastung. Sekundär wurden die Serum-Kreatinkinase und das Serum-Kortisol bestimmt.

Akute-Phase-Reaktion nach exzessiver körperlicher Anstrengung

Die Plasma-Zinkkonzentration nahm infolge der anstrengenden Übung ab. Sie erreichte nach ca. 70 Minuten den Tiefstpunkt (Abb.).

Die Analyse der Kurzzeit-Zinkkinetik in einem Zwei-Kompartiment-Modell zeigt eine Verschiebung von Zink aus dem Plasma in die interstitielle Flüssigkeit und eine Aufnahme von Zink in die Leber.

Die Serum-Kreatinkinase nahm 12 Minuten nach der Übung um durchschnittlich ca. 37 % zu und blieb den restlichen Beobachtungszeitraum über auf einem höheren Niveau als in Ruhe. Der Serum-Kortisolspiegel ging nach einem kurzfristigen Anstieg um durchschnittlich 44 % bis 12 Minuten nach der Übung auf den Tiefstwert von durchschnittlich 29 % unter den Ausgangswert zurück. Die Veränderungen bei der Kreatinkinase und dem Kortisol lassen eine durch

die Anstrengung verursachte Akute-Phase-Reaktion erkennen.

FAZIT: Als Zeichen einer Akute-Phase-Reaktion nach exzessiver körperlicher Anstrengung kommt es zu einer Verschiebung von Zink aus dem Plasma in die interstitielle Flüssigkeit und die Leber. → Der Plasma-Zinkspiegel sinkt bei akuter Belastung (Infektion, Trauma, exzessive körperliche Anstrengung). Es wird hierbei davon ausgegangen, dass Zink von der Leber und dem Knochenmark aufgenommen wird, um Akute-Phase-Proteine zu synthetisieren.

Wiederholtes übermäßiges körperliches Training könnte daher zu einer chronisch niedrigen Plasma-Zinkkonzentration führen. Die zu gewärtigende Folge hiervon ist eine verminderte Produktion wichtiger Zink-haltiger Proteine des Immunsystems und/oder der Zink-Kupfer-Superoxid-Dismutase, die als Antioxidans eine wichtige Rolle spielt. *jfs* ◀

Volpe SL, Lowe NM, Woodhouse LR, King JC. 2007. Effect of maximal exercise on the short-term kinetics of zinc metabolism in sedentary men. *Br J Sports Med* 41:156-161.

Bedeutung von Zink für Ausdauerathleten

Zink ist ein essentielles Spurenelement, das als komplexbildendes Atom im reaktiven Zentrum von mehr als 200 Enzymen eine überaus wichtige Rolle spielt. Diese Enzyme sind Katalysatoren im Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Nukleinsäurestoffwechsel. Bei Zinkmangel kommt es zu einer Schwächung des Immunsystems und damit häufiger zu viralen und bakteriellen Infektionen.

Sporadisch durchgeführte Messungen bei Hochleistungssportlern ließen erkennen, dass Athleten teilweise einen unzureichenden Zinkstatus aufweisen. Da das Spurenhormon auch in die Synthese von Hormonen wie dem Wachstumshormon, den Schilddrüsenhormonen und Sexualhormonen involviert ist, kann dies eine verminderte Leistungsfähigkeit bewirken. Vielfach wird daher im Bereich

des Leistungssports eine Supplementierung von Zink durchgeführt. Hierdurch wird bei gesunden, nicht mangelernährten Sportlern nach heutiger Einschätzung kein zusätzlicher Muskelaufbau und keine Leistungsverbesserung erreicht. Bei einer überhöhten Dosierung ist im Gegenteil negative Beeinflussung der Leistung nicht auszuschließen.

Zink muss dem Körper ständig mit der Nahrung zugeführt werden, um Verluste insbesondere über den Schweiß, die Haut und die Haare auszugleichen. Im männlichen Organismus befinden sich ungefähr 2,5 g Zink insbesondere in den Muskeln und den Knochen – aber auch in Haut und Haaren. Natürliche Quelle für Zink ist insbesondere Fleisch und Fisch – den höchsten Gehalt findet man allerdings in Muscheln und Austern. ◀

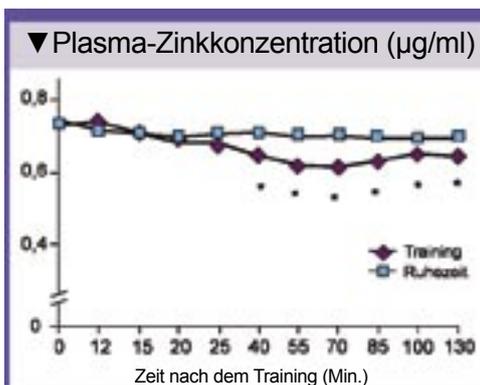


Abb.: Veränderungen der Plasma-Zinkkonzentration in Ruhe und nach erschöpfender Anstrengung auf dem Fahrrad. * Signifikant niedriger als der Wert vor der Übung (nach Volpe SL, et al. 2007).

Anzeige

Einfluss von Alter und Bewegung auf die vaskuläre Regenerationsfähigkeit

Für zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen zeichnet sich eine Rolle als Biomarker für das kardiovaskuläre Risiko ab. Da dieses Risiko mit zunehmendem Alter sukzessive ansteigt, sollten zugleich negative numerische und funktionelle Auswirkungen auf die endothelialen Vorläuferzellen nachweisbar sein. Diesbezüglich wurde deren klonogene und migratorische Fähigkeit bei gesunden Männern mittleren und höheren Alters getestet. Ferner sollte untersucht werden, ob sich bei Männern dieser Altersgruppen ein aerobes Ausdauertraining günstig auf die Funktionalität der endothelialen Vorläuferzellen auswirkt (Hoetzer GL, et al. 2007):

Sechszwanzig gesunde Männer mit vorwiegend sitzender Lebensweise beteiligten sich an der Studie: 10 junge Männer (22–35 J.), 15 Männer mittleren Alters (36–55 J.) und 21 ältere Männer (56–75 J.). Die älteren und „mittelalterlichen“ Teilnehmer führten nach der Eingangsuntersuchung und Blutabnahme ein dreimonatiges moderates aerobes Training durch. Die klonogene Kapazität der endothelialen Vorläuferzellen wurde aus zweitägig vorkultivierten, selektierten mononukleären Zellen nach 7-tägiger weiterer Kultur durch Auszählen der gebildeten Ko-

lonie-formenden Einheiten bestimmt. Die Fähigkeit zur In-vitro-Migration wurde in einer modifizierten Boyden-Kammer getestet.

Altersbezogene klonogene und migratorische Einbußen der endothelialen Vorläuferzellen

Die Auszählung der Kolonie-formenden Einheiten der endothelialen Vorläuferzellen erbrachte bei den Männern mittleren Alters und bei älteren Männern etwa 70 % geringere Werte als bei

den jungen Männern (Abb. 1A). Die migratorische Aktivität der endothelialen Vorläuferzellen war erst bei den älteren Männern deutlich abgefallen (Abb. 1B).

Positive Beeinflussung der endothelialen Vorläuferzellen durch aerobes Training

Durch aerobes Training kam es zu einer Zunahme der Kolonie-bildenden Einheiten von endothelialen Vorläuferzellen (Abb. 2A). Zugleich war eine deutlich erhöhte migratorische Aktivität nachweisbar (Abb. 2B).

FAZIT: Einbußen an Menge und Funktion der zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen mit zunehmendem Alter lassen sich durch aerobes Training weitgehend rückgängig machen.

→ Vaskuläre Gesundheit ist heutigen Erkenntnissen zufolge auch von der Regenerationsfähigkeit der Gefäße im Zusammenhang mit zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen abhängig. Mit zunehmendem Alter nimmt die Leistungsfähigkeit dieses Systems ab und das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko steigt an. Der bekannt günstigste Einfluss körperlicher Betätigung auf dieses Risiko ist wahrscheinlich zum Teil auf eine verbesserte vaskuläre Regenerationsfähigkeit zurückzuführen.

Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen spielen bei vaskulären Reparatur und Regenerationsmechanismen eine wichtige Rolle. Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen heften sich an nudierte Areale des Endothels an und integrieren sich in den Verband der umgebenden Epithelzellen. Eine anzahlmäßig geschwächte Population von funktionell eingeschränkten endothelialen Vorläuferzellen wurde mit endothelialer Dysfunktion und deren gesundheitlichen Folgen in Verbindung gebracht. Zudem besteht offenbar ein Zusammenhang mit dem Sexualhormonstatus. Bei Testosteronmangel ist die Population der endothelialen Vorläuferzellen geschwächt. rm ◀

Hoetzer GL, Van Guilder GP, Irmiger HM, et al. 2007. Aging, exercise, and endothelial progenitor cell colonogenic and migratory capacity in men. J Appl Physiol 102:847-852.

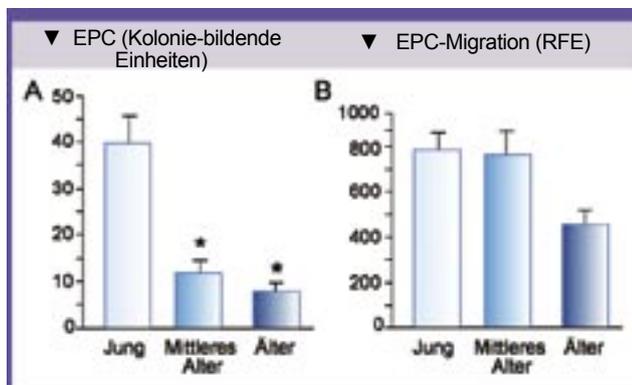


Abb. 1.: Kolonie-bildende Einheiten (A) und migratorische Aktivität (B) der endothelialen Vorläuferzellen (EPC) von jungen Männern, Männern mittleren Alters und älteren Männern mit jeweils vorwiegend sitzender Lebensweise (nach Hoetzer GL, et al. 2007).

