

In dieser Ausgabe:

Fortbildung/Prostatakrebs

Welcher Vererbungsmodus liegt hereditärem Prostatakarzinom zugrunde?

Fachliteratur

Neoadjuvante Hormondeprivations-therapie beeinflusst prämaligne Neoplasien der Prostata

In welchem Zusammenhang stehen Spermatogenesedefekte und Hodenkrebsrisiko?

Organschonende Tumorresektion nicht „immunogener“ als Orchiektomie

Körperliche Aktivität und Mortalitätsrisiko – welche Rolle spielt die Genetik?

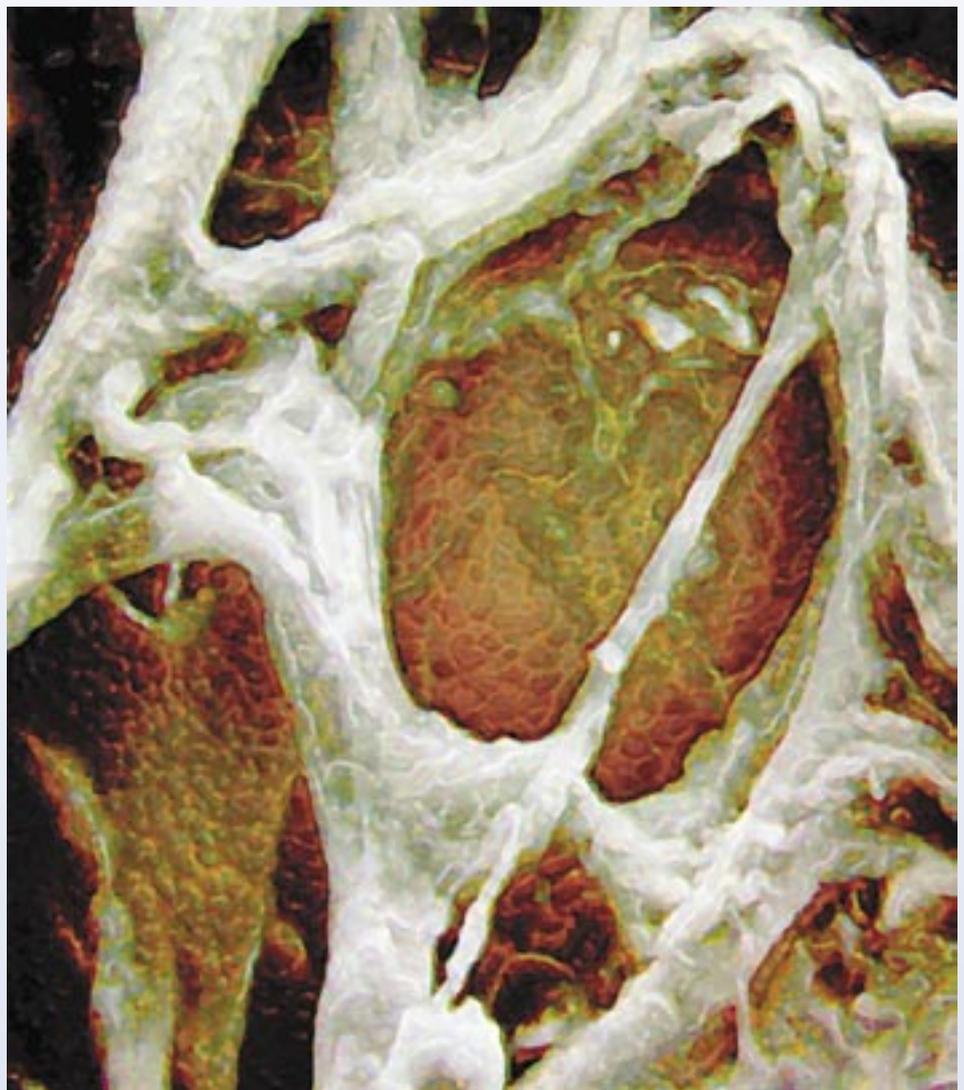
Beeinflusst Rauchen den Serum-Testosteronspiegel?

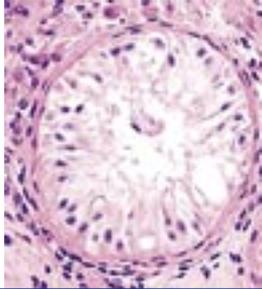
Normale Testosteronspiegel – geringstes Risiko für Depressionen

Morgendlicher Testosteronspiegel bei älteren Männern vom Nachtschlaf abhängig

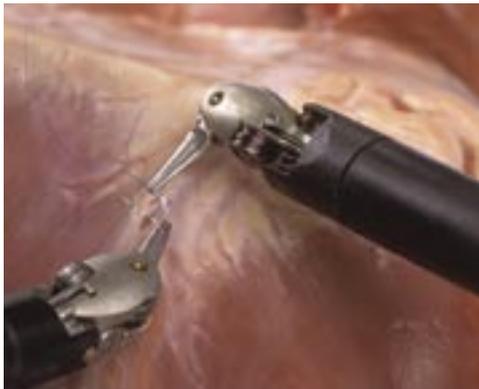
Welche Rolle spielt Aldosteron bei der Vasomotorik?

Neu entdecktes Prostatakarzinom: Fruchtbarkeit in Therapieplanung einbeziehen

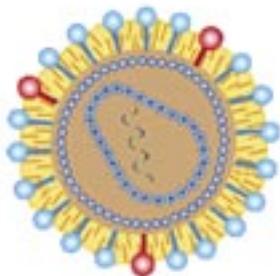




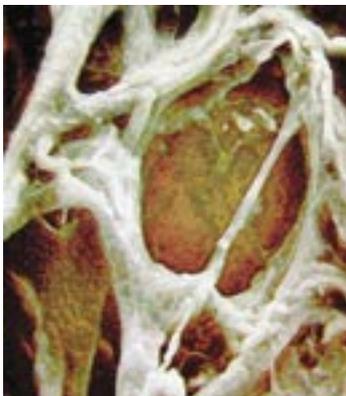
103



106



126



Titelbild: Adventitia (Falschfarbendarstellung).

Inhalt

Prostatakrebs

Welcher Vererbungsmodus liegt hereditärem Prostatakarzinom zugrunde? 100

Fachliteratur

Neoadjuvante Hormondeprivations-therapie beeinflusst prämaligene Neoplasien der Prostata 102

In welchem Zusammenhang stehen Spermatogenesedefekte und Hodenkrebsrisiko? 102

Organschonende Tumorresektion nicht „immunogener“ als Orchiektomie 103

Berichte

Supportivtherapie: Empfehlungen zum Einsatz von G-CSF in der Praxis 104

Op.-Technik: Roboter-assistierte radikale Prostatektomie – Erfahrungen nach 18 Monaten 106

Fachliteratur

Genetische Disposition für Anomalien der männlichen Genitalien durch spezifischen Haplotyp des Estrogenrezeptors- α ? 108

Sexualstörungen infolge endourologischer Eingriffe? 110

Depressionen und Erektionsprobleme: Die Frage nach Henne oder Ei 110

Erektionsprobleme als Chance zur Kardioprävention 111

Knochenverluste bei Diabetikern unter der Behandlung mit Thiazolidindionen 112

Haben Varikozelenträger vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren und/oder Varikose? 113

Körperliche Aktivität und Mortalitätsrisiko – welche Rolle spielt die Genetik? 112

Aktive Senioren: Wer stürzt wobei? 113

Beeinflusst Rauchen den Serum-Testosteronspiegel? 114

Normale Testosteronspiegel – geringstes Risiko für Depressionen 114

Morgendlicher Testosteronspiegel bei älteren Männern vom Nachtschlaf abhängig 115

Welche Rolle spielt Aldosteron bei der Vasomotorik? 117

Neu entdecktes Prostatakarzinom: Fruchtbarkeit in Therapieplanung einbeziehen 123

Berichte vom 1st European Congress on the Aging Male

Erst Gele haben Testosteronmangel „populär“ gemacht 118

Ausschlaggebend sind die Schlafzeiten, nicht die Tageszeit 119

Bei hypogonadalen Diabetikern bessert Testosteronsubstitution die erektile Funktion 120

Penile „Taubheit“ als Quittung extensiver Radtouren 120

Reproduktionsmedizin

Paare nur in jedem zwölften Fall freiwillig kinderlos 122

Wandel vom Kinderwunsch zum Wunschkind 122

Pharma-Informationen

Fluoreszenzzystoskopie: Eine hochsensitive diagnostische Methode in der Blasenkrebsdiagnostik 124

PDE5-Hemmer: Breites Zeitfenster kommt Patientenwünschen entgegen 125

„Lebensqualität oder Lebensgefahr – das Testosteronmangel-Syndrom im Spannungsfeld der Fachdisziplinen“ 125

Neue Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion 126

Impressum/Kongressankündigung 127

Anzeige

Welcher Vererbungsmodus liegt hereditärem Prostatakarzinom zugrunde?



Johann Gregor Mendel (1822-1884)

Einige Prozent der Fälle von Prostatakrebs können als hereditär eingestuft werden. Der Beginn der Erkrankung erfolgt etwa sechs Jahre früher als bei sporadischem Prostatakrebs. Bislang ist es allerdings nicht gelungen, ein Hochrisiko-Allel zu identifizieren. Dementsprechend gibt es keine genetischen Tests für Prostatakrebs, so dass die Bestimmung des diesbezüglichen Risikos einer erblichen Prädisposition nur anhand der Familienanamnese erfolgen kann. Zur Risikoabschätzung und Beratung von Männern mit betroffenen Verwandten ist die Kenntnis des Erbgangs bei hereditärem Prostatakarzinom hilfreich [1]. Hierzu durchgeführte Segregationsanalysen in verschiedenen Populationen erbrachten keine einheitlichen Ergebnisse.

Sporadische, hereditäre und familiäre Fälle

Bereits vor mehr als 50 Jahren wurde registriert, dass Prostatakrebs in einer Reihe von Familien gehäuft auftritt. Seither wurden zahlreiche Familienstudien durchgeführt, in denen eine familiäre Häufung bis zu 26 % vorgefunden wurde.

Prostatakarzinome treten in den meisten Fällen sporadisch auf, d.h. zumeist ist nur ein Familienangehöriger betroffen. Allerdings bedingt die Häufigkeit, mit der Prostatakrebs in der männlichen Bevölkerung vorkommt, dass öfter auch zwei Fälle von sporadischem Prostatakarzinom in einer Familie auftreten können.

Die familiäre Häufung von Prostatakrebs beinhaltet eine Mischung von Fällen, die durch dominante Hochrisiko-Gene, Risiko-modulierende Gene, Umfeldfaktoren und das Alter verursacht werden.

Die weithin anerkannte Definition des hereditären Prostatakarzinoms nach Carter et al. [2] sieht folgende Kriterien vor:

- drei Betroffene in aufeinander folgenden Generationen (mütterlicher- und väterlicherseits),
- mindestens drei betroffene Verwandte ersten Grades oder
- zwei Brüder mit einem Erkrankungsalter unter 55 Jahren.

Bei den meisten Familien, die die Kriterien für hereditäres Prostatakar-

zinom erfüllen, liegt wahrscheinlich eine Mutation in einem Hochrisiko-Gen vor.

Analyse des Erbgangs mittels Segregationsanalysen

Mittels einfacher Segregationsanalyse lässt sich testen, ob die in aufeinander folgenden Generationen auftretenden Phänotypen im Einklang mit den Mendelschen Regeln stehen. Die komplexe Segregationsanalyse erlaubt die Untersuchung größerer, nahezu beliebig strukturierter Stammbäume.

Bei der Feststellung des Vererbungsganges einer Krankheit mittels Segregationsanalyse werden verschiedene genetische und nicht-genetische Vererbungsmodelle den familiären Daten angepasst. Jedes Modell wird daraufhin untersucht, wie wahrscheinlich es unter den gegebenen Daten ist, d.h. welches Modell die Daten am besten erklärt. Hierzu wird es mit dem uneingeschränkten generellen Modell verglichen. Zumeist erfolgt dies mittels Wahrscheinlichkeitsverhältnis-Test (likelyhood ratio test; LRT), indem die doppelte Differenz zwischen den ln-Wahrscheinlichkeiten beider Modelle gebildet wird.

Bei der komplexen Segregationsanalyse können nicht genetische systematische Effekte simultan in das Modell integriert werden, so dass sich monogene, polygene/multifaktorielle und gemischt monogene-polygene/

multifaktorielle Erbgänge unterscheiden lassen. Zudem können Korrelationen zwischen Familienmitgliedern und das alters- und geschlechtsabhängige Auftreten von Merkmalen berücksichtigt werden.

Segregationsanalyse eines autosomal dominanten Gens

Segregationsanalysen in teils unterschiedlichen Bevölkerungen haben bislang mehrheitlich Beweise für eine autosomal dominante Vererbung von Prostatakrebs geliefert. In drei amerikanischen Studien [2-4] sowie einer schwedischen [5], einer australischen [6] und einer französischen [7] Studie wurde die Existenz einer genetischen Suszeptibilität für Prostatakrebs bestätigt, wobei die beobachtete familiäre Häufung am besten mit der Segregation eines dominanten Gens im Einklang stand:

Die Ergebnisse aller drei amerikanischen Studien [2-4] sprachen für die Segregation eines seltenen, autosomal dominant vererbten Gens (Allel-Häufigkeit 0,003-0,006) mit hoher Penetranz. Insgesamt umfassten die Analysen 6 178 Familien. Die Probanden hatten sich aufgrund eines primären, lokalisierten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen, so dass sie nicht für alle Fälle von Prostatakrebs als repräsentativ einzustufen sind.

Die schwedische Segregationsanalyse wurde mit den Daten von 2 857

Prostatakrebs-Familien durchgeführt. Die bevölkerungsbasierte Stichprobe wurde aus dem schwedischen Krebsregister anhand der Identifizierung eines betroffenen Vaters mit der Prostatakrebs-Diagnose in den Jahren 1959–1963 ausgewählt. Die beobachtete Häufung von Prostatakrebs in den Familien wurde am besten durch dominante Vererbung eines Gens mit großer Häufigkeit in der Bevölkerung (1,67 %) und mäßiger Penetranz erklärt [5].

Die australische Studie [6] mit 1 476 bevölkerungsbasierten Familien erfasste Prostata-Diagnosen vor dem 70. Lebensjahr. Ein Zwei-Locus-Modell entsprach besser als ein Ein-Locus-Modell und beinhaltete insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn ein dominant vererbtes Risiko. Hingegen war ein rezessiver oder X-koppeltes Risiko mit einem späteren Krankheitsbeginn verbunden.

Eine Segregationsanalyse von 691 französischen Prostatakrebs-Familien zeigte die Segregation eines seltenen autosomal dominanten Gens (Allel-Häufigkeit 0,03 %) mit hoher Penetranz, bei dem eine zusätzliche familiäre Komponente (genetisch und/oder umfeldbedingt) erforderlich ist, um die familiäre Häufung erklären zu können [7].

Bevölkerung mit rezessivem Erbgang des hereditären Prostatakarzinoms

Die Möglichkeit eines rezessiven Erbgangs des hereditären Prostatakarzinoms in einigen Familien wurde von Dong und Hemminki [8] in der schwedischen Bevölkerung festgestellt.

In einer Segregationsanalyse von 1.546 finnischen Prostatakrebs-Familien (Diagnosestellung zwischen 41,8 und 96 Jahren) fanden Pakkanen et al. [9], dass die Vererblichkeit von Prostatakrebs in der finnischen Bevölkerung am besten anhand eines Mendelschen rezessiven Vererbungsmodells mit einem signifikanten väterlichen Regressionskoeffizien-

ten erklärbar ist. Der väterliche Regressionskoeffizient deutet auf eine polygene/multifaktorielle Komponente hin. Auch in den separaten Segregationsanalysen für Familien mit frühem (< 61 Jahre, n = 557) und spätem (≥ 61 Jahre, n = 989) Krankheitsbeginn waren die Modelle basierend auf keinem Hauptgen, sowie auf codominanter, dominanter und Umfeld beeinflusster Vererbung im Vergleich mit dem uneingeschränkten generellen Modell praktisch nicht mit den Daten vereinbar und wurden verworfen ($p < 0,001$). Bei einer abgeschätzten Häufigkeit des seltenen vermeintlichen Hochrisiko-Allels von 0,09 würden 0,81 % der finnischen Bevölkerung Träger des Merkmals sein.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler ◀

Literatur:

- [1] Bratt O. 2006. What should a urologist know about hereditary predisposition to prostate cancer. *BJU Int* 99:743-748.
- [2] Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. 1992. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3367-3371.
- [3] Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, et al. 1998. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 62:1425-1438.
- [4] Verhage BA, Baffoe-Bonnie AB, Baglietto L, et al. 2001. Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study. *Urology* 57:97-101.
- [5] Gronberg H, Damber L, Damber JE, et al. 1997. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 146:552-557.
- [6] Cui J, Staples MP, Hopper JL, et al. 2001. Segregation analysis of 1.476 population-based Australian families affected by prostate cancer. *Am J Hum Genet* 68:1207-1218.
- [7] Valeri A, Briollais L, Azzouzi R, et al. 2003. Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence. *Ann Hum Genet* 67:125-137.
- [8] Dong C, Hemminki K. 2001. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2.112.616 nuclear families. *Int J Cancer* 92:144-150.
- [9] Pakkanen S, Baffoe-Bonnie AB, Matakainen MP, et al. 2007. Segregation analysis of 1,546 prostate cancer families in Finland shows recessive inheritance. *Hum Genet* 121: 257-267.

Anzeige

Neoadjuvante Hormondeprivations- therapie beeinflusst prä maligne Neoplasien der Prostata

Die adjuvante Hormondeprivationstherapie ist eine akzeptierte Behandlungsform beim Prostatakarzinom. Rund die Hälfte dieser Malignome spricht auf diese Therapie an. Darüber hinaus wird die Androgendeprivation auch präoperativ vorgenommen, um das Tumolvolumen zu verkleinern und so das chirurgische Ergebnis zu verbessern. In einer US-Studie sollte jetzt geklärt werden, ob auch die als prä maligne angesehenen prostatistischen intraepithelialen Neoplasien (PIN) durch eine Hormondeprivation in Regression zu bringen sind (Kang TY, et al., 2007):

Sowohl in Adenokarzinomen der Prostata als auch in PIN-Stadien werden Androgenrezeptoren exprimiert. Die Wirkung einer Androgendeprivation auf PIN-Läsionen ist allerdings nicht sehr gut untersucht. Die vorläufigen Daten sind widersprüchlich und reichen von Regression über einen Null-Effekt sogar bis hin zur Progression.

In der retrospektiven Untersuchung wurden Präparate von Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom und radikaler Prostatektomie von einem verblindeten Pathologen nochmals untersucht. Die Prüfer sichteten das pathologische Material von 28 Patienten, die sich auf Anraten ihres Arztes vor dem Eingriff über mindestens drei Monate einer An-

drogendeprivationstherapie unterzogen hatten. Als Kontrollen dienten 18 aufeinanderfolgende Patienten mit gesicherten hochgradigen PIN-Stadien ohne adjuvante endokrine Therapie.

Wirkung einer Androgendeprivation auf PIN deutlich von der Behandlungsdauer abhängig

Bei allen Patienten ohne eine präoperative Hormondeprivationstherapie wurden in den Präparaten noch PIN-Herde vorgefunden. Hingegen ließen sich bei den Patienten mit Androgendeprivation in sieben von 28 Fällen (25 %) keine verbliebenen PIN-Stadien mehr nachweisen.

Wurde die Dauer der antihormonellen Behandlung berücksichtigt, zeigte sich eine statistisch signifikante Beziehung ($p < 0,001$): Bis zu einer Behandlungsdauer von drei Monaten war kaum ein Effekt auf PIN feststellbar. Erst nach einer Androgendeprivation von acht bis neun Monaten waren in fünf der sechs Fälle alle PIN verschwunden. Offenbar ist die Reaktion von PIN auf eine Androgendeprivation unterschiedlich empfindlich ausgeprägt, was auf eine strukturelle und/oder funktionelle Heterogenität der PIN-Herde schließen lässt.

FAZIT: Durch Hormondeprivation kommt es zur Regression von PIN-Läsionen, wobei der Effekt in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

→ Die retrospektive Untersuchung hatte allenfalls den Charakter einer Pilotstudie. Doch trotz der relativ kurzen Dauer der Androgendeprivationstherapie und der geringen Fallzahl zeichnete sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der neoadjuvanten Behandlungsdauer und dem Effekt auf PIN ab. *Le* ◀

Kang TY, Nichols P, Skinner E, et al. 2007. Functional heterogeneity of prostatic intraepithelial neoplasia: the duration of hormonal therapy influences the response. *BJU Int* 99:1024-1027.

In welchem Zusammenhang stehen Spermatogenesedefekte und Hoden- krebsrisiko?

Infertile Männer mit schlechter Samenqualität haben Berichten zufolge ein erhöhtes Risiko für Hodenkrebs. Diesbezüglich sollte die Prävalenz von testikulären Knoten und von Hodenkrebs bei Männern mit Azoospermie und unterschiedlich ausgeprägten Spermatogenesedefekten untersucht werden (Mancini M, et al., 2007):

Bei 145 von insgesamt 1 443 Patienten einer Infertilitätsklinik für Männer wurde Azoospermie diagnostiziert. Die weitere Untersuchung dieser Männer erfolgte mittels Ultraschall und Palpation. In 97 Fällen wurde mittels testikulärer Spermienextraktion (TESE) versucht, Spermatozoen zur assistierten Reproduk-

tion zu gewinnen. Zugleich wurde jeweils eine Biopsie vorgenommen.