* Statistisch signifikant
RFE= Relative Fluoreszenz-Einheit
EPC = Endothelial Precursor Cell

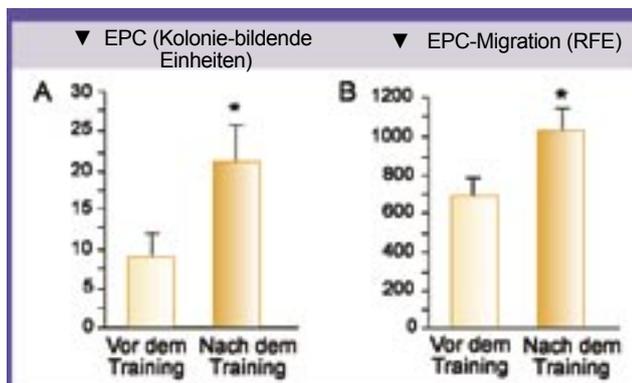


Abb. 2: Veränderung der Anzahl Kolonie-bildender Einheiten (A) und der migratorischen Aktivität (B) der endothelialen Vorläuferzellen (EPC) nach dreimonatigem aeroben Training (nach Hoetzer GL, et al. 2007).

* Statistisch signifikant

Männer als Opfer sexueller Gewalt – ein Tabuthema

Sexuelle Ausbeutung und sexueller Missbrauch bei Männern ist ein Verbrechen, welches nicht nur an jungen homosexuellen Männern begangen wird. Ebenso sind die Täter, die sexuellen Missbrauch ausüben, nicht immer homosexuelle Männer. Auf der Konferenz „Male sexual trauma: challenging the stigma“ der britischen Royal Society of Medicine am 15. März 2007 in Sheffield, UK, ging es darum, Mythen und Stereotype von sexuellem Missbrauch bei Männern aufzudecken sowie medizinische Behandlungsformen zu besprechen.

Hohes Risiko für sexuell übertragbare Krankheiten

„Nach einem sexuellem Missbrauch besteht das erhöhte Risiko, sich eine sexuell übertragbare Krankheit (STD) zugezogen zu haben“ stellte Dr. Alexander McMillan von der urogenitalischen Abteilung des Royal Edinburgh Infirmary fest. Erzwungener Fellatio resultiert häufig in einer Infektion wie Gonorrhoe und Syphilis. Empfangener analer Sexualverkehr kann ebenfalls Gonorrhoe und Syphilis übertragen wie auch eine Infektion mit Herpes-simplex-Virus (HSV), Hepatitis B und/oder HIV auslösen. Erzwungener Anilingus führt oftmals zu Hepatitis A, bakteriellen Darmerkrankungen und zur Übertragung krankheitserregender Darm-Protozoen.

„Bei männlichen Opfern sexueller Gewalt sollte in der Behandlung zunächst eine Prüfung auf STD vorgenommen werden. Ebenso sollte nach dem sexuellen Übergriff so schnell wie möglich eine Impfung gegen Hepatitis B erfolgen“ erläuterte McMillan die ersten medizinischen Behandlungsschritte.

Sexuell misshandelte Männer leiden anders als sexuell misbrauchte Frauen

Die meisten Opfer von sexuellem Missbrauch erleiden ein Trauma, welches es aufzuarbeiten gilt. Wie auch Frauen leiden Männer nach sexuellem Missbrauch häufig an einer posttraumatischen Belastungsstörung, Scham, Schuldgefühlen und

Selbstvorwürfen, sexuellen Problemen, Depression, Verunsicherung über die eigene Sexualität sowie unterbrochenen Beziehungen.

Im Vergleich zu Frauen haben Männer jedoch größere Schwierigkeiten den an ihnen begangenen sexuellen Missbrauch mithilfe einer psychologischen Therapie zu verarbeiten oder den Täter anzuzeigen [1, 2]. Dies könnte an der immer noch vorherrschenden Meinung in der Gesellschaft liegen, Männer können nicht misbraucht werden oder hätten sich am erzwungenen Geschlechtsverkehr erfreut [3-5]. Daher leiden sexuell misshandelte Männer schwerwiegender als sexuell misshandelte Frauen an erhöhten Ärger- und Verletzlichkeitsgefühlen, emotionaler Distanz, Depression und autoaggressivem Verhalten [6].

Männlichen Vergewaltigungsoffern besser gerecht werden

Sexuell misbrauchte Männer haben in der Justiz immer noch mit Vorurteilen zu kämpfen. Ihre Anzeige wird oftmals nicht ernst genommen und männliche Opfer sehen sich häufig mit Fragen über ihre (angebliche) Homosexualität konfrontiert. Erst den in letzten vier bis fünf Jahren werden Polizei- und Kriminalbeamte darüber aufgeklärt, dass eine Erektion bei männlichem sexuellem Missbrauch eine normale physiologische Reaktion ist, die nicht immer als Zustimmung zu sexuellen Handlungen zu deuten ist.

Teamwork und ständiger Austausch zwischen Urologen, forensischen Sexu-



almedizinern, Polizei, Sozialarbeitern und lokalen Freiwilligen Helfern könnte auch in Deutschland eine zukünftige Arbeitsweise sein, um Fälle von männlichen sexuellen Missbrauchsoffern besser anzugehen und aufzuklären.

Vergewaltigung wird auch bei heterosexuellen Männern begangen und betrifft somit nicht nur homosexuelle Männer. Dies in der Gesellschaft zu akzeptieren und anzuerkennen, wäre ein hilfreicher Fortschritt für männliche Vergewaltigungsoffer.

Literatur:

- [1] Coxell A, King M. 2002. Gender, sexual orientation and sexual assault. In: Petrak J Hedge B. (eds.). *The Trauma of Sexual Assault: Treatment, Prevention and Practice*. The Wiley Series in Clinical Psychology: Wiley/Carlson, E.
- [2] Coxell A, King M. 1996. Male victims of rape and sexual abuse. *Sexual and Marital Therapy* 11:297-308.
- [3] Davies M, Pollard P, Archer J. 2006. Effects of perpetrator gender and victim sexuality on blame toward male victims of sexual assault. *J Social Psychol* 146:275-291.
- [4] Kassing L, Prieto L. 2003. The rape myth and blame-based beliefs of counsellors-in-training toward male victims of rape. *Journal of Counseling and Development*, 81:455-461.
- [5] Mitchell D, Hirschman R, Nagayama Hall, G. 1999. Attributions of victim responsibility, pleasure and trauma in male rape. *J Sex Res* 36: 369-373.
- [6] Walker J, Archer J, Davies M. 2005. Effects of male rape on psychological functioning. *Br J Clin Psychol* 44:445-451.

Weierführende Literatur:

- Gold S, Marx B, Lexington J. 2007. Gay male sexual assault survivors: the relations among internalized homophobia, experiential avoidance and psychological symptom severity. *Behav Res Ther* 45:549-562.
- Krahé B, Scheinberger-Olwig R, Bieneck S. 2003. Men's reports of non-consensual interactions with women: prevalence and impact. *Arch Sex Behav* 32:165-175.
- McLean I, Balding V, White C. 2005. Further aspects of male-on-male rape and sexual assault in Greater Manchester. *Medicine, Science and Law* 45:225-232.
- Vearnals S, Campbell T. 2001. Male victims of sexual assault: a review of psychological consequences and treatment. *Sexual and Relationship Therapy* 16:279-286.
- Walker J, Archer J, Davies M. 2005. Effects of rape on men: a descriptive analysis. *Arch Sex Behav* 34:69-80.

Verfasserin: Nadja Klafke, Wiesbaden

Pharma-Informationen

Testosteronmangel

Der Leidensdruck ist ausschlaggebend – bei Symptomen kann bereits bei Testosteronwerten ab 15 nmol/l eine Substitution sinnvoll sein

Leistungsabfall und Libidoverlust können beim Mann bereits bei einem Testosteronwert von 15 nmol/l auftreten. Durch den Ausgleich erniedrigter Testosteronspiegel verbessern sich Sexualfunktion, Stimmung, Knochendichte und Körperzusammensetzung nachweislich. Bis zu ein Fünftel der Patienten mit erektiler Dysfunktion (ED) leidet unter einem Testosteronmangel. Diesen Männern kann mit einer Testosterontherapie vielfach geholfen werden.

Im Rahmen eines Symposiums des Unternehmens Solvay anlässlich des 22. Jahreskongresses der Europäischen Gesellschaft für Urologie in Berlin diskutierten Experten über Möglichkeiten und Grenzen der Testosterontherapie.

Paradigmenshift bei der Testosteron-Substitutionstherapie

Die bisher sehr stringenten Kriterien für eine Testosteronsubstitution werden in Zukunft wohl weniger eng gefasst werden.

Bereits bei Testosteronwerten im Grenzbereich ist für Professor Christina Wang, Präsidentin der US-Gesellschaft für Andrologie, bei symptomatischen Männern ein Therapieversuch sinnvoll. Nach den aktuellen Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften ISSAM, ISA und EAU liegt dieser Grenzbereich bei Gesamttestosteronwerten von 8–12 nmol/l. Diesen Empfehlungen zufolge ist eine Testosterontherapie gerechtfertigt, wenn sowohl Symptome vorliegen als auch ein Testosteronmangel mit Werten für das Gesamttestosteron unter 12 nmol/l und für das freie Testosteron unter 250 pmol/l gesichert ist. Diese harten Kriterien scheinen allerdings ins Wanken geraten zu sein. Professor Christian Stief (München) kündigte bei der Indikationsstellung einen Paradigmenshift an.