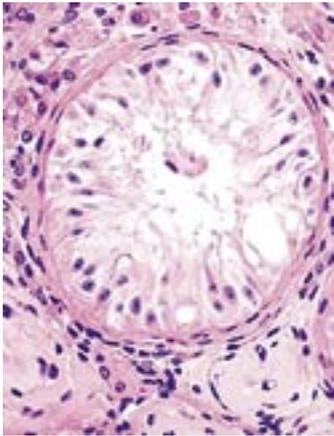
Hohe Prävalenz von Hodenkrebs bei Sertoli-cell-only-Syndrom

Bei elf der 145 Männer mit Azoospermie (7,5 %) wurden mittels Ultra-

schall und Palpation Knoten im Hoden festgestellt.

Die Untersuchung des Gewebes der 97 biopsierten Männern (einschließlich aller elf Männer mit Knotenbefund) ergab in 38 Fällen ein Sertoli-cell-only-Syndrom, d.h. in keinem Tubulus wurden Keimzellen vorgefunden. Bei vier dieser Männer (10,5 %) lag Krebs vor. Männer mit Sertoli-cell-only-Syndrom hatten beidseitig verkleinerte Hoden sowie erhöhte LH- und Testosteronspiegel. In den restlichen 59 Biopsien lagen unterschiedliche Spermatogenesedefekte vor, wobei bei einigen Patienten in wenigen Tubuli Keimzellen vorhanden waren.

Von den elf Patienten mit Knotenbefund wiesen zehn ein Sertoli-cell-only-Syndrom auf. Unter letzteren befanden sich ein Seminom, ein embryonales Karzinom,



Sertoli-cell-only-Syndrom

drei Leydig-Zell-Tumoren und vier Leydig-Zell-Hyperplasien. Einer der zehn Männer mit Sertoli-cell-only-Syndrom weigerte sich, den Knoten entfernen zu lassen.

Anhand der Biopsien wurden zusätzlich zwei Carcinoma in situ entdeckt.

Weitere Analysen ergaben, dass bei Männern mit Azoospermie und Kryptorchismus in der Anamnese das Tumorriskiko signifikant erhöht ist.

FAZIT: Bei Männern mit Azoospermie und vollständig fehlender Spermatogenese ist die Prävalenz von Knoten und malignen Tumoren im Hoden und Hodenkrebs deutlich erhöht.

→ Angesichts dessen, dass die Mehrheit der Knoten im Hoden nicht tastbar ist, sei der Vorschlag eines routinemäßigen Ultraschall-Screenings erwägenswert, so die Meinung der Autoren. Auf jeden Fall sollte bei Patienten mit Azoospermie vor einer TESE eine sonografische Untersuchung vorgenommen werden. Fer-

ner ist eine Biopsie während der TESE sinnvoll, um etwaige Carcinoma in situ zu entdecken.

Nach Auffassung einer Reihe von Reproduktionsmedizinern besteht eine Verbindung zwischen testikulären Keimzelltumoren, Hodenhochstand, Hypospadiе und Hypospermatogenese, die als testikuläres Dysgenese-Syndrom bezeichnet wird. Demnach sollen eine anormale Samenproduktion und Hodenkrebs auf einen nicht näher identifizierten, gemeinsamen ursächlichen Faktor zurückzuführen sein. *Le* ◀

Mancini M, Carmignani L, Gazzano G, et al. 2007. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod* 22:1042-1046.

Organschonende Tumorresektion nicht „immunogener“ als Orchiektomie

Bei kleineren Keimzelltumoren wird neben der Standard-Orchiektomie zunehmend organschonend operiert, um die Fruchtbarkeit der ganz überwiegend jungen Patienten möglichst zu erhalten. Eingriffe in das Hodengewebe beeinträchtigen die Blut-Hoden-Schranke, was – ebenso wie eine testikuläre Neoplasie – zu einer erhöhten Produktion von Anti-Spermatozoen-Antikörpern (ASA) führen kann. Urologen aus Innsbruck haben bei 54 Patienten geprüft, ob der organschonende Eingriff zu höheren ASA-Spiegeln führt und damit stärker immunogen wirkt als die Orchiektomie (Leonhartsberger N, et al., 2007):

Sowohl Keimzelltumoren als auch Infertilität nehmen in westlichen Ländern zu. Noch ist nicht bekannt, warum testikuläre Karzinome die Zeugungsfähigkeit der betroffenen Männer deutlich herabsetzen. Eine gemeinsame Ursache scheint jedoch möglich, denn sowohl bei infertilen Patienten als auch bei Tumorpatienten finden sich hohe ASA-Titer im Serum.

An der Studie waren 54 Männer mit Hodentumoren beteiligt. In der organschonend operierten Gruppe von 23 Patienten waren die Tumoren kleiner (Median 12 mm) als in der Vergleichsgruppe von 31 orchiectomierten Männern (Median 33,6 mm). Alle Patienten erhielten

eine stadiengerechte Tumorthherapie. Bei organschonend operierten malignen Keimzelltumoren wurde eine Bestrahlung des verbliebenen Hodenparenchyms angeschlossen – nicht ohne das Angebot einer vorherigen Kryokonservierung von Samenzellen. Ein halbes Jahr nach dem Eingriff wurden Blutproben entnommen und die ASA-Spiegel bestimmt.

Vergleichbare ASA-Spiegel nach Tumorresektion und Orchiektomie

Die Konzentration von ASA im peripheren Blut unterschied sich in beiden Gruppen sechs Monate nach dem operativen Eingriff nicht signifikant. Sie wa-

ren in der organschonend behandelten Gruppe mit 29 (15-59) U/ml etwas höher als bei den orchiectomierten Männern 24,8 (12-39) U/ml.

Ferner konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe der ASA-Spiegel und dem klinischen Stadium der Tumoren ermittelt werden. Gleiches galt für die Nachbeobachtungszeit, das Alter der Patienten, die Tumorgroße und den histologischen Typus.

FAZIT: Das organschonende Vorgehen bewirkt keinen signifikant höheren Anstieg der ASA-Spiegel als die Orchiektomie, so dass kein höheres Risiko für eine Autoimmunsterilität besteht.

→ Patienten mit Hodenkarzinomen sind auf jeden Fall während der Therapie frühzeitig über Möglichkeiten zum Erhalt der Fertilität aufzuklären. Insbesondere sollte den Männern die Kryokonservierung von Spermien oder Hodengewebe zum Zweck einer späteren Befruchtung mittels intrazytoplasmatischer Spermiuminjektion (ICSI) angeboten werden. *Le* ◀

Leonhartsberger N, Gozzi C, Akkad T, et al. 2007. Organ-sparing surgery does not lead to greater antisperm antibody levels than orchidectomy. *BJU* 100:371-374.

Aktuelle EORTC-Richtlinien

Empfehlungen zum Einsatz von G-CSF in der Praxis

Der Granulozyten-Kolonien stimulierende Wachstumsfaktor (G-CSF) wird zur Verringerung der Inzidenz von Chemotherapie-induzierten febrilen Neutropenien seit etlichen Jahren eingesetzt. Hinsichtlich der Anwendung von G-CSF existiert aus einer großen Zahl von Studien umfangreiches Datenmaterial, das von einer Arbeitsgruppe der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) systematisch ausgewertet und in evidenzbasierte Empfehlungen zur geeigneten Anwendung von G-CSF umgesetzt wird. Unter besonderer Berücksichtigung der in Europa bevorzugt angewandten Chemotherapieregime wurde von der EORTC erstmals eine eigene Leitlinie veröffentlicht [1].

Febrile Neutropenien als schwerwiegende Komplikationen bei Tumorerkrankungen

Die Chemotherapie-induzierte febrile Neutropenie tritt meist während des ersten zytotoxischen Behandlungszyklusses auf. Sie stellt eine schwerwiegende Nebenwirkung der Krebstherapie dar, die durch eine Verringerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut gekennzeichnet ist. In den Schweregraden drei und vier kann die febrile Neutropenie zu einer lebensbedrohlichen Infektion führen, die meist die Hospitalisation des Patienten erforderlich macht.

Das Auftreten einer febrilen Neutropenie ist insbesondere mit dem Risiko behaftet, eine Dosisreduktion des Chemotherapeutikums und oder eine Zyklusverschiebung vornehmen zu müssen, was nachgewiesenermaßen zu einer Beeinträchtigung der Behandlung führt. Bei Verabreichung von unter 80 % der vorgesehenen Dosis, kann sich das für den Patienten auswirken, als ob überhaupt keine Chemotherapie verabreicht worden wäre.

Behandlung und Prävention der febrilen Neutropenie

Für die Behandlung und Prävention der febrilen Neutropenie stehen rekombinanter

G-CSF und Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierender Wachstumsfaktor (GM-CSF) zur Verfügung. Die Gabe von G-CSF erfolgt entweder täglich wie mit Filgrastim oder einmal pro Behandlungszyklus mit pegyliertem Filgrastim (Pegfilgrastim). Daten aus zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien deuten auf eine überlegene Wirksamkeit von Pegfilgrastim hin.

Die Empfehlungen der EORTC zur Behandlung einer febrilen Neutropenie sind insofern restriktiv, als eine routinemäßige zusätzliche Therapie mit G-CSF in unkomplizierten Fällen von Fieber und Neutropenie als nicht zweckmäßig eingestuft wird. Somit ist die Behandlung einer bestehenden febrilen Neutropenie bei Patienten mit soliden Tumoren nur in beson-

deren Situationen indiziert, wenn Patienten auf eine adäquate Antibiotikatherapie nicht ansprechen und lebensbedrohliche Infektionen entwickeln.

Zur Vermeidung Neutropenie-bedingter Infektionen wird der G-CSF-Prophylaxe gegenüber einer antibiotischen Prophylaxe der Vorzug gegeben. Für die vorbeugende Anwendung von G-CSF wurde eine Reihe von Richtlinien erarbeitet die den europäischen Therapieprotokollen angepasst sind. Solche Leitlinien existierten davor nur von der American Society for Clinical Oncology (ASCO) und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Erstere wurden jüngst überarbeitet [2] und unterscheiden sich nur unwesentlich von denen der EORTC.

Wann sollte G-CSF gegeben werden und wer sollte es erhalten?

Das Risiko für die Entwicklung einer febrilen Neutropenie ist von verschiedenen Faktoren abhängig wie der Tumorentität, dem Chemotherapieregime und einer Reihe patientenbezogener Risikofaktoren. Ferner ist die Einbeziehung des Therapiezieles für die Beurteilung des Erfordernis einer G-CSF-Prophylaxe von Bedeutung.

Chemotherapieregime sind mit sehr unterschiedlichen Risiken für das Auftreten einer febrilen Neutropenie verbunden. Sie werden in die Kategorien < 10 %, 10-20 % und > 20 % eingeteilt.

Das individuelle Risiko für die Entwicklung einer febrilen Neutropenie ist weiter von einer Reihe patientenbezogener Risi-

Chemotherapie-assoziiertes Risiko für eine febrile Neutropenie bei Urothelkarzinomen und Keimzelltumoren

Urothelkarzinom			Keimzelltumoren		
Chemotherapie-regime	FN-Risiko (%)	FN-Kategorie	Chemotherapie-regime	FN-Risiko (%)	FN-Kategorie
Paclitaxel/Carboplatin	25	> 20 %	BOP → VIP-B	46	> 20 %
MVAV	26	> 20 %	VelP	67	> 20 %
DDG* MVAC	10		Cisplatin/Epotosid	10	10-20 %
			BEP → EP	13	10-20 %

* DDG deutet auf dosisdichte Behandlungsregime hin, die durch eine primäre G-CSF-Prophylaxe unterstützt werden.

(mod. nach [1])

Deutliche Qualitätsverbesserung bei Umsetzung der Leitlinien erwartet

Das Risiko einer Chemotherapie für Tumorpatienten so niedrig wie möglich zu halten, ist als gesellschaftliche Verpflichtung anzusehen. Hierzu trägt im besonderem Maße auch der fachgerechte Einsatz von G-CSF zur Verringerung neutropenischer Komplikationen bei. Im Sinne der Qualitätsverbesserung besitzt die lokale Implementierung des Leitlinienkonformen Vorgehens zur Verbesserung der therapeutischen Konsequenzen insbesondere im Vollstadium der Krebserkrankung einen hohem Stellenwert. Ferner gibt evidenzbasiertes Handeln Sicherheit und stärkt das Vertrauen von Patienten und Klinikpersonal.

Wie sich die Umsetzung lokaler Leitlinien bezüglich einer G-CSF-Prophylaxe auf die Behandlung onkologischer Patienten unter einer adjuvanten Chemotherapie auswirken kann, wird am Beispiel dreier amerikanischer onkologischer Praxen deutlich: Eine Dosisreduktion war nur noch in 4 % statt wie zuvor in 10 % der Fälle notwendig. Der Anteil notwendiger Zyklusverschiebungen sank von 52 auf 28 % und der von Hospitalisierungen von 6 % auf 0 [3].

Literatur:

[1] **Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. 2006.** EORTC-Richtlinien zur Anwendung des Granulozyten-koloniestimulierenden Faktors zur Reduktion der Inzidenz von Chemotherapie-induzierten febrilen Neutropenien bei erwachsenen Patienten mit Lymphomen und soliden Tumoren. *Eur J Cancer* 42:2433-2453; doi:10.1016/j.ejca.2006.05.002.
 [2] **Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006.** 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24:3187-3205.
 [3] **White N, Maxwell C, Michelson J, Bedell C. 2005.** Protocols for managing chemotherapy-induced neutropenia in clinical oncology practices. *Cancer Nurs* 28:62-69.

Quelle: Vortrag von PD Dr. med. M. Reiser beim 9. Münchener Fachpresse-Workshop „Supportivtherapie in der Onkologie – Unverzichtbarer Bestandteil der modernen Tumorthherapie“, am 4. Juli 2007 in München.

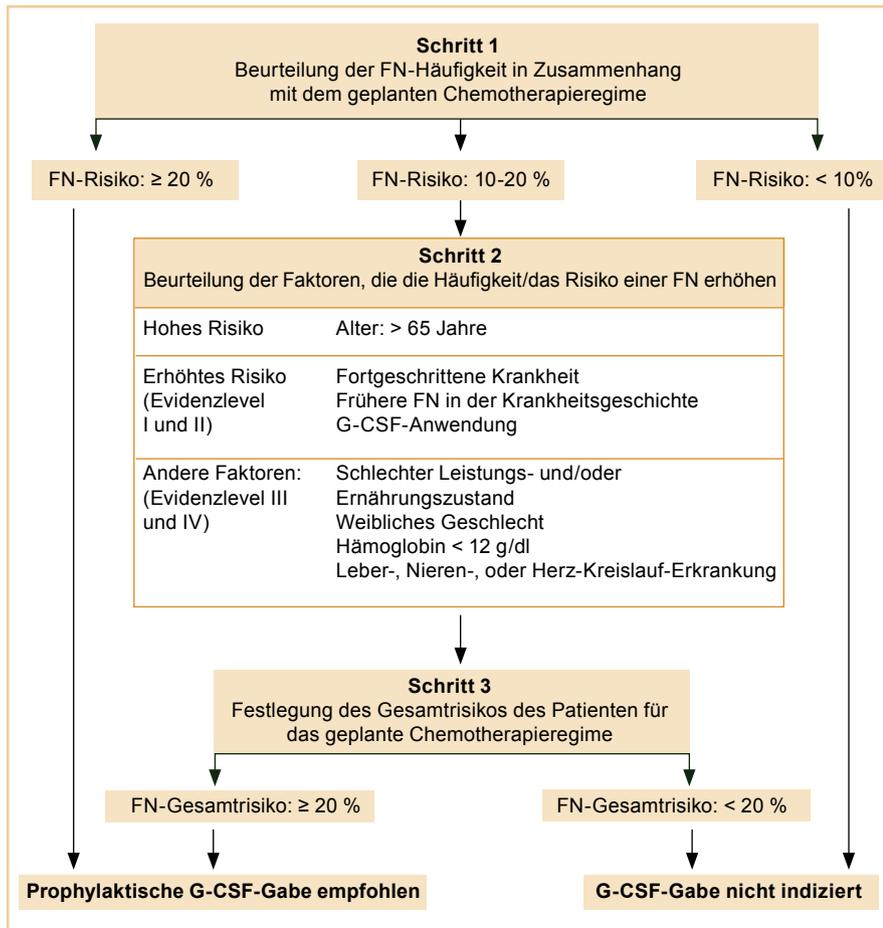


Abb.: Algorithmus zur Beurteilung des Risikos für eine febrile Neutropenie von Patienten, um eine Entscheidung hinsichtlich einer prophylaktischen Gabe von G-CSF treffen zu können. FN = febrile Neutropenie (nach Aapro MS, et al. 2006).

kofaktoren abhängig. Diese sollten bei der Einschätzung des Gesamtrisikos berücksichtigt werden. Insbesondere bei Patienten ab 65 Jahren ist ein erhöhtes Risiko für febrile Neutropenien einzukalkulieren. Weiterhin gehören ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, früher aufgetretene Episoden einer febrilen Neutropenie, die fehlende Anwendung von G-CSF und eine fehlende Antibiotikaprophylaxe mit einem hohen Evidenzlevel zu den Faktoren, mit denen eine Risikoerhöhung verbunden ist.

In den von der EORTC veröffentlichten Richtlinien wird die Primärprophylaxe mit G-CSF ab dem ersten Zyklus einer Chemotherapie empfohlen, wenn die zu erwartende Rate an febrilen Neutropenien 20 % übersteigt [1]. Liegt das Risiko bei einer Chemotherapie zwischen 10 % und

20 %, sollten patientenbezogene Risikofaktoren mit berücksichtigt werden (Abb.). Bei einem Risiko für eine febrile Neutropenie unter 10 % ist eine Primärprophylaxe mit G-CSF nicht indiziert.

Zu Beginn jedes nachfolgenden Behandlungszyklus sollte das Risiko für eine febrile Neutropenie und damit die Indikation zur G-CSF-Prophylaxe neu bewertet werden.

Eine weitere Empfehlung zum notwendigen Einsatz von G-CSF bezieht sich auf Fälle in denen von dosisdichten oder dosisintensiven Chemotherapiestrategien ein Überlebensvorteil zu erwarten ist. Ferner ist die primäre G-CSF-Prophylaxe indiziert, wenn sich durch Reduzieren der chemotherapeutischen Intensität oder Dosisdichte bekanntermaßen die Prognose verschlechtern würde.

Kurzer Weg vom Neuland zu vertrautem Boden

Roboter-assistierte radikale Prostatektomie – Erfahrungen nach 18 Monaten

Die Roboter-assistierte radikale Prostatektomie ist in den USA mit ca. 45 000 Eingriffen - entsprechend ca. 65 Prozent aller Radikaleingriffe an der Prostata - bereits das Standardverfahren zur operativen Behandlung des Prostatakarzinoms. Seit März 2006 steht diese Technologie auch am St. Antonius-Hospital in Gronau (NRW) zur Verfügung und hat binnen kurzer Zeit die operative Vorgehensweise an der Abteilung für Urologie und Kinderurologie verändert. Auch wenn die Anzahl der Eingriffe und der Beobachtungszeitraum noch keine abschließende Beurteilung ermöglicht, lässt sich anhand der aktuell auswertbaren Ergebnisse erkennen, dass die Patienten in aller Regel von einer Roboter-assistierten Operation profitieren.

Am Prostatazentrum Nordwest wurden in den letzten eineinhalb Jahren mehr als 200 radikale Prostatektomien durchgeführt. Gegenwärtig liegt unsere Frequenz bei

ca. 25 Eingriffen pro Monat. Darüber hinaus führen wir auch Zystektomien, Nierenbeckenplastiken und andere Eingriffe an Niere und Harnleiter Roboter-assistiert durch.

Die Roboter-assistierte Technik als Telemanipulationsverfahren kombiniert die Vorteile der offenen Chirurgie mit denen der Laparoskopie. Der Operateur nimmt den Eingriff von einer Bedienkonsole aus vor. Durch zwei optische Kanäle der Kamera entsteht in der Konsole ein dreidimensionales Bild mit zehn- bis 20-facher Vergrößerung. Der Operateur kann von der Konsole die Kamera und die Instrumente bedienen. Neben dem gegenüber der Standardlaparoskopie wesentlichen Vorteil der dreidimensionalen Bildgebung können die Instrumente in jede Richtung abgewinkelt werden („hand-wristed Instruments“) (Abb. 1a + b). Zusätzlich können die Fingerbewegungen des Operateurs skaliert auf die Instrumente übertragen werden. Hierdurch und durch Reduktion des natürlichen Tremors wird ein sehr exaktes Arbeiten ermöglicht.

Die Ergebnisse der ersten 150 Roboter-assistierten radikalen Prostatektomien (RARP) von März 2006 bis Juli 2007 haben wir statistisch aufgearbeitet (Tabelle). Alter, Prostata-spezifisches Antigen (PSA)- und

Gleasonverteilung sowie Häufigkeit der Tumorstadien ist mit den aus der Literatur bekannten anderen Serien vergleichbar. Erfreulich ist die niedrige Rate von positiven Absetzungs-rändern (6,6 Prozent) bei den T2-Karzinomen. Auch T3-Tumore konnten noch in fast 70 Prozent resektatbegrenzt operiert werden.

Die Schnitt-Naht-Zeit betrug während der ersten 50 mit dem neuen Verfahren durchgeführten Operationen durchschnittlich 219 Minuten und reduzierte sich auf 161 Minuten bei den letzten 50 Eingriffen (Operateur 1). Der Blutverlust betrug durchschnittlich 290 ml und weist ebenfalls eine abnehmende Tendenz auf.

Folgende Komplikationen traten auf: Konversionen 2,7 Prozent (dreimal während der ersten 20 Eingriffe, einmal wegen Gerätedefekt), Revision 0,7 Prozent (Nachblutung), Darmverletzung 2 Prozent (einmal Rektum, zweimal Kolon, jeweils intraoperativ bemerkt und übernäht), zwei Porthämatome (1,3 Prozent), eine subkutane Portinfektion, eine Blasenteiltamponade, eine Anastomosenstriktur und ein intra-/perioperativer Apoplex (ohne Residuen; jeweils 0,7 Prozent).