In einer demnächst erscheinenden Publikation bringen führende Experten ihre übereinstimmende Auffassung zum Ausdruck, den Leidensdruck betroffener Männer als entscheidendes Kriterium für einen Therapieversuch mit Testosteron heranzuziehen.

Klagt ein Mann über verminderte Vitalität, Energie oder Libido, kann auch bei Werten über 12 nmol/l eine Testosterontherapie hilfreich sein, zitierte Stief aus einem Interview mit dem renommierten Andrologen Pro-

fessor Eberhard Nieschlag (Münster). Die Schwellenwerte für die einzelnen Symptome des Altershypogonadismus liegen nach einer Studie der Arbeitsgruppe um Nieschlag keineswegs alle bei 12 nmol/l – Leistungsabfall oder Libidoverlust können bereits bei Werten unter 15 nmol/l auftreten.

Auch bei Erektionsproblemen Testosteronmangel prüfen

Aus klassischer Sichtweise handelt es sich beim Testosteronmangel-Syndrom und der erektilen Dysfunktion um zwei unabhängige Probleme. Die erektile Funktion erfordert jedoch normale Testosteronspiegel. Testosteron hat verschiedene Funktionen im Prozess der Erektion – es gewährleistet das erektile „Signalling“ im ZNS und verhindert gleichzeitig den Abbau des penilen kavernen Muskelgewebes. Bis zu 21 Prozent der ED-Patienten weisen laut Stief allerdings einen Testosteronmangel auf. In diesen Fällen stellt die Testosteronsubstitution eine kausale Behandlung der ED dar.

Die Wirksamkeit der Testosterontherapie bei sexuellen Funktionsstörungen ist gut belegt, wie Stief mit 6-Monats- und 3-Jahres-Daten einer Studie mit einem Testosteron-Gel (AndroGel, in D Androtop® Gel) aufzeigte: Das sexuelle Verlangen stieg innerhalb des ersten Monats deutlich an und blieb über drei Jahre signifikant erhöht. Auch die sexuelle Leistungsfähigkeit wurde nachweislich schnell und nachhaltig gesteigert. Ähnliche Verbesserungen wurden für die sexuelle Aktivität

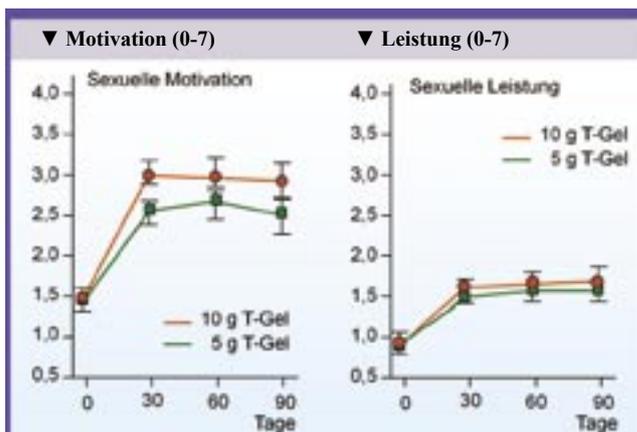


Abb. 1: Wirkungen einer Behandlung mit AndroGel, in D Androtop® Gel (5 g bzw. 10 g) auf die sexuelle Motivation und die sexuelle Leistung (nach Wang et al., 2000).

und die Zufriedenheit mit Erektionen nachgewiesen – der Prozentsatz der Männer ohne Erektionen sank signifikant ab (Abb. 1, 2).

Bei ED verstärkt Testosteron die Wirkung des PDE5-Hemmers

Bei ED-Patienten sollte primär die Atiologie der Erektionsstörungen abgeklärt werden, um ursächlich behandeln zu können, so Stief weiter. Deshalb plädierte der Referent insbesondere dafür, bei ED-Patienten generell die Testosteronspiegel zu überprüfen, was sein italienischer Kollege Professor Francesco Montorsi (Mailand) vehement unterstützte.

Die Testosteronwerte sollten jedoch spätestens dann ermittelt werden, wenn beim probatorischen Einsatz von Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern der erwünschte Erfolg ausbleibt. Bei niedrigen Testosteronwerten ist nach Ausschluss von Kontraindikationen eine dreimonatige Testosterongabe sinnvoll. Ist danach keine Verbesserung der erektilen Funkti-

on festzustellen, sollte laut Stief eine Kombination mit einem PDE5-Hemmer erwogen werden. Studien haben gezeigt, dass bei hypogonadalen Männern eine Testosterontherapie die Wirkung von PDE5-Hemmern deutlich verbessert. Für die Kombination von Sildenafil mit einem Testosteron-Gel (AndroGel, in D Androtop® Gel) ist ein signifikanter zusätzlicher Anstieg von Erektionen belegt (Abb. 3). Das sexuelle Verlangen verbesserte sich schon allein unter der Testosterontherapie signifikant; die Kombination mit Sildenafil erzielte keine weitere Steigerung.

Fazit:

- Testosteronmangel und ED sind eng assoziiert.
- Bei hypogonadalen ED-Patienten Testosterontherapie erwägen, bei ausbleibendem Erfolg nach drei Monaten Kombination mit PDE5-Hemmer.
- Eine Testosterontherapie kann die beste Option für hypogonadale Männer mit ED und Libidoverlust oder anderen Symptomen eines Altershypogonadismus sein.

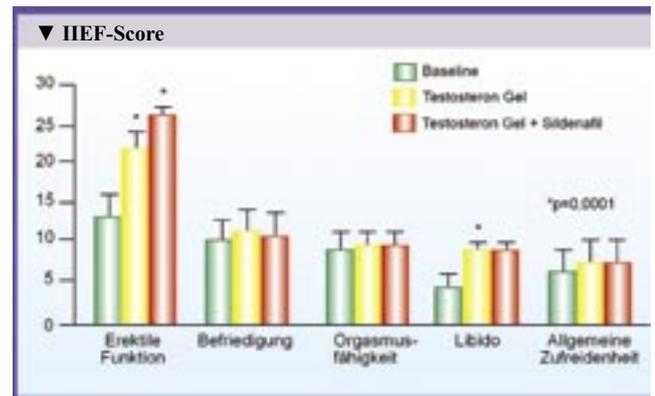


Abb. 3: Bei hypogonadalen Männern bessert eine Testosterontherapie mit AndroGel, in D Androtop® Gel die Wirkung von PDE5-Hemmern deutlich (nach Greenstein et al., 2005).

Testosteron nach Prostatakarzinom

Montorsi vertrat überzeugt die Meinung, Testosteron stelle für die Prostata keine Gefahr dar: Er präsentierte dazu die Hypothese eines Sättigungsmodells, wonach bereits niedrige endogene Testosteronspiegel das Wachstum bestehender Prostatakarzinome maximal fördern. Dementsprechend könne nur die Reduktion der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau zu einem Absinken der PSA-Werte und einem verlangsamten Wachstum vorhandener Prostatakarzinome führen.

Für den verbreiteten Umkehrschluss eine Testosterontherapie führe zur Entstehung von Prostatakarzinomen gäbe es keinerlei Evidenz. Im Gegenteil gäbe es Hinweise darauf, dass das Risiko für schlecht differenzierte, aggressive Prostatakarzinome gerade bei Männern mit einem Testosteronmangel erhöht sei. Alle Referenten waren sich darin einig, dass auch bei Männern mit erfolgreichem Prostatakarzinom bei Vorliegen eines symptomatischen Testosterondefizits eine Testosterontherapie durchgeführt werden kann. Voraussetzung ist eine besonders sorgfältige Aufklärung und Überwachung des Patienten. Steige das PSA unter der Behandlung an, sollte die Substitution abgesetzt werden, so Professor Alvaro Morales (Kingston). *Red. ▼*