Drei Patienten (2 Prozent) erhielten Fremdblut. Die Zystogrammkontrolle der Anastomose war nach fünf bis acht Tagen in 91,7 Prozent ohne

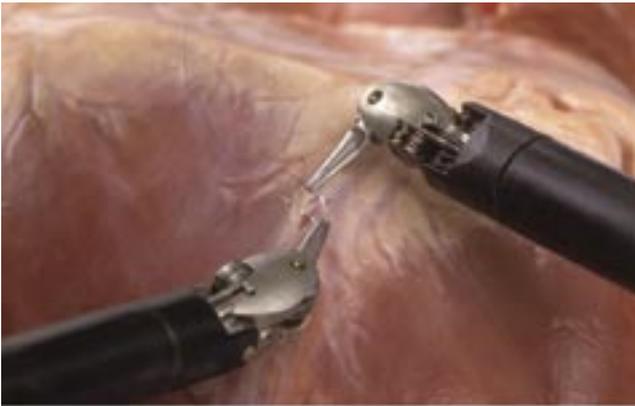


Abb. 1a + b: Bedienung der abwinkelbaren Instrumente über die Bedienelemente.

Tabelle:
 Roboter-assistierte radikale Prostatektomien – eigene Ergebnisse
 Patientencharakteristika und onkologische Ergebnisse von 150 Eingriffen
 März '06 – Juli '07

n	150	100 %
Alter (Jahre)	62,7	
PSA	10,8	
pT2	121	80,7 %
pT3	26	17,3 %
pT4	3	2 %
R1 gesamt	19	12,7 %
R1 bei T2	8	6,6 %
R1 bei T3	8	30,8 %
Gleason < 7	84	56 %
Gleason 7	57	38 %
Gleason > 7	7	4,7 %
Regression (nach LHRH/Radiatio)	2	1,3 %

Quelle: Urologie Gronau

des Nerverhaltes) bleibt hier die weitere Verlaufsbeobachtung abzuwarten. Insbesondere der Vergleich von IIEF-5-Score prä- zu postoperativ wird unseres Erachtens wertvolle Informationen liefern. Ergebnisse hierzu werden voraussichtlich im Laufe des nächsten Jahres vorliegen.

Die Roboter-assistierte radikale Prostatektomie hat in unserer Klinik die offene Operation in kurzer Zeit als bevorzugtes Verfahren abgelöst. Unsere Daten stützen die Literaturangaben bezüglich der mindestens gleichwertigen onkologischen Ergebnisse im Vergleich zur retropubischen Prostatektomie. Der Blutverlust ist geringer und die Patienten sind schneller wieder mobil und kehren zur normalen Aktivität zurück. Die frühfunktionellen Ergebnisse im Hinblick auf die Kontinenz sind sehr gut und die ersten Resultate bezüglich des Erhalts der Potenz viel versprechend.

„Durch die Roboterunterstützung kann ich meinen Patienten eine bessere Krebsoperation mit günstigeren klinischen Ergebnissen anbieten“, so das Fazit von Thomas Ahlering, Direktor der University of California Irvine Medical Center, einem der weltweit erfahrensten Roboterchirurgen.

Auch wir sind der Meinung, dass diese Technologie besonders bei Eingriffen mit rekonstruktivem Charakter, wie radikale Prostatektomie und Pyeloplastik, wesentliche Vorteile bietet. Die Roboter-assistierte Technik hat in kurzer Zeit unserer operative Vorgehensweise verändert und ist unverzichtbarer Bestandteil unseres Arbeitsalltags geworden. Sie beinhaltet unseres Erachtens ein hohes Entwicklungspotenzial und wird in den nächsten Jahren die operative Urologie verändern. ◀



Dr. med.
 Jörn H. Witt
 (Gronau)

Paravasatnachweis mit einer konsekutiven Katheterentfernung nach durchschnittlich 7,1 Tagen. Die Hospitalisation beträgt bei uns im Durchschnitt 8,2 Tage.

Positiv sind aus unserer Sicht die Ergebnisse bezüglich der Frühkontinenz (Abb. 2). Die Mehrzahl unserer Patienten (54 Prozent) benötigt unmittelbar nach Katheterentfernung keine Vorlagen. Mit 94 Prozent der Patienten, die direkt nach DK-Entfernung eine gute Kontinenz aufweisen (0 bis 1 Pad), sind diese Ergebnisse denen der eigenen historischen

Vergleichsgruppe der retropubischen Prostatektomie überlegen.

Auch die Ergebnisse bezüglich der Potenz nach radikaler Prostatektomie bei Erhalt der neurovaskulären Strukturen sind nach ersten Auswertungen im Sechs-Monats-Follow-up viel versprechend (Geschlechtsverkehr mit oder ohne PDE5-Hemmer in 75 Prozent der Fälle bei beidseitigen Nerverhalt, n = 12).

Aufgrund der kleinen Fallzahl und der zahlreichen Einflussgrößen (präoperativer Erektionsstatus, Alter, Vorerkrankungen, Möglichkeit

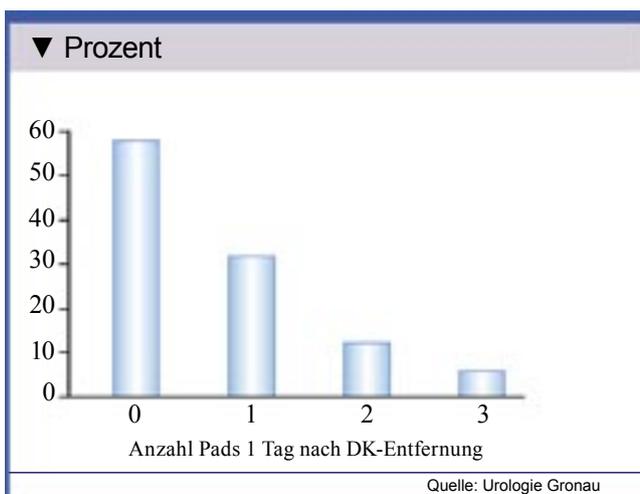


Abb. 2: Frühkontinenz am ersten Tag.

Autor: Dr. med. Jörn H. Witt, Chefarzt der Abteilung für Urologie und Kinderurologie, Prostatazentrum Nordwest, Möllenberg 22, 48599 Gronau, Tel.: (025 62) 915 21 00, www.pznw.de, E-Mail: witt@st-antonus-gronau.de

Genetische Disposition für Anomalien der männlichen Genitalien durch spezifischen Haplotyp des Estrogenrezeptors- α

Endokrin (estrogen) wirkende Stoffe (endocrine disruptors), die durch Menschenhand in die Umwelt gelangt sind, stehen seit längerem im Verdacht, die ontogenetische Entwicklung der männlichen Genitalien zu beeinträchtigen. Insbesondere in der Tierwelt wurden Anomalien des männlichen Genitale beobachtet, die auf Xenoestrogene zurückgeführt werden. Aber auch bei Männern sollen Störungen der Genitalentwicklung wie Kryptorchismus, Hypospadie und Mikropenis zunehmend häufiger vorkommen. In der kritischen Phase der geschlechtlichen Entwicklung können Estrogene über den Estrogenrezeptor- α (ER α) störend wirken. In diesem Zusammenhang wurden Haplotypanalysen des ER α -Gens durchgeführt, um eine eventuelle genetische Disposition für eine gestörte Genitalentwicklung durch endokrin wirkende Stoffe zu erforschen (Yoshida R, et al., 2005; Watanabe M, et al., 2007):

An der japanischen Fallkontrollstudie waren 63 Jungen mit Kryptorchismus im Alter von 1 bis 13 Jahren, 70 Jungen mit Mikropenis im Alter von 0 bis 13 Jahren, 43 Patienten mit Hypospadie im Alter von 0 bis 27 Jahren und 80 Patienten im Alter von 32 bis 52 Jahren mit defekter Spermatogenese beteiligt. Als Kontrollen dienten 82 Jungen mit normalem äußeren Genitale (4-16 Jahre) sowie 53 nachgewiesenermaßen fertile Männer (24-50 Jahre).

Nach der Typisierung von 15 Einzelnukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphisms; SNP) im Gen des ER α wurden Haplotypanalysen durchgeführt.

Homozygotität des Haplotyps ‚AGATA‘ prädestiniert für die Entwicklung von Kryptorchismus und Hypospadie

Im ER α -Gen wurde ein Haplotyp-Block identifiziert, der die SNP 10 bis SNP 14 beinhaltet (SNP 10 G/A; SNP 11 A/G; SNP 12 G/A; SNP 13 C/T; SNP 14 C/A). In der Bevölkerung sind nur die Haplotypen ‚GAGCC‘, ‚AGATA‘, ‚GGGTA‘, und ‚AGATA‘ vertreten. Bei den Männern mit Kryptorchismus war der Haplotyp ‚AGATA‘ mit 34,0 % signifikant häufiger vertreten als bei den Kontrollprobanden mit 21,3 %. Zehn der krypt-

orchiden Knaben waren homozygot für den Haplotyp ‚AGATA‘, während es bei den Kontrollen keiner war.

Homozygoten für den Haplotyp ‚AGATA‘ waren auch unter den Patienten mit Hypospadie signifikant häufiger als unter den Kontrollen ($p = 0,0000033$).

Weniger deutlich aber immer noch signifikant war der Zusammenhang zwischen dem Haplotyp ‚AGATA‘ und Mikropenis ($p = 0,034$).

Bei den Patienten mit einem Spermatogenesedefekt bestand bezüglich der Verteilung der Haplotypen im ER α kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen.

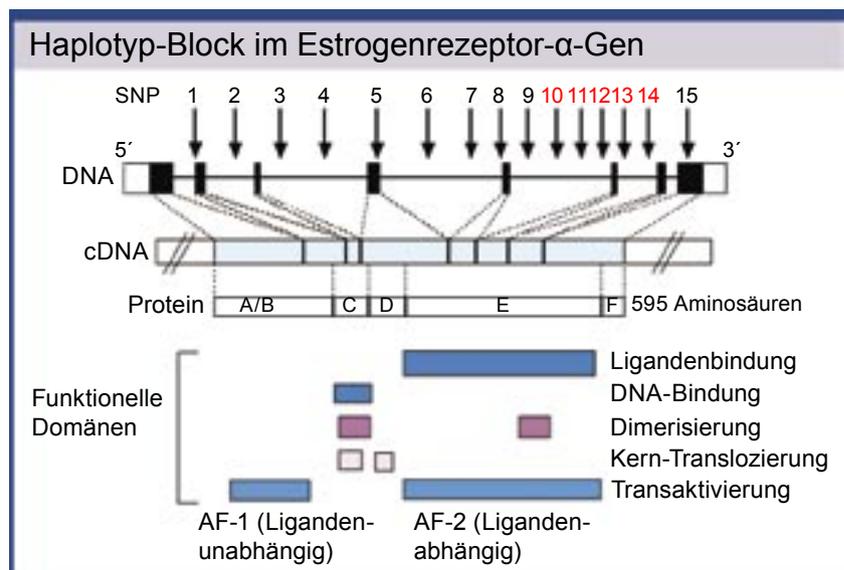
Für den Haplotyp ‚AGATA‘ war das Allel A von SNP 12 spezifisch. Das heißt, es würde zukünftig ausreichen SNP 12 zu analysieren, um bei Vorliegen des Allels A sicher auf den Haplotyp ‚AGATA‘ schließen zu können.