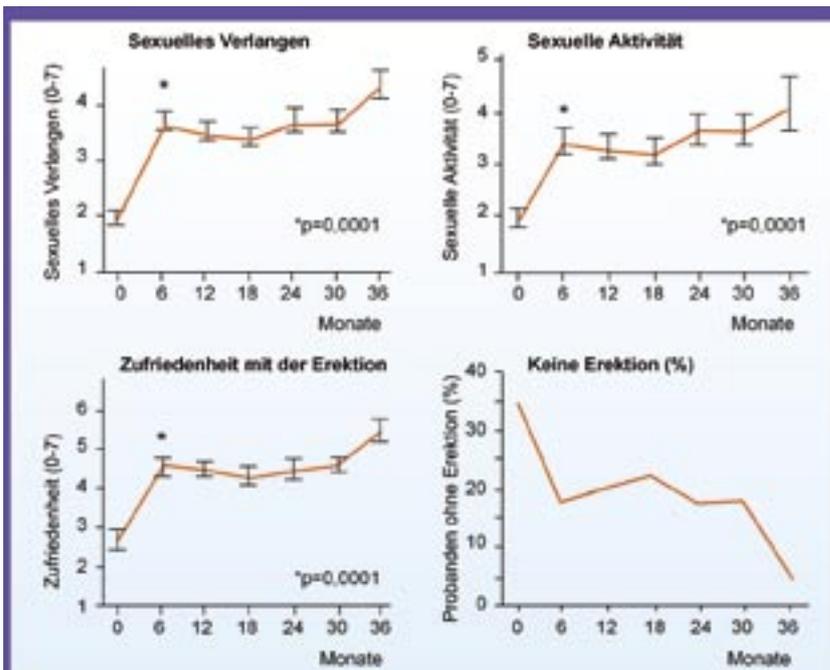
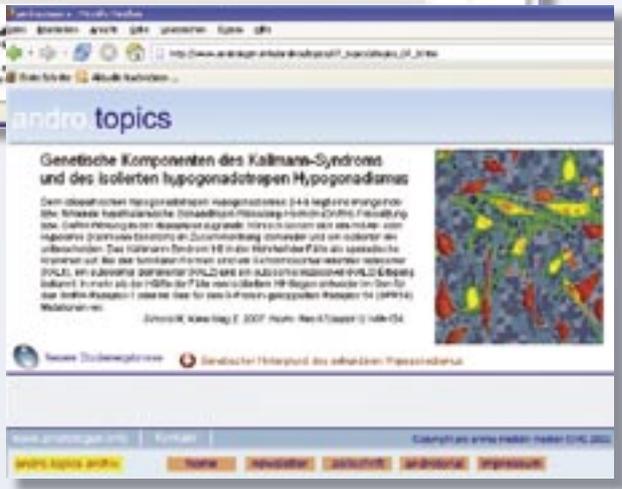
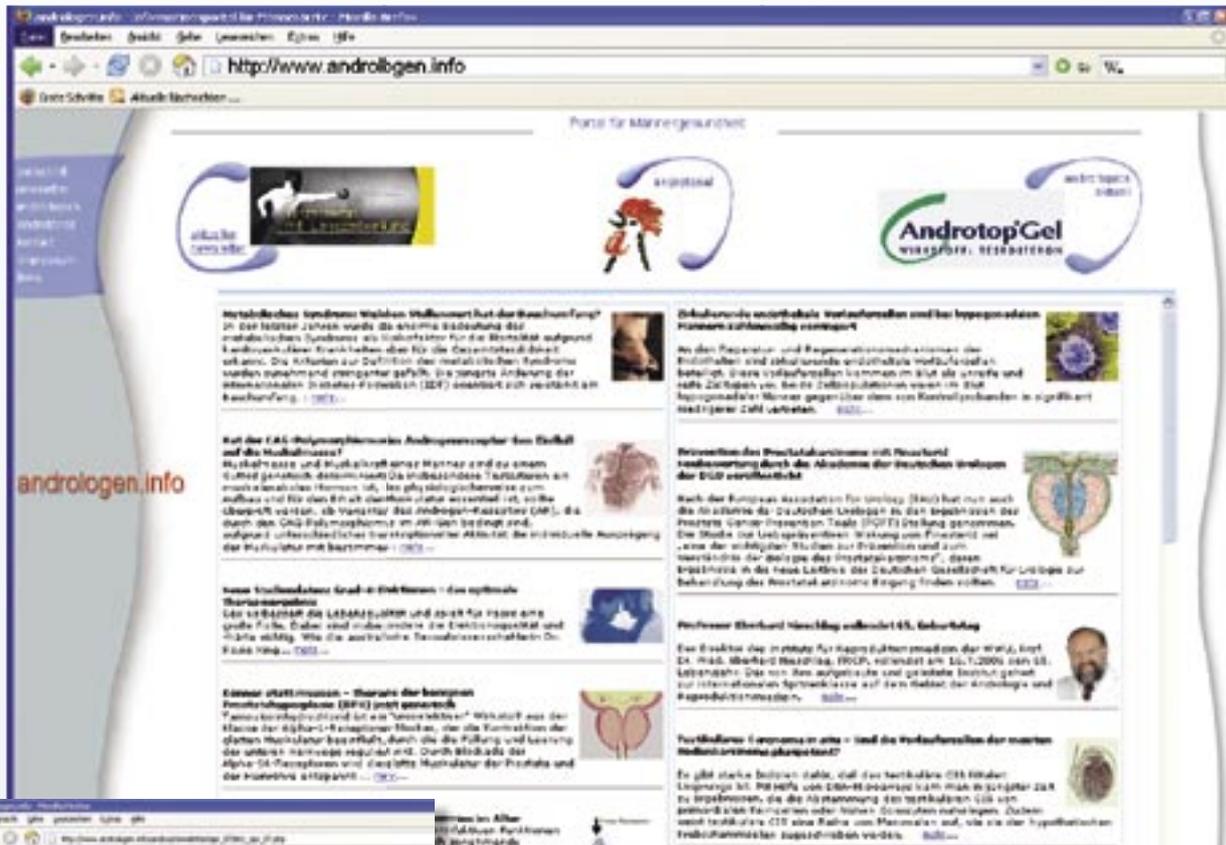


Abb. 2: Wirkungen einer Behandlung mit AndroGel, in D Androtop® auf die sexuelle Aktivität, das sexuelle Verlangen und die Zufriedenheit mit der Erektion. Der Prozentsatz der Männer ohne Erektionen sank signifikant ab (nach Wang et al., 2004).

Das Portal mit medizinisch-wissenschaftlichen und praxisorientierten Informationen zur Männergesundheit: Andro-Endokrinologie, Aging Male, Uroonkologie, Prostataerkrankungen, Inkontinenz, Sexualstörungen, Infertilität, Ernährung, Fitness u.a.



NEWSLETTER erscheint monatlich und informiert in komprimierter Form über neueste Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Männergesundheit. Bezug nur per E-Mail. Teilen Sie uns einfach Ihre E-Mail-Adresse mit.

andro.topics bietet aktuelle Kurzinformationen zum Thema Männergesundheit in Verbindung mit Hintergrundartikeln.

pro anima medizin medien
Amselstr. 18
45478 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 30 56-166
Fax: (0208) 30 56 167
E-Mail: info@andrologien.info

„Schmerz“-Ausstellung: Ohne Schmerzen kein Bewusstsein

Schmerzen kann nur wirklich verstehen, wer sie spürt. Schmerz ist immer subjektiv. Man kann ihn nicht messen, nicht beschreiben und häufig nicht genau lokalisieren. Aber kann man Schmerzen ausstellen, zeigen wie ein Gemälde, Skulptur, eine Installation? Wie nehmen Menschen Schmerzen wahr? Der Schmerz, unvermeidlicher Bestandteil des menschlichen Lebens, steht im Zentrum einer großen interdisziplinären Ausstellung der Nationalgalerie im Hamburger Bahnhof und des Berliner Medizinhistorischen Museums der Charité in Berlin. In der Ausstellung geht es um den Umgang mit Schmerz, um die Frage, wie sich die Leidensfähigkeit über Jahrhunderte verändert hat und um Thesen wie die von Joseph Beuys „Ohne Schmerz gibt es kein Bewußtsein“.

Die Berliner Ausstellung macht deutlich, dass die Vorstellung von Schmerz sich immer wieder durch religiöse, kulturelle, soziale und wissenschaftliche Einflüsse verändert hat. So war auch die Entwicklung von Aspirin (Acetylsalicylsäure) ein Meilenstein in der medikamentösen Schmerztherapie. Der eigentliche Durchbruch gelang es dem Aspirin im Jahr 1897: die Rezeptur der synthetisch hergestellten Salicylsäure konnte durch Anhängen einer Acetylgruppe deutlich verbessert werden. Dies war die Geburtsstunde des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure (ASS), der unter dem Handelsnamen Aspirin® weltweit

in der Schmerztherapie eine führende Position erlangte.

Schmerz als komplexes Phänomen

„Im allgemeinen basiert das Schmerzverständnis auf einer rein funktionell-physiologischen Betrachtung“ sagte Prof. Dr. H. Christof Müller-Busch (Berlin), auf einer vom Unternehmen Bayer Vital unterstützten Presseveranstaltung anlässlich der Eröffnung der Ausstellung „Schmerz“. Tatsächlich ist jedoch Schmerz ein komplexes Phänomen, das sich auf unterschiedlichen Ebenen abspielt, so Müller-Busch weiter. Schmerz entsteht nicht nur im Körper, sondern auch im Gehirn.

Die Lernfähigkeit des Gehirns sorgt dafür, dass sich ständig wiederholende oder sehr starke Schmerzen im Gehirn fest verankert werden – ein Schmerzgedächtnis entsteht. Es reichen dann sehr leichte Reize aus, um starke Schmerzen zu verursachen. In diesem Stadium sind nicht nur die Lebensqualität sondern auch das Verhalten und das soziale Miteinander beeinträchtigt.

Kreativsein im Kampf gegen Schmerzen

Die moderne Schmerztherapie setzt neben Medikamenten auch Bewegungstherapien sowie psychologische und kreative Strategien ein. Es ist bekannt, dass sportliche Aktivitäten die Freisetzung von Endorphinen, körpereigenen Schmerzhemmstoffen fördert. Kreativität wie z.B. Musizieren oder Tanz kann das gleiche bewirken.

Künstlerische bzw. kreative Ansätze in der Schmerztherapie setzen an emotional gesteuerten Bewusstseinsmechanismen an, die für die Wahrnehmung und die Verarbeitung von



Die historische Aspirin-Pulverflasche: In 250 Gramm-Gläsern lieferte Bayer Aspirin an die Apotheken. Dort wurde das Pulver dann in Ein-Gramm-Papier-tütchen an die Patienten weitergegeben (Foto: Bayer Vital GmbH).

Schmerz eine große Rolle spielen. Denn Kreativität steigert das seelische Wohlbefinden und kann im Alltag dabei helfen, den Umgang mit Schmerz zu erleichtern und ihn auch erfolgreich zu bekämpfen. Schon Immanuel Kant, der selbst unter Gichtanfällen litt, erkannte, dass sich auf etwas anderes zu konzentrieren, sich abzulenken einen günstigen Einfluss auf die Schmerzprozesse und -verarbeitung hat. Auch die mexikanische Malerin Frida Kahlo malte und kämpfte gegen ständige Schmerzen, die sie nach einem schweren Unfall nie losgeworden ist. So konnte sie ihr Leiden besser verarbeiten und ertragen.

Was tun bei akuten Schmerzen?

Wichtig ist, den Schmerz nicht passiv zu ertragen sondern ihn aktiv zu bewältigen, sagte Müller-Busch. Die eigenen Lebensgewohnheiten, mangelnde Bewegung, alltägliche Überlastung und Stress können zu Kopf-, Rücken-, Muskel- und Gelenkschmerzen führen. Ein regelmäßiger Tagesablauf, körperlicher Ausgleich durch autogenes Training, Yoga, Musik und sportliche Aktivitäten können dazu beitragen, dass z.B. Migräneattacken seltener auftreten und der Schmerz kann so auch erträglicher werden, betonte Müller-Busch. *mk* ◀

„Schmerz“ – Ausstellung im Hamburger Bahnhof und Medizinhistorischen Museum der Charité Berlin, bis 5. August 2007.

Kleine bunte Pillen als Helfer gegen den Schmerz (Foto: mk).





51. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, gemeinsam mit der 12. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel, Salzburg 7.–10. März 2007

Eklatanter Vitamin-D-Mangel in Altersheimen

Supplementation für alle gefordert

Die Osteoporose ist in Alten- oder Pflegeheimen ein massives Problem. Von rund 1 500 Bewohnern in 95 österreichischen Einrichtungen wiesen nur 10 % normale Vitamin-D-Spiegel auf. In Heidelberg lag nur bei einem von 40 Altenheim-Bewohnern ein messbarer Vitamin-D-Spiegel vor.

Die Konsequenz für Professor Harald Dobnig (Graz): „Menschen in diesen Einrichtungen sollten unbedingt Kalzium, Vitamin D und möglichst auch eine Lichttherapie erhalten. Die Supplementierung ist dringend anzuraten vor Beginn einer antiresorptiven Therapie aufgrund von Frakturen in der Anamnese. Bei hohem Sturzrisiko ist für den Kliniker eine Prophylaxe mit Hüftprotektoren angebracht, denn Bewohner von Alters- und Pflegeheimen weisen absolut gesehen das höchste Frakturrisiko auf. Bei jedem Siebten findet sich bereits eine Hüftfraktur in der Anamnese“.

Selbst wenn eine Substitution mit Kalzium und Vitamin D erfolgte, zeigte der Vergleich von Kalzium- und Knochenstoffwechsel zwar eine Verbesserung bei den 101 Fällen mit gegenüber den 892 Personen ohne Substitution. Die Vitamin-D-Werte lagen jedoch trotzdem mit 19,5 ng/ml erheblich unter der Norm, erklärte Dobnig. „Wir müssen mit höheren Dosen supplementieren, wahrscheinlich sind 2 000 Einheiten täglich notwendig, um Spiegel von 30 ng/ml zu erreichen.“ Um den Spiegel von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ im Serum auf 20 ng/ml zu bringen, so rechnete er vor, sind 1 000 IE notwendig, für die Anhebung auf 30 ng/ml weitere 1 000 IE Vitamin D₃.

Dass es sich nicht um ein spezifisch österreichisches Problem handelt, hat ein Kongressteilnehmer aus Heidelberg bestätigt. Bei Vitamin-D-Messungen im Februar erlebten die Wissenschaftler eine böse Überraschung:



Nur bei einem von 40 Bewohnern eines Altersheims der Neckarstadt fanden sich messbare Vitamin-D-Spiegel, beim Rest lagen die Werte unter der Nachweisgrenze.

Wenn vor der Normalisierung des Kalziumstoffwechsels eine Hyperkalzämie ausgeschlossen wird, plädierte Dobnig dafür, alle Heimbewohner zu supplementieren. Aus wissenschaftlicher Sicht existieren gute Daten dafür, dass dadurch die Muskelkraft gestärkt, das Sturzrisiko vermindert und das Frakturrisiko reduziert werden. Sind bereits Knochenbrüche eingetreten, sollten Bisphosphonate einmal wöchentlich parenteral appliziert werden. *Le* ◀

Inkretine als neuer Wirkansatz bei Diabetes mellitus Typ 2

Ist der „natürliche Verlauf“ der Erkrankung zu beeinflussen?

Der erste Vertreter der Inkretin-Mimetika ist hierzulande noch nicht zugelassen, da ist die „Konkurrenz“ – Moleküle, die den Abbau der Inkretine hemmen – in Form oraler Substanzen schon in den Startlöchern.

Die neuen Wirkansätze stuft Professor Baptist Gallwitz (Tübingen) als hoffnungsvolle Möglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ein. Möglicherweise ist darüber auch der Ablauf der Erkrankung zu beeinflussen, wenn sich die Inselzell-Regeneration bewahrheitet.

Als erstes Inkretin-Mimetikum soll Exenatide im Mai zugelassen werden (Byetta®, Eli Lilly Pharmaceuticals). Die Zweijahresdaten weisen eine stabile Senkung des HbA_{1c} um 1,1 % bei kontinuierlicher Abnahme des Körpergewichts (etwa 5 kg in 2 Jahren) aus. Bezüglich der Stoffwechselein- stellung sind die Ergebnisse vergleichbar denen einer intensivierten Insulintherapie. Unterschiedlich ist jedoch die Entwicklung des Körpergewichts, das unter einer Insulintherapie zunimmt. Erste Ergebnisse liegen auch zu einer langwirkenden Form dieser

Substanz vor, die einmal wöchentlich gegeben wird (Exenatide LAR). Liraglutide, das derzeit in Phase III geprüft wird, soll bei einmal täglicher subkutaner Applikation vergleichbar wirksam sein.

Alternativ werden gegenwärtig verschiedene Substanzen getestet, die den enzymatischen Abbau der Inkretine hemmen – Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP)-Inhibitoren. Drei Wirkstoffe sind in der Entwicklung, von denen Sitagliptin (Januvia®, Merck MSD Pharmaceuticals) in den USA seit Ende 2006 zugelassen ist, und in Europa gerade zugelassen wurde. Die Prüfungen von Vildagliptin (Galvus®, Novartis Pharma) sind laut Gallwitz weit fortgeschritten. Beide Substanzen sind, allein verabreicht, vergleichbar effektiv wie

Metformin. Als dritter DPP-4 Inhibitor ist Saxagliptin in der klinischen Prüfung. Eine Kombinationstherapie von Metformin mit Sitagliptin ist genauso wirksam wie die Kombination von Metformin und Pioglitazon. Die Entwicklung des Körpergewichts ist bei der Kombination von Metformin und Sitagliptin günstiger.

Der besondere Vorteil dieser Substanzen ist die fehlende Antikörperbildung. Darüber hinaus sind sie oral anwendbar und verursachen keine Übelkeit. Anders als Inkretin-Mimetika bewirken sie allerdings keine Abnahme des Körpergewichts.

Le ◀

Wirkprinzip der Inkretine

Inkretine sind gastrointestinale Hormone, sie tragen zur Stimulierung der Insulin-Sekretion nach kohlehydratreichen Mahlzeiten bei. Das Inkretin-Hormon GLP-1 (glucagon like peptide 1) entfaltet diese Wirkung nur unter hyperglykämischen Bedingungen, darüber hinaus supprimiert es auch die Glukagon-Sekretion, verzögert die Magenentleerung, induziert ein Sättigungsgefühl und verbessert die Betazell-Funktion bei Diabetes mellitus Typ 2.

GLP-1 ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit therapeutisch nicht zu nutzen, das Hormon wird durch Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) gespalten und in inaktive Metabolite umgewandelt. Um wirksame Präparate zu entwickeln, wurden zwei Wege beschritten: Inkretin-Mimetika sind als veränderte Moleküle „abbau-resistent“ – die Alternative sind Inhibitoren der abbauenden DPP-4-Enzyme. ◀

Metabolisches Syndrom Testosteron als Antidiabetikum?

Eine Substitution mit Testosteron kann bei Männern mit Mangel-symptomatik zwar den Nüchtern-Blutzucker und die Insulinresistenz verbessern. Dies rechtfertigt jedoch gegenwärtig nicht den Einsatz des Hormons als Antidiabetikum, um Männern mit metabolischem Syndrom das Abnehmen zu erleichtern, erklärte Professor Christof Schöfl (Erlangen) überzeugt.

Wenn ein Hypogonadismus vorliegt, ist unabhängig vom metabolischen Syndrom eine Testosterongabe möglich und angezeigt, wenn der Patient über entsprechende Symptome klagt. „Es ist zu erwarten, dass sich unter der Hormontherapie dann auch die metabolischen Parameter bessern. Ob sich dadurch auch das Körpergewicht reduziert, ist fraglich – aber es kommt sicher zu einer positiv veränderten Körperzusammensetzung mit einer Zunahme an Muskelmasse und einem verminderten Fettanteil am Bauch.“

Der höchste Nutzen ist bei Männern mit niedrigen Testosteronwerten zu erwarten, so Schöfl (bei einer Veranstaltung des Unternehmens Jena-pharm)

weiter. Bei grenzwertigen Testosteronwerten dagegen ist der Effekt schwach ausgeprägt: Es besteht zwar eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Muskelmasse, die bei physiologischen Spiegeln noch kein Plateau erreicht, während bei der „Fetteinschmelzung“ offensichtlich bereits der maximale Effekt erzielt wird. „Aber Bodybuilding ist nicht Aufgabe des Endokrinologen – wir sollten den Einsatz von Testosteron nur dann in Betracht ziehen, wenn tatsächlich ein symptomatischer Hypogonadismus vorliegt.“

Le ◀

Noch ein „kleiner Unterschied“

Adiponektin, ein von Adipozyten gebildetes Zytokin, wirkt anti-diabetisch und anti-atherogen und wird daher als protektives Hormon eingestuft. Frauen weisen im Serum generell höhere Spiegel auf, was eine Modulation durch Sexualhormone nahe legt.