FAZIT: Bei Homozygotität eines spezifischen Haplotyps in Estrogenrezeptor- α -Gen besteht offenbar die erhöhte Disposition zur Entwicklung durch endokrin wirkende Stoffe verursachter Genitalanomalien.

→ Es kann spekuliert werden, dass der ER α mit dem Haplotyp ‚AGATA‘ stärkere Estrogensignale generiert als ER α mit anderen Haplotypen, und so die Entwicklung von Hypospadie, Mikropenis und Kryptorchismus begünstigt.

Dass bestimmte Estrogene nicht nur im Tierversuch sondern auch beim Menschen zur Entwicklung von Kryptorchismus und Hypospadie führen können, ist aus der Zeit bekannt, als bei Schwangeren noch Diäthylstilbestrol eingesetzt worden ist. Hormonelle Störungen wie unzureichende Androgeneffekte der kritischen Phase der sexuellen Entwicklung haben gewöhnlich strukturelle Anomalien wie Hypospadie zur Folge. In der späteren Fetalzeit führen solche Störungen eher zu Mikropenis und/oder Kryptorchismus.

Spermatogenesedefekte können ebenfalls durch estrogene Stoffe aus der Um-



welt hervorgerufen werden. Doch anders als bei Genitalanomalien, die während der Fetalzeit entstehen, entwickeln sich Spermatogenesedefekte im späteren Leben, so dass bei ihrer Entstehung verschiedene andere genetische und Umweltfaktoren beteiligt sein können. *jfs* ◀

Yoshida R, Fukami M, Sasagawa I, et al. 2005. Association of cryptorchidism with a specific haplotype of the estrogen receptor α gene: implication for the susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4716-4721.

Watanabe M, Yoshida R, Ueoka K, et al. 2007. Haplotype analysis of the estrogen receptor 1 gene in male genital and reproductive abnormalities. *Hum Reprod* 22:1279-1284.

Haplotyp-Blöcke und Kopplungsungleichgewicht

Einzelne Allele von Genen, die eng beieinander liegen, können voneinander abhängig auftreten. Das heißt, diese Allele werden praktisch immer ‚en bloc‘ vererbt. Somit finden im Rahmen der Meiose innerhalb solcher Blöcke allenfalls äußerst selten Rekombinationsprozesse statt. Sofern Sequenzvarianten mehr als nach dem Zufallsprinzip zu erwarten häufig zusammen auftreten, befinden sie sich in einem Kopplungsungleichgewicht, d.h. sie werden voneinander abhängig vererbt. Rekombination findet in den Gen-Abschnitten zwischen den Blöcken statt.

Die Abhängigkeit der Allele verschiedener Polymorphismen in einem Block mit Kopplungsungleichgewicht bedingt, dass die Zahl der in einer Population vorkommenden Allelenkombinationen stark eingeschränkt ist. Man bezeichnet diese Allelenkombinationen als Haplotypen.

Durch die Entdeckung der Haplotyp-Blockstruktur im menschlichen Genom ließ sich die Suche nach Krankheitsassoziierten Gen-Varianten erheblich vereinfachen. Meist kommen in einer Population in einem Block zwei bis drei häufige Haplotypen vor. ◀

Isoflavone beeinflussen die Expression des Androgenrezeptors in der Prostata

Wie wirkt sich reichlicher Verzehr isoflavonhaltiger Lebensmittel bei Männern auf die Hormonspiegel im zirkulierenden Blut aus? Dieser Frage wurde im Hinblick auf das Prostatakarzinomrisiko nachgegangen – überwiegend mit negativem Ergebnis. Allerdings ist die Hormonwirkung auch von der Menge der intrazellulären Hormonrezeptoren für die jeweiligen Hormone abhängig. Dieser Aspekt stand im Mittelpunkt einer Studie, in der die Expression des Androgenrezeptors (AR) und des Estrogenrezeptors- β (ER β) sowie eine Reihe von Hormonen im Serum bei Männern mit einem hohen Prostatakarzinomrisiko unter Anwendung eines isoflavonreichen Sojaproteinisolats untersucht wurden (Hamilton-Reeves JM, et al., 2007):

Für die Studie wurden 58 Männer (50-85 Jahre) rekrutiert, die ein hohes Risiko hatten, ein Prostatakarzinom zu entwickeln (n = 53), oder bereits daran erkrankt waren (n = 5; Gleason score < 6) und aktiv überwacht wurden. Hochrisikopatienten hatten eine hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) (n = 50) und/oder kleine atypische azinäre Proliferationen (n = 14).

Die Teilnehmer erhielten sechs Monate lang zweimal täglich als Nahrungssupplement jeweils eine von drei Proteinisolaten:

- Sojaproteinisolat mit 107 mg/d Isoflavone (SPI⁺; n = 20),
- Sojaproteinisolat mit < 6 mg/d Isoflavone (SPI⁻; n = 20) oder
- Milchproteinisolat gänzlich ohne Isoflavone (MPI; n = 18).

Alle Männer unterzogen sich zu Beginn und am Ende der Studie einer Prostatabiopsie. Im Gewebe erfolgte die Quantifizierung der AR und ER β immunhistochemisch. Zudem wurden Gesamt- und freies Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteronsulfat, Estradiol, Estron und das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) bestimmt.

Isoflavonreiches Sojaproteinisolat supprimiert die Expression des AR in der Prostata und ist ohne Einfluss auf die ER β -Expression

Nach sechsmonatiger Konsumierung des jeweiligen Proteinisolats war bei den Männern, die SPI⁺ erhalten hatten, die

Expression des AR gegenüber den Männern, die MPI erhalten hatten, signifikant reduziert. In der SPI⁻-Gruppe erreichte die Suppression des AR keine statistische Signifikanz (p = 0,09). In der MPI-Gruppe wurde ein signifikanter Anstieg der AR-Expression registriert.

In der SPI⁺-Gruppe veränderten sich die Hormonspiegel im Serum nicht. Ein signifikanter Abfall des SHBG wurde mit allen drei Proteinisolaten registriert. Bei den SPI⁻-Konsumenten erhöhten sich Estradiol und Androstendion signifikant.

FAZIT: Bei Männern, die über sechs Monate ein isoflavonreiches Sojaproteinisolat zu sich genommen hatten, wurde eine signifikant geringere Expression des Androgenrezeptors im Prostatagewebe ermittelt als bei Männern, die ein isoflavonfreies Milchproteinisolat erhalten hatten.

→ Die Autoren glauben, dass sich ihre Ergebnisse im Sinne einer präventiven Wirkung von isoflavonhaltigen Proteinisolaten in Bezug auf Entwicklung bzw. Progression von Prostatakarzinomen interpretieren lassen. *jfs* ◀

Hamilton-Reeves JM, Rebello SA, Thomas W, et al. 2007. Isoflavone-rich soy protein isolate suppresses androgen receptor expression without altering estrogen receptor- β expression or serum hormonal profiles in men at high risk of prostate cancer. *J Nutr* 137:1769-1775.

Sexualstörungen infolge endourologischer Eingriffe?

In der Ätiologie gestörter Sexualfunktionen spielen zahlreiche Faktoren wie Alter, Lebensführung, chronische Krankheiten, Medikamenteneinnahme, neuronale und hormonelle Störungen eine Rolle. Ob auch endourologische Eingriffe im oberen Harntrakt postoperative Sexualstörungen verursachen, wurde aktuell untersucht (Sofer M, et al., 2007):

Die Untersuchung wurde mit den Daten von 50 sexuell aktiven Männern (45 ± 13 Jahre) durchgeführt, die sich einem endourologischen Eingriff unterzogen. Die Behandlungen umfassten Uteroskopen ($n = 25$), retrograde intrarenale Eingriffe ($n = 9$) und perkutane Nephrolithotomien ($n = 16$). Doppel-J-Stents wurden postoperativ bei 33 Patienten eingelegt. Die Bewertung der Sexualfunktionen erfolgte anhand des International Index of Erectile Function (IIEF), dessen Fragen die Patienten am Tag vor dem Eingriff sowie zwei Wochen und bis zu drei Monate nach der Operation beantworteten.

Volle Wiederherstellung der Sexualfunktionen binnen drei Monaten

Zwei Wochen nach der Operation wurde gegenüber dem Ausgangsbefund überwiegend eine signifikante Verschlechterung der erektilen Funktion ($p = 0,007$), der Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr ($p < 0,001$), der Orgasmusfunktion ($p = 0,001$), dem sexuellen Verlangen ($p < 0,001$) und der allgemeinen Zufriedenheit mit dem Sexualleben ($p = 0,002$) registriert. Es bestand kein Zusammenhang mit der Art des Eingriffs, dem Alter des Patienten, den Rauchgewohnhei-

ten, chronischen Krankheiten, präoperativ eingesetzten Stents sowie der Erfahrung des Operateurs. Die volle Wiederherstellung der Sexualfunktionen wurde bei den meisten Patienten innerhalb von drei Monaten erreicht.

Bei Patienten, die postoperativ einen Stent erhalten hatten, verschlechterten sich die Sexualfunktionen tendenziell stärker als bei den Patienten ohne Stent.

FAZIT: Endourologische Eingriffe können vorübergehend Sexualstörungen bewirken, die sich in aller Regel aber innerhalb von drei Monaten vollständig zurückbilden.

→ Diese Ergebnisse können dazu beitragen, Patienten vor dem Eingriff besser aufzuklären, und helfen, etwaige Besorgnisse bezüglich der Sexualfunktionen zu zerstreuen. *jfs* ◀

Sofer M, Yehiely R, Greenstein A, et al. 2007. Do endourological procedures cause sexual dysfunction? AUA abstract #1272.

Depressionen und Erektionsprobleme: Die Frage nach Henne oder Ei

Sowohl Erektionsstörungen als auch depressive Verstimmungen vermindern die Lebensqualität. Das eine Problem kann das andere nach sich ziehen. Wie stark diese Wechselbeziehung ist, haben finnische Forscher in einer bevölkerungsbasierten, prospektiven Untersuchung ermittelt (Shiri R, et al., 2007):

Depressive Verstimmung und Erektionsprobleme sind relativ verbreitet und kommen oft gemeinsam vor. Aus Querschnittstudien lässt sich aber nicht bestimmen, welche Störung zuerst aufgetreten ist. In prospektiven Untersuchungen bei Diabetikern ging den Erektionsproblemen oft eine depressive Verstimmung voraus.

In der Studie haben 1 683 Männer der Geburtsjahrgänge 1924, 1934 und 1944 auswertbare Fragebögen beantwortet. Die „Grunderhebung“ erfolgte 1994, fünf Jahre später schloss sich die zweite „Runde“ an. In der repräsentativen Erhebung wurden Sozialstatus, Krankheiten, Medikamenteneinnahme, Lebensstil und Erektionsprobleme abgefragt.