Der „kleine Unterschied“ ist allerdings, zumindest nach In-vitro-Versuchen, nicht auf eine direkte Wirkung der Sexualhormone zurückzuführen. Ulmer Kliniker ha-

ben Präadipozyten und reife Adipozyten mit steigenden Dosen von Testosteron oder aber Estradiol inkubiert und dabei keinen modulierenden Einfluss auf die Expression der mRNA menschlicher Adipozyten feststellen können. Der sexuelle Dimorphismus dürfte deshalb über einen indirekten Mechanismus zustande kommen.

Le ◀

Kasuistik

Folgen eines Hirntraumas auch noch spät möglich

Traumatische Hirnverletzungen und Subarachnoidalblutungen können auch Jahre nach dem akuten Ereignis eine Unterfunktion der Hypophyse bewirken. Im Fall eines 65-jährigen Patienten der Neurologischen Klinik Bad Aibling betrug das Intervall bis zur gonadotropen Insuffizienz sieben Jahre. Eine transdermale Testosteronsubstitution normalisierte nicht nur die Serumspiegel (von 1,58 auf 3,6 ng/ml), sondern auch die Lebensqualität, wie anhand validierter Depressions- und Befindlichkeitstests nachzuweisen war.

Le ◀



Fettgewebe – das größte endokrine Organ

Neue Hormone und die Regulation der Insulinresistenz

Das intraabdominale Fettgewebe ist als „Lieferant“ von Zytokinen, Hormonen und anderen Molekülen hochaktiv. Ob und welche der neuen Hormone als Markersubstanzen zur Früherkennung pathologischer Prozesse wie der beginnenden Insulinresistenz geeignet sind, ob eine Korrelation oder nur eine Assoziation vorliegt – das sind die „hot topics“ in der Adipositasforschung.

Bisher ist für keine der neu entdeckten Substanzen eine klinische Relevanz nachgewiesen, erklärte Professor Matthias Blüher (Leipzig). Ein Indiz für einen kausalen Zusammenhang sieht der Wissenschaftler allerdings bei den Endocannabinoiden – ihre Konzentration korreliert mit der Insulinresistenz. Bei Adipösen sind vermehrt

Rezeptoren für diese Substanzen im viszeralen Fettgewebe nachgewiesen worden. Therapeutisch wird das durch Rezeptorblockade bei der Gabe von Rimonabant genutzt.

Bei den neuen Hormonen ist zum Teil noch keine Bestimmung im Serum möglich, auch die Substrate sind nicht immer bekannt. Visfatin bilden schlanke Personen zumindest nicht nur im viszeralen Fettgewebe.

Vaspin – ein Serin-Protease-Inhibitor – ist derzeit nur über die Gen-Expression nachzuweisen, und die wiederum scheint abhängig vom Body Mass Index zu sein: Bei Übergewicht wird das Hormon noch nicht produziert, bei Adipositas dagegen schon, was auf eine Korrelation zur Insulin-Sensitivität hinweist.

Auch das relativ neu entdeckte Apelin wird bei Insulinresistenz und Adipositas in erhöhtem Maße nachgewiesen – allerdings bleibt der Apelin-Spiegel im normalen Bereich, wenn die betroffenen Personen intensiv Sport treiben.

Das Retinol-bindende Protein-4 (RBP4) erwies sich im Rechenmodell derzeit als bester Prädiktor der intraabdominalen Fettmasse. Als Transportmolekül für Vitamin A in der Leber und im Fettgewebe gebildet, trägt RBP4 nicht zur visuellen Funktion bei, sondern bewirkt die Freisetzung der Speicherform von Vitamin A aus der Leber. Beim Menschen gehen erhöhte Spiegel mit einer Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 einher. Das Protein zeigt eine lineare Korrelation mit dem HOMA-Index und dürfte nach Auffassung von Professor Wolfgang Barsch (Salzburg) als „Glukosesensor“ im Fettgewebe fungieren. *Le* ◀

Plastizität Überraschung im klassischen Hormonsystem

Das LH/hCG-Rezeptorsystem – unabdingbar verknüpft mit der sexuellen Differenzierung und Fertilität beim Menschen – noch Überraschungen birgt, hat Professor Jörg Gromoll (Münster) herausgefunden. Nach der Entdeckung eines neuen genetischen Elements im LH-Rezeptor-Gen bei Tieren sind die Forscher nun auch beim Menschen in bisher drei Fällen „fündig“ geworden.

Bei Patienten mit einer bestimmten Punktmutation in dieser Region findet sich eine Leydig-Zell-Hypoplasie, die bisher als „idiopathisch“ eingeordnet wurde. Diese Beobachtung dürfte aber nur eine Konsequenz des neu entdeckten Exons im LH-Rezeptor sein. Gromoll vermutet eine Vielzahl von anderen Funktionen in

der Regulation der Hormonwirkung – etwa im Zusammenhang mit Hormonresistenzen oder bei der Induktion der Testosteron-Biosynthese. „Die

Plastizität in diesem System ist überraschend hoch und war bisher nicht bekannt“, fasste Gromoll die jüngsten Erkenntnisse zusammen. *Le* ◀

Intensivtag „Spermiogramm nach den Richtlinien der WHO“

Am **01. September 2007** und am **17. November 2007** bietet Uniklinik Münster Spermiogrammkurse an. In den Unterrichtsstunden – Beginn jeweils 9.00 Uhr – wird das Handwerkszeug für die Erstellung eines Spermiogramms vermittelt. Die Kurse sind auch für Einsteiger geeignet.

Inhalte: Bestimmung der Motilität, der Konzentration und der Morphologie, auch Sondertests wie der Antikörpertest, der Eosintest und die Leukozytenbestimmung im Ejakulat werden abgehandelt. Anschließend werden alle Analyseverfahren im Labor durchgeführt

Für maximal 14 Kursteilnehmer stehen sechs Mikroskope, davon ein Brückenmikroskop und ein Bildschirm zur Verfügung. Vier erfahrene MTA's betreuen die Kurse.

Die Kursgebühr beträgt € 330,00 inklusive Kursmaterialien und Verpflegung.

Anmeldung und Auskunft:

Barbara Hellenkemper, Institut für Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Münster, Domagkstr. 11, 48149 Münster, Tel.: (0251) 8356445, Fax: (0251) 8356093, E-Mail: Barbara.Hellenkemper@ukmuenster.de ◀

Molekulare Marker für Diagnose und Therapie

Zahlreiche Kandidatengene beim Prostatakarzinom identifiziert

Die bisherige Prostatakarzinom (PCa)-Diagnose wird in Zukunft durch molekulare Marker abgelöst werden. „Die Technologie wird in rund fünf Jahren verfügbar sein und dann eine individuelle Therapie ermöglichen“, erklärte Dr. Chris Bangma (Rotterdam) überzeugt. Dann werden Risikogruppen und signifikante PCa identifizierbar sein und Überdiagnostik und -therapie deutlich abnehmen.

Beim PCa wird auf Genom- und Proteom-Ebene fieberhaft nach diskriminierenden Markern gesucht, die zum diagnostischen und therapeutischen Screening geeignet sind. Polymorphismen in einzelnen Basenpaaren (single nucleotide polymorphism; SNP) haben sich im CYP3A-Gen als Einzelmarker als nicht ausreichend aussagekräftig erwiesen, um hereditäre Prostatakarzinome zu erkennen. Einige Muster von SNP erscheinen al-

lerdings von prognostischer Aussagekraft zu sein.

Der erste kommerziell erhältliche Gentest erfasst die Überexpression des prostataspezifischen PCA3-Gens (prostate cancer gene 3). Dieser Marker, so glaubt Professor Jack Schalken (Nijmegen), dürfte in naher Zukunft zusätzlich zum PSA genutzt werden, wenn die Biopsie negativ ausfällt. In ferner Zukunft kann der Gentest das PSA vielleicht sogar ersetzen. Zusätzlich wird dieser Marker als Screening-Parameter geprüft, nachdem eine Korrelation mit Tumervolumen und „Signifikanz“ beobachtet wurde.

Zur Abschätzung der Prognose könnte sich das Osteoprotegerin(OPG)-Gen eignen. Bei Männern mit späterer Progression wurden bereits bei der histologischen Sicherung höhere Spiegel gemessen, wobei sich die PSA-Werte zu diesem Zeitpunkt nicht unterschieden.

Das humane Kallikrein 2, von dem man sich ebenfalls prognostische Aussagen zur Aggressivität erhoffte, erlaubt nach einer finnischen Studie keinen Rückschluss auf Tumorstadium oder Grading. Erhöhte Spiegel vor einer radikalen Prostatektomie gingen in den USA jedoch mit ungünstigen Charakteristika des Karzinoms und einer gesteigerten Rezidivrate einher.

Als aussichtsreiches Kandidatengene bei der Diskriminierung zwischen lokalem und metastatischem PCa stuft Bangma das HERPUD1-Gen ein, das ganz überwiegend nur bei fortgeschrittenen Karzinomen nachgewiesen wird.

Als alternative Marker für das PCa sind noch weitere Kandidaten „im Rennen“: Überprüft werden derzeit die diagnostische oder prognostische Wertigkeit des Fusionsgenproduktes zweier Transkriptionsfaktoren, das unter Androgenkontrolle steht (TMPRSS2-erg) sowie das Cysteinreiche sekretorische Protein 3 (CRSP3), das β -MikroSeminoprotein (MSP) und der Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (uPAR). Le ◀



22nd Annual EAU Congress, Berlin 21.–24. März 2007

Pilotstudie: Botulinumtoxin hilfreich bei interstitieller Zystitis

Ein Ende der Indikationen für Botulinumtoxin A scheint nicht in Sicht: Selbst bei chronischer, therapieresistenter interstitieller Zystitis wurde jetzt in einer Pilotstudie eine symptomatische und funktionelle Verbesserung gezeigt. In 29 Fällen wurde das Neurotoxin über ein starres Zystoskop an 20-25 Stellen ins Trigonum und den Blasenboden submukosal appliziert. Nach sechs Wochen gaben 24 Patienten deutlich gebesserte Symptome an, urodynamisch wurde eine erhöhte Blasenkapazität und -kontrolle nachgewiesen. Als Mechanismus wird eine antinozizeptive Wirkung von Botuli-

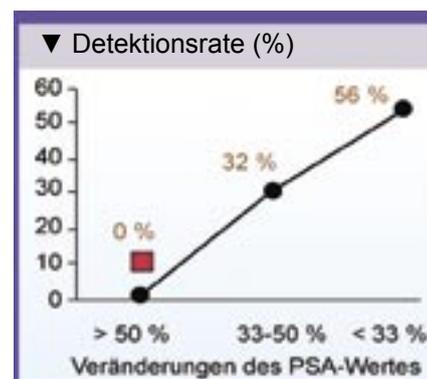
numtoxin bei chronisch-inflammatorischem Schmerz vermutet.

Carl S, Grosse J, Laschke S. 2007. Treatment of interstitial cystitis with botulinum toxin Type A. Eur Urol Suppl 6:249.

Prostatakarzinom Finasterid-Test bei negativer Biopsie

Im „Geheimen“ haben Experten den Trick bereits angewandt, jetzt kann offiziell versucht werden, ein Prostatakarzinom mit dem Finasterid-Test zu „demaskieren“ (Abb.).

Bei erhöhtem PSA-Wert und ein- oder mehrmals negativer Biopsie ist es nach den vorliegenden Daten wohl möglich, bei Gabe eines 5-Alpha-Reduktase-Inhibitors wie Finaste-



Bei erhöhtem PSA-Wert und negativer Biopsie ist es möglich, mit dem Finasterid-Test ein Prostatakarzinom zu entdecken.

rid durch resultierende Absenkung des PSA-Wertes ein Prostatakarzinom zu demaskieren. Der Abfall des Parameters ist signifikant assoziiert mit der Detektionsrate von Prostatakarzinomen, wie Professor Axel Heidenreich (Köln) ausführte. Der Test ist deshalb offiziell in die Leitlinien aufgenommen worden. Le ◀



Männliche Subfertilität

Leitlinien zu Mikrokalzifizierungen und Varikozele

Klare Anleitungen zum Vorgehen bei Männern mit Fruchtbarkeitsstörungen, die im skrotalen Sonogramm den berühmten „Sternenhimmel“ aufweisen und weiterhin Unsicherheit beim Vorliegen einer Varikozele – das sind die wesentlichen Punkte in den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie bei Infertilität.

Mikrokalzifizierungen erfordern demnach entweder eine Hodenbiopsie oder eine Ultraschall-Kontrolle. Zwingend notwendig ist auch eine detaillierte Anamnese hinsichtlich Fruchtbarkeit, Kryptorchismus oder Hodenkarzinom, um Carcinomata in situ (CIS) der Testes auszuschließen – speziell bei Männern mit atrophischen Hoden. Betroffene Patienten sollten darüber hinaus zur Selbstkontrolle motiviert werden.

Die Behandlung einer Varikozele wird empfohlen bei Adoleszenten, bei denen sich die Hoden nicht altersgerecht entwickeln. Bei subfertilen Männern dagegen ist das Kapitel Operation weiterhin nicht geschlossen: Rando-

misierete Studien haben Zweifel am Nutzen des operativen Eingriffs wachsen lassen. Mit Blick auf die Fertilität riet Dr. Gert R. Dohle (Rotterdam) dazu, die Unsicherheiten eines Eingriffs zu diskutieren.

Inzidenz von Keimzelltumoren steil angestiegen

Im nördlichen Europa – zentrifugal von Dänemark „ausgehend“ – ist die Inzidenz diagnostizierter Keimzelltumoren bei jungen Männern in den vergangenen Jahren steil angestiegen, erklärte der Referent weiter (Abb.). Da der Übergang von testikulären CIS in invasive Karzinome möglich ist, sind klare Risikogruppen zu benennen: CIS finden sich in 90 % der Testes in der Nähe von Keimzelltumoren, bei Männern mit Hodentumor zu 50 % im kontralateralen Hoden, bei Kryptorchismus in 2-4 %, bei infertilen Männern in 0,4-1 %, bei infertilen Männern mit bilateralem „Sternenhimmel“ in 20 %.

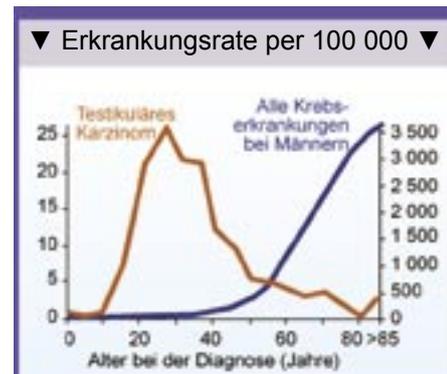
Superfizielles Blasenkarzinom Molekularer Marker konkurriert mit Zytologie

Der Nachweis von Mutationen im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR-3) im Urin von Patienten mit superfiziellen Blasenkarzinom ist ein Zeichen für eine „benignere“ Erkrankung. Mutationen werden bei etwa der Hälfte von Harnblasenkarzinomen nachgewiesen, exklusiv in superfiziellen Formen – nicht bei invasiven Karzinomen. Dieses „molekulare Grading“ führt inzwischen zu relativ verläss-

lichen Resultaten. Dr. Chris Bangma (Rotterdam) sieht in diesem Marker bereits eine Konkurrenz zur Zytologie. *Le ◀*

Stammzellen als Ausgangspunkt für Prostatakarzinome?

Wenn die Hypothese stimmt, wonach Stammzellen aus dem Epithel der Prostata in Pathogenese und dem Fortbestehen von Prostatakarzinomen eine nicht unerhebliche Rolle spielen, ist die Entwicklung neu-



Die Inzidenz diagnostizierter Keimzelltumoren bei jungen Männern ist steil angestiegen.

Inzidenz altersabhängig

Testikuläre CIS bestehen nach Auffassung von Dr. Chris Bangma (Rotterdam) von Geburt an. Die Neoplasie bleibt intraluminal bis zur Progression. Die Proliferation beginnt nach der Pubertät. Am häufigsten wird die Diagnose im Alter zwischen 15 und 35 Jahren gestellt. CIS sind für den Wissenschaftler eindeutig Vorläufer von Keimzelltumoren, sie weisen ebenfalls eine Überexpression des Transkriptionsfaktors OCT-4 auf. Dieser genetische Marker wird in Rotterdam bereits zur Diagnose von Keimzelltumoren eingesetzt. *Le ◀*

er Therapieansätze notwendig. Ihre Auffassung begründete Dr. Anne Collins (York, Großbritannien) damit, dass die bisherigen Behandlungsstrategien auf bereits differenzierte Zellen abzielen und damit Stammzellen nicht erreichen. Dazu kommt das unterschiedliche Teilungsverhalten: Stammzellen erneuern sich nur selten. Sie exprimieren normalerweise keine Androgenrezeptoren – ausgenommen, diese seltenen Zellen werden aus malignem Gewebe isoliert. In diesen Stammzellen ist dann auch die Expression des Transkriptionsfaktors NFκB hochreguliert. Werden sie auf Mäuse übertragen, entwickeln diese Tiere Krebs. *Le ◀*

Pharma-Informationen

Wie man die PDE5-Hemmer-Behandlung optimieren kann

Die aktualisierten Leitlinien der American Urological Association (AUA) aus dem Jahr 2006 empfehlen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) die Inhibitoren der Phosphodiesterase (PDE5-Hemmer). Gemäß den Leitlinien sollten Männer mit Erektionsstörungen vor Beginn der Behandlung auf organische Begleiterkrankungen oder auf eine psychosexuelle Störung untersucht werden. Danach empfehlen die AUA-Leitlinien als First-Line-Therapie die orale Gabe eines PDE5-Hemmers vor einer erwarteten sexuellen Aktivität. Professor Eusebio Rubio-Aurioles (Mexiko City), nannte einige Argumente, warum es durchaus sinnvoll sein könnte, den PDE5-Hemmer niedrig dosiert täglich über einen längeren Zeitraum einzunehmen.

Während sich Sildenafil und Vardenafil hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften ähnlich sind, unterscheidet sich der PDE5-Hemmer Tadalafil (Cialis®) sowohl strukturell als auch in seinen pharmakologischen Eigenschaften deutlich von den beiden anderen Substanzen.

Zum einen bietet Tadalafil ein sehr breites Wirkzeitfenster von bis zu 36 Stunden [1], und zum anderen ist die Wirkung unabhängig von der Art und dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme.

Tadalafil ist ein selektiver und reversibler Hemmstoff der zyklischen Guanosin-Monophosphat-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5, der in der vergangenen Jahren in zahlreichen multizentrischen klinischen Studien in Dosierungen zwischen 2 und 100 mg an mehr als 3 000 Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der ED untersucht wurde. Wird Tadalafil in seiner empfohlenen Höchstdosis verordnet, beträgt die Rate der erfolgreich beendeten Koitusversuche 75 Prozent.