Bidirektionale Beziehung von Erektionsstörungen und depressiven Verstimmungen

Bei 50- bis 70-jährigen Finnen sind depressive Verstimmungen mit 11 % und Erektionsprobleme mit 25 % relativ häufig. Depressive Männer geben häufiger als nicht depressive Männer erektile Störungen an (42 % vs. 23 %) und Männer mit Erektionsproblemen haben häufiger Depressionen als Männer ohne Erektionsstörungen.

Die Inzidenz der sich während des Follow-up neu eingestellten Erektionsstörungen war mit 59 pro 1 000 Männerjahre bei depressiven Männern deutlich höher als bei nicht depressiven Männern (37 pro 1 000 Männerjahre). Depressive Patien-

ten unter medikamentöser Behandlung geben stärkere Symptome an als unbehandelte. Sie wiesen ein 4,5-fach höheres Risiko für die Entwicklung von Erektionsproblemen auf. Doch auch Männer, die nicht an depressiver Verstimmung litten, aber Psychopharmaka einnehmen, liefen ein 2-fach erhöhtes Risiko. Bestand dagegen nur eine milde Depression, die nicht medikamentös behandelt wurde, war das Risiko für Erektionsstörungen nicht erhöht.

Männer entwickelten auch eher Depressionen, wenn sie zu Beginn der Studie an Erektionsproblemen litten (20 versus 11 pro 1 000 Männerjahre).

Fazit: Depressive Verstimmungen sowie auch die Einnahme von Antidepressiva können Erektionsprobleme verursachen und umgekehrt ziehen Erektionsstörungen oft depressive Verstimmungen nach sich. *Le* ◀

Shiri R, Koskimäki J, Tammela TLJ, et al. 2007. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction. *J Urol* 177: 669-673.

Erektionsprobleme als Chance zur Kardioprävention

Wie vielversprechend ist es, bei Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) nach Störungen im Lipidstoffwechsel zu fahnden? Diese Frage haben sich Urologen in Leeds gestellt und prospektiv die Probe auf's Exempel gemacht. Sie fanden eine hohe Prävalenz von nicht diagnostizierten Hypercholesterin- und Hypertriglyzeridämien (Smith N, et al., 2007):

Die Ursachen für erektile Dysfunktion sind multifaktoriell. Neben dem Alter bestehen Zusammenhänge mit koronaren Herzkrankheiten, Diabetes mellitus, Hypertonie, Rauchen, BPH-bedingten Miktionsproblemen, psychiatrischen Erkrankungen und Hypercholesterinämie.

In einer Spezialsprechstunde für Erektionsstörungen wurden 199 aufeinanderfolgende, ratsuchende Männer auf potenzielle Risikofaktoren im Lipidstoffwechsel untersucht. Dazu wurden in Nüchternblutproben sowohl das Gesamt-Cholesterin als auch die Triglyzeride bestimmt. Bei erhöhten Werten wurde überprüft, ob eine Korrelation zum Alter und/oder

dem Schweregrad der Erektionsstörung besteht, um diejenigen Patienten herauszufinden, die von einer Intervention am meisten profitieren würden.

Hohe Prävalenz neu diagnostizierter Hypercholesterinämien bei ED-Patienten

Bei vier von zehn Patienten wurde aufgrund von Nüchtern-Cholesterinwerten über 5,0 mmol/l erstmals die Diagnose Hypercholesterinämie gestellt. Zudem lag bei 29 % der Männer eine Hypertriglyzeridämie mit Spiegeln von > 2mmol/l vor. Die Stoffwechselstörung korreliert nicht mit

dem Alter der Patienten oder der Ausprägung der erektilen Dysfunktion.

Fazit: Bei Männern, die sich aufgrund von Erektionsproblemen in Behandlung begeben, lässt sich vielfach eine noch undiagnostizierte Hyperlipidämie nachweisen.

→ Andrologen und Urologen haben mit der ED-Diagnose oftmals den ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Störung des Fettstoffwechsels. Sie sollten das als Chance begreifen, etwas für die Kardioprävention ihrer Patienten tun zu können. Männer mit ED sind über mögliche Zusammenhänge ihrer Erektionsprobleme mit kardiovaskulären Risikofaktoren aufzuklären. Es besteht die Möglichkeit eines Screenings auf solche Risikofaktoren. Gegebenenfalls ist eine fachgerechte Therapie zu veranlassen. *Le* ◀

Smith NJ, Sak SC, Baldo O, Eardley I. 2007. The prevalence of newly diagnosed hyperlipidaemia in men with erectile dysfunction. *BJU* 100:357-361.

Knochenverluste bei Diabetikern unter der Behandlung mit Thiazolidindionen

Befunde, wonach die Behandlung von Typ-2-Diabetikern/-innen mit Thiazolidindionen zu Knochenverlusten führen könne, gaben Anlass zu einem Vergleich der Verlustrate an Knochenmineraldichte bei Diabetikern unter einer Behandlung mit Rosiglitazon und Diabetikern, die nicht mit einem Thiazolidindion behandelt werden (Yaturu S, et al., 2007):

In Fallkontrollstudien wurde bei Diabetikern ein zweifach höheres Frakturrisiko als bei Nicht-Diabetikern registriert. Als Risikofaktoren für Frakturen wurden insbesondere die Anzahl der Stürze, die Dauer des Diabetes, Insulinpflicht, Gebrechlichkeit und schlechtes Sehvermögen identifiziert.

Die Analysen basierten auf die Daten der Knochenmineraldichten von 32 Männern mit einem Diabetes mellitus Typ 2, die mit Rosiglitazon behandelt wurden (Studiengruppe) und von 128 Typ-2-Diabetikern, deren Therapie kein Thiazolidindion beinhaltet (Kontrollgruppe).

Die Knochenmineraldichten wurden mittels dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) an den Lendenwirbeln und dem proximalen Femur bestimmt. Deren auf ein Jahr bezogene prozentuale Veränderungen wurden aus Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten errechnet.

Deutlich erhöhter Mineralverlust im proximalen Femur unter der Behandlung mit Rosiglitazon

Die Ausgangsdaten der Knochenmineraldichten waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die jährliche

prozentuale Abnahme der Knochenmineraldichte in der gesamten Hüfte betrug für die Studiengruppe $-1,19 \pm 1,8$ % und in der Kontrollgruppe $-0,137 \pm 1,9$ %. Für den Femurhals betragen die entsprechenden Verluste $-1,22 \pm 1,3$ % bzw. $-0,20 \pm 1,25$ %. An den Lendenwirbeln wurde in beiden Gruppen eine Zunahme der Knochenmineraldichte registriert.

FAZIT: Bei Diabetikern waren Knochenverluste unter einer Behandlung mit Rosiglitazon signifikant größer als bei Diabetikern, die nicht mit Rosiglitazon behandelt wurden.

→ Als möglicher Mechanismus für eine Wirkung von Thiazolidindionen am Knochen wird die Aktivierung des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors $\gamma 2$ (PPAR $\gamma 2$) diskutiert. Hierüber wird die Adipogenese stimuliert und die Osteoblastogenese inhibiert. *jfs* ◀

Yaturu S, Bryant B, Jain SK. 2007. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 30:1574-1576.

Haben Varikozelenträger vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren und/oder Varikose?

Männer, bei denen sich eine Varikozele entwickelt, sind nicht selten größer und schwerer als gleichaltrige Kontrollen mit vergleichbarem BMI. Vor kurzem wurde die Koexistenz von Pathologien im venösen und arteriellen System beschrieben. Türkische Urologen haben deshalb Varikozelenträger und Kontrollen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Beinvenenvarikose untersucht (Kilic S, et al., 2007):

In die Fall-Kontrollstudie gingen 52 Varikozelenträger im Alter von weniger als 50 Jahren ein. Die Kontrollgruppe bildeten 100 Urologie-Patienten ohne Varikozele im Alter zwischen 14 und 50 Jahren.

Eine periphere Varikose musste von zwei Klinikern diagnostiziert werden. Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen oder interventionell behandelten kardialen Problemen wurden ebenso ausgeschlossen wie Männer mit Thrombosen.

Erhöhte Prävalenz von Varikose bei Varikozelenträgern

Bei über der Hälfte der Varikozelenträger (58 %) wurden variköse Veränderungen im Stadium 2 diagnostiziert. Ein Viertel wies nur eine leicht ausgeprägte, ein Sechstel eine schwerwiegende Form auf.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Kontrollen konnte weder bei Hypertonie, Diabetes mellitus, Hy-

perlipidämie, familiärer KHK, BMI, Alter noch Körpergröße ermittelt werden. Die Varikozelenträger brachten allerdings signifikant mehr Gewicht auf die Waage als die Kontrollen und wiesen zudem einen höheren Prozentsatz Beinvenenvarikosen auf. In der Regressionsanalyse war die periphere Varikosis positiv und unabhängig mit einer Varikozele assoziiert.

FAZIT: Varikozelenträger haben kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aber vermehrt Varikosen.

→ Der Zusammenhang zwischen Varikozele und Varikose legt einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus nahe. Vorausgegangene Untersuchungen hatten uneinheitliche Ergebnisse geliefert: Zwei Studien wiesen eine niedrige Inzidenz von Koronarerkrankungen aus, vier eine höhere. *Le* ◀

Kilic S, Aksoy Y, Sincer I, et al. 2007. Cardiovascular evaluation of young patients with varicocele. *Fertil Steril* 88:369-373.

Körperliche Aktivität und Mortalitätsrisiko – welche Rolle spielt die Genetik?

Wegen ihrer positiven Wirkung auf die Gesundheit – speziell die kardiovaskuläre – und die Lebenserwartung wird körperliche Bewegung allgemein empfohlen. Unklar ist, ob hierbei die genetische Veranlagung eine Rolle spielt. Daher wurde der Einfluss der Gene auf die Beziehung von körperlicher Aktivität und Sterblichkeit mit Daten des Schwedischen Zwillingsregisters neu untersucht (Carlsson S, et al., 2007):

Alle gleichgeschlechtlichen Zwillinge, die zwischen 1926 und 1958 geboren sind und 1970 in Schweden gelebt haben, erhielten per Post einen Fragebogen. Für die Untersuchung wurden 13 109 Zwillingspaare ausgewählt, die vollständig Auskunft über Fakten, die ihren Lebensstil betreffen geben konnten – insbesondere über ihre körperlichen Aktivitäten und ihre Rauchgewohnheiten. Ferner wurde registriert ob sie ein mono- oder dizygotisches Erbmuster haben. Insgesamt waren 5 240 Zwillinge in der Studie eineiig und 7 869 zweieiig. Ihre körperliche Aktivität wurde in die Kategorien wenig, mäßig und hoch eingeteilt.

Positiver Einfluss körperlicher Aktivität auf Mortalitätsrisiko beruht nicht auf genetischer Selektion

Im Untersuchungszeitraum, der 690 355 Menschenjahren entsprach, traten 1 800 Todesfälle auf. Bei 683 dieser Todesfälle waren Herz-Kreislauf-Krankheiten beteiligt.

Das relative Risiko der Gesamtsterblichkeit verringerte sich bei den Männern mit hoher körperlicher Aktivität gegenüber denjenigen mit geringer Aktivität um 36 %, bei Frauen um 25 %. Noch ausgeprägter verringerte sich das Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität. Bei körper-

lich sehr aktiven Männern nahm es um 45 % ab und bei Frauen um 66 %.