Da es sich bei der erektilen Dysfunktion um eine chronische Erkrankung handelt, der sowohl kardiovaskuläre, neurologische, endokrine als auch psychologische Ursachen zu Grunde liegen können, könnte nach den Erfahrungen von Professor Rubio-Aurioles der PDE5-Hemmer auch in niedriger Dosis einmal täglich einge-

setzt werden. Inzwischen gibt es drei klinische Studien, in denen Tadalafil in den Dosierungen 2,5 mg, 5 mg und 10 mg verordnet wurde [2]. Danach verbesserte die tägliche Einmalgabe von Tadalafil – im Vergleich zu Plazebo – die erektile Funktion. Dieses neue Therapieschema wurde von allen Männern gut vertragen. Im Vergleich zu früheren klinischen Studien mit Tadalafil in den Dosierungen 10 mg bzw. 20 mg, das bei Bedarf kurz vor der geplanten sexuellen Aktivität eingenommen wurde, erwies sich die niedrig dosierte tägliche Einmalgabe als gleich gut wirksam. *R.R.* ◀

Literatur:

- [1] Young, J.M. et al. 2005. Tadalafil improved erectile function at twenty-four and thirty-six hours after dosing in men with erectile dysfunction. US trial. *J Androl* 26:310–318.
 [2] Porst, H. et al. 2006. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 50: 351–359.

Quelle: Satellitensymposium „From Clinical Study to Clinical Practice: Optimizing ED Therapy“ Berlin, 21. März 2007. Veranstalter: Elli Lilly and Company.

Anzeige

Pharma-Informationen

Neue Langzeitergebnisse: Mit Docetaxel drei Monate längeres Überleben

Durch die Therapie mit Docetaxel wird bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (PCa) eine signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht. Dieser Therapieerfolg stellt sich unabhängig vom Alter der Patienten, vom PSA-Wert zu Therapiebeginn und von der Schmerzsymptomatik ein.

Das zeigen die Ergebnisse zum Langzeitüberleben aus der Studie TAX 327, die Prof. J. Fitzpatrick (Irland) auf

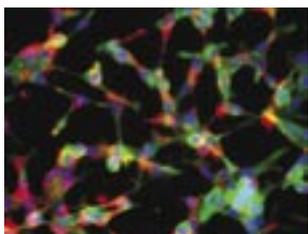
einer von Sanofi-Aventis unterstützten Veranstaltung beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) in Berlin vorstellte.

Die Zwischenergebnisse der TAX 327-Studie, die bereits im Jahr 2004 veröffentlicht wurden, deuteten in die gleiche Richtung. An der TAX 327-Studie nahmen 1 006 Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom teil, die an eine Antiandrogentherapie nicht mehr ansprachen. Die Patienten erhielten alle drei Wochen 75 mg Docetaxel (Taxotere®) in Kombination mit Prednison oder Mitoxantron mit Prednison. Dabei zeigte sich ein Gesamtüberlebensvorteil

im Docetaxel-Arm mit einer medianen Überlebenszeit von 19,3 Monaten gegenüber 16,3 Monate im Mitoxantron-Prednison-Arm ($p = 0,005$). Dies entspricht einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 % für die Patienten, die dreiwöchentlich mit 75 mg Docetaxel und Prednison behandelt wurden. Diese Ergebnisse bestätigen die Daten der Erstanalyse. Der Überlebensvorteil war unabhängig vom Alter der Patienten, deren Schmerzstatus und dem PSA-Ausgangswert.

Die Ergebnisse waren hochsignifikant bei Patienten mit einem hohen PSA-Ausgangswert (≥ 115 ng/ml: 17,5 Monate vs. 12,8 Monate, $p=0,008$), bei Patienten ohne Schmerzen (23 Monate vs. 19,8 Monate, $p=0,009$) und bei Patienten mit schlechter Lebensqualität ($p=0,002$). mk ◀

Quelle: Pressekonferenz „The art of oncology – Continuing commitment of sanofi-aventis in urology“, Berlin, 22. März 2007



Prostatakrebszellen.

Pharma-Informationen

Lang wirksames Testosteron-Undecanoat (Nebido®)

Klinische Erfahrungen mit Wirksamkeit und Sicherheit

Mit intramuskulären Injektionen von Testosteron-Undecanoat im Abstand von 10 bis 14 Wochen kann der Testosteronspiegel hypogonadaler Männer konstant in den normalen Bereich angehoben werden. Dass dieses Therapieschema langfristig sowohl wirksam als auch sicher ist, und die behandelten Männern überwiegend hochgradig zufrieden sind, lässt laut Professor Hermann M. Behre (Halle) die Interimsanalyse einer offenen, prospektiven Multicenter-Studie in Deutschland erkennen.

Insgesamt 96 Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren, mit einer Konzentration an Gesamttestosteron im Serum unter 10 nmol/l und deutlichen Symptomen, die auf einen Testosteronmangel schließen lassen, wurden in individuell angepassten Intervallen mit jeweils sechs Injektionen von 1 000 mg Testosteron-Undecanoat behandelt. Die Intervalle für die

ersten zwei Injektionen betragen sechs bis zehn Wochen und für die anschließenden Erhaltungsdosierungen 10 bis 14 Wochen.

Testosteronspiegel konstant im Normbereich trotz vierteljähriger Behandlungsintervalle

Aus der Interimsanalyse geht hervor, dass sich der Serum-Testosteronspiegel von einem mittleren Ausgangswert von 5,6 nmol/l nach der zweiten Injektion auf im Mittel 12 bis 13,25 nmol/l angestiegen war und im gesamten weiteren Beobachtungszeitraum im Normbereich blieb.

Zufrieden mit der Behandlung äußerten sich 92,5 % der Patienten – 43,6 % davon sogar hoch zufrieden. Besserungen wurden unter anderem im Bereich der Libido, der Schlafprobleme und der Stimmungsschwankungen verzeichnet.

Es ist davon auszugehen, dass die Akzeptanz der Therapie auch auf die langen Behandlungsintervalle zurückzuführen ist, durch die die Männer Zeit haben, sich wie normale, gesunde Männer zu fühlen, ohne ständig an ihre Behandlungsbedürftigkeit erinnert zu werden

Sicherheit der Therapie hinsichtlich der Prostata

Der PSA-Wert stieg von $0,81 \pm 0,80$ ng/ml zu Beginn der Behandlung auf $1,23 \pm 1,33$ ng/ml nach der sechsten Injektion an. Bei sieben Patienten überschritt der PSA-Wert den altersspezifischen Referenzbereich, aber nur in zwei Fällen in den „Alarmbereich“. Der Ausschluss maligner Veränderungen erfolgte nach Biopsien histopathologisch

Die Ergebnisse der Studie lassen erkennen, dass eine Langzeitbehandlung mit Nebido® nicht nur effektiv ist, sondern auch mit der nötigen Sicherheit durchgeführt werden kann. Red. ◀

Quelle: Satellitensymposium „New Indications for Testosterone Therapy – Evidence from Controlled Clinical Studies“ am 22. März 2007 in Berlin anlässlich des 22nd Annual EAU Congress. Veranstalter Jenapharm GmbH & Co. KG.

Pharma-Informationen

Leuprorelin jetzt als Sechsmontatsspritze

Die Androgen-Deprivationstherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zielt darauf ab, einen Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau zu erreichen. Mit der neuen Sechsmontatsspritze von 45 mg Leuprorelin-Acetat gelingt dies fast bei allen Patienten.

Durch Kastration wird der Testosteronspiegel rasch und anhaltend supprimiert. In dieser Mangelsituation gehen Prostatakarzinomzellen in Apoptose. Doch bis heute ist nicht eindeutig klar, ob dieser Antitumoreffekt eine Dosis-Wirkungsbeziehung aufweist oder ob es einen Cut-off-Testosteronspiegel dafür gibt.

Testosteron so tief wie möglich

Solange diese Ungewissheit besteht, sollte der Testosteronspiegel unter der Therapie soweit wie möglich sinken, betonte Prof. Bertrand Tombal (Brüs-

sel). Mit LHRH-Agonisten der ersten Generation erreichten bis zu 12,5 % der Patienten nicht den geforderten Testosteronspiegel unter 50 ng/dl. Bis zu 37,5 % gelangten nicht unter einen Wert von 20 ng/dl, den eine Kastration in der Regel bewirkt.

Eine ungenügende Suppression hat zum Beispiel zur Folge, dass es bei etwa 10 % der Patienten bei jeder Wiederholungsinjektion zu einem „miniflare“ kommt.

Dieses Problem wird bei Leuprorelin-Acetat (Eligard®) nicht beobachtet, weder bei der Einmonats-, der Dreimonats- noch bei der neuen Sechsmontatsspritze. Nur bei maximal 1 % der Patienten sinkt der Testosteronspiegel nicht unter 50 ng/dl, bei maximal 12 % nicht unter 20 ng/dl. „Dies entspricht nahezu der chirurgischen Kastration“, so Tombal.

Eligard® ist der einzige LHRH-Agonist, der in einer Sechsmontat-

spritze verfügbar ist. Dies hält Tombal für einen großen Vorteil in der Praxis, zumal man dafür nicht einmal Nachteile in der Testosteron-Kontrolle hinnehmen muss. Die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen können unabhängig von den Injektionen flexibel geplant werden.

Patienten wollen größere Abstände

Wie eine aktuelle Befragung ergab, sind längere Injektionsabstände auch bei den Patienten beliebter, vor allem bei den jüngeren. Die Injektion alle sechs Monate ziehen 57 % der 71- bis 80-Jährigen und 81 % der Patienten bis 70 Jahre einer Therapie in Abständen von einem oder drei Monaten vor. Als Gründe dafür wurden genannt: Weniger Schmerzen, mehr Lebensqualität, mehr Planungsfreiheit und weniger an die Krankheit erinnert zu werden. *ab* ◀

Quelle: Pressekonferenz „Less is more“, Berlin, 20. März 2007 (Veranstalter Astellas Pharma GmbH).

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.M. Behre,
Prof. Dr. med. H.-D. Hesch,
Prof. Dr. med. A. Heufelder,
PD Dr. med. H.-J. Luboldt,
Dr. med. M. Petsch,
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

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 Mediadaten vom
01. Januar 2007

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 sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790



Anzeige