In der Subgruppe der eineiigen Zwillinge mit unterschiedlichen Bewegungsgewohnheiten war bei den jeweils aktiveren Zwillingen das Mortalitätsrisiko insgesamt um 20 %, das Risiko für einen kardiovaskulären Tod um 32 % geringer als bei den jeweils inaktiveren Zwillingen. Bei den zweieiigen Zwillingen war der Unterschied weniger stark ausgeprägt.

FAZIT: Die Ergebnisse der Zwillingsstudie bestätigen den positiven Einfluss körperlicher Aktivität auf das Mortalitätsrisiko, und schließen zugleich genetische Selektion als Grund für den Zusammenhang aus.

→ Die aktuellen Ergebnisse unterstreichen den gesundheitlichen Wert körperlicher Aktivität für jeden Mann und jede Frau. *Le* ◀

Carlsson S, Andersson T, Lichtenstein P, et al. 2007. Physical activity and mortality: is the association explained by genetic selection? *Am J Epidemiol* doi:10.1093/aje/kwm132.

Aktive Senioren: Wer stürzt wobei?

Körperliche Aktivität und Fitness liegen nicht nur bei den jüngeren Generationen voll im Trend. Ob sich hierdurch bei älteren Menschen das Sturzrisiko verändert und welche Aktivitäten besonders „sturzträchtig“ sind, haben US-Autoren aus der Osteoporotic Fractures in Men Study analysiert und teilweise überraschende Resultate ermittelt (Chan BKS, et al., 2007):

In der prospektiv angelegten Kohortenstudie werden knapp 6 000 Männer im Alter von mindestens 65 Jahren verfolgt und in regelmäßigen Abständen auch zu ihren Lebensgewohnheiten befragt sowie Fitnessstests unterzogen. Für die Auswertung wurden Angaben zu Stürzen zwischen den Jahren 2000 und 2005 aus 17 Fragebogenaktionen berücksichtigt. Das Ziel war es, Interaktionen zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und körperlicher Aktivität beim Sturzrisiko zu berücksichtigen.

Haushalt risikoreicher als Freizeitaktivitäten

Sieben von 100 Männern – sie waren im Mittel 74 Jahre alt – stürzen bereits einmal in den ersten vier Monaten. Im Verlauf des ersten Jahres war jeder Vierte einmal gestürzt und im Gesamtzeitraum von 4,5 Jahren waren es 60 %. Erstaunlicherweise gingen die aktivsten Männer sogar ein höheres Risiko ein als „Couch-potatoes“. Allerdings hatten die Männer mit starker Kraft in den Beinen

und hoher Griffstärke dann ein vermindertes Sturzrisiko, wenn sie körperlich weniger aktiv waren (Abb. 1).

Die Autoren haben auch eine Analyse unter Berücksichtigung der Freizeitaktivitäten vorgenommen. Überraschenderweise stieg das Sturzrisiko dabei nicht so stark an wie bei Aktivitäten im Haushalt (Abb. 2).

FAZIT: Ältere Männer, die sich körperlich aktiv betätigen, gehen ein erhöhtes Sturzrisiko ein, auch wenn sie sich ihre Beinkraft bewahrt haben. Dieses Risiko ist für alle Männer generell im Haushalt größer als bei Freizeitaktivitäten.

→ Stürze sind insbesondere für ältere Menschen höchst gefährlich. Sie sind die hauptsächliche Ursache von Verletzungen und Invalidität. Damit stellen Stürze in dieser Altersklasse auch ein großes gesellschaftliches und gesundheitspolitisches Problem dar.

Ein Drittel der zuhause lebenden über 75-Jährigen fällt einmal im Jahr. Neun von zehn Oberschenkelhalsfrakturen gehen auf Stürze zurück. Sie sind im Alter mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Deshalb schränken gerade ältere Menschen nach einem Sturz ihre Aktivität aus Angst oft ein. Weil aber physische Aktivität den Älteren hilft das zu vermeiden, wurden Übungsprogramme gestartet, um mobil zu bleiben, den Körper besser zu beherrschen und die Balance zu halten.

Fehlende Unterstützung – sei es aus finanziellen Gründen oder wegen fehlender familiärer oder nachbarschaftlicher Hilfe – ist wohl als ein Grund dafür anzusehen, dass ältere Menschen sich bei notwendigen Aufgaben in Haus und Garten höheren Risiken aussetzen. Körperlich „fitte“ Männer wiederum nehmen offensichtlich bewusst höhere Risiken in Kauf. Diese Gruppe müsste lernen, welche Aktivitäten mit einer höheren Sturzgefahr verbunden sind und wie sich dieses Risiko vermeiden lässt. *Le ◀*

Chan BKS, Marshall LM, Winters KM, et al. 2007: Incident fall risk and physical activity and physical performance among older men. *Am J Epidemiol* 165:696-703.

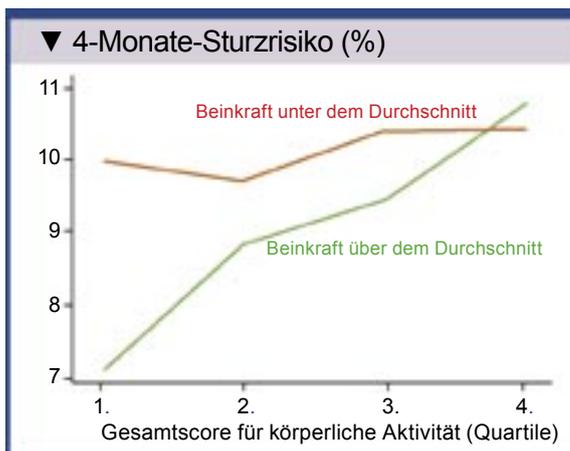


Abb. 1: Auf vier Monate bezogenes Sturzrisiko älterer Männer mit unterschiedlicher Beinkraft in Abhängigkeit von der körperlichen Aktivität (Physical Activity Scale for the Elderly) nach Quartilen (nach Chan BKS, et al. 2007).

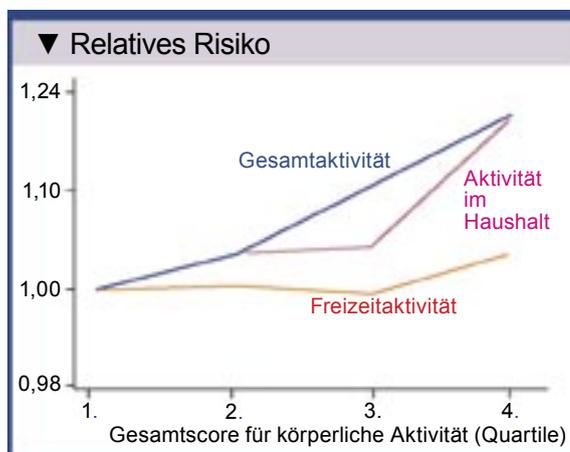


Abb. 2: Multivariate Analyse des Sturzrisikos älterer Männer bei unterschiedlichen Tätigkeiten in Abhängigkeit von der Intensität der körperlichen Aktivität (Physical Activity Scale for the Elderly) nach Quartilen (nach Chan BKS, et al. 2007).

Beeinflusst Rauchen den Serum-Testosteronspiegel?

Rauchen ist ein bekannter Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten (KHK). Auch ein niedriger Testosteronspiegel wurde in letzter Zeit mit einem erhöhten Risiko für KHK in Verbindung gebracht. Bei der Untersuchung dieses Zusammenhangs stellt das Rauchen einen wesentlichen Störfaktor dar, so dass die ungeklärte Beziehung zwischen Rauchen und dem Serum-Testosteronspiegel in einem großen Kollektiv von Rauchern, ehemaligen Rauchern und Männern, die nie geraucht haben, analysiert werden sollte (Svartberg J, Jorde R., 2007):

Von 3 427 Männern mit bekanntem Raucherstatus wurden Testosteron und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) bestimmt. Freies Testosteron wurde berechnet. Ferner wurde der Bauchumfang gemessen und der Body Mass Index (BMI) errechnet.

Rauchen ist unabhängiger Prädiktor für Gesamt- und freies Testosteron

Das Studienkollektiv bestand aus 969 Rauchern, 1 619 ehemaligen Rauchern und 839 Männern, die nie geraucht haben.

Raucher hatten einen um 15 % höheren Spiegel an Gesamttestosteron und einen um 13 % höheren Spiegel an freiem Testosteron als Männer, die nie geraucht haben. Ehemalige Raucher hatten in etwa die gleichen Testosteronspiegel wie Männer die nie geraucht haben (Tabelle).

Alter (negativ), Hüftumfang (negativ) und körperliche Aktivität (positiv) waren ebenfalls unabhängige Prädiktoren für Gesamt- und freies Testosteron.

Die Spiegel an Gesamt- und freiem Testosteron korrelierten positiv mit der Anzahl pro Tag gerauchter Zigaretten –

Tab.: Testosteronspiegel in Abhängigkeit vom Raucherstatus

	Raucher	ehemalige Raucher	nie geraucht
N	969	1 619	839
Gesamttestosteron (nmol/l)	15,5 (10,4)	13,5 (5,3)	13,8 (5,0)
Freies Testosteron (pmol/l)	285 (112)	248 (96)	269 (99)

auch nach Adjustierung für Alter und Bauchumfang.

FAZIT: Raucher hatten einen um 15 % höheren Spiegel an Gesamttestosteron und einen um 13 % höheren Spiegel an freiem Testosteron als Nichtraucher.

→ Es werden 16 Studien zitiert, von denen zwei mit insgesamt 57 Teilnehmern bei Rauchern einen erniedrigten Testosteronspiegel fanden. Je sieben Studien registrierten keine Beeinflussung oder einen erhöhten Testosteronspiegel mit jeweils insgesamt 2 459 bzw. 3 708 Teilnehmern.

Durch Rauchen könnte ein grenzwertiger Hypogonadismus maskiert werden.

Le ◀

Svartberg J, Jorde R. 2007. Endogenous testosterone levels and smoking in men. The fifth Tromsø study. *Int J Androl* 30:137-143.

Normale Testosteronspiegel – geringstes Risiko für Depressionen

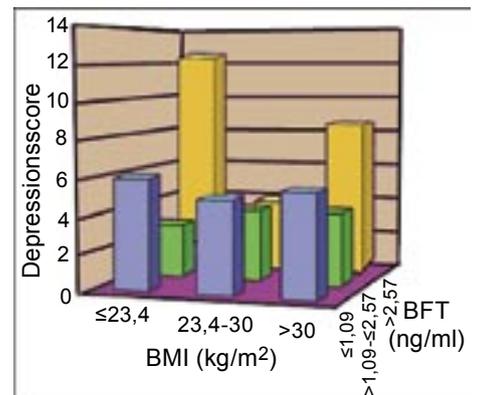
Bei Frauen ist das Zusammenspiel von Sexualhormonen und zentralem Nervensystem inzwischen gut belegt. Eine Forschergruppe aus Wien hat sich jetzt des Mannes angenommen und untersucht, ob Sexualhormone allein oder in Verbindung mit dem Body-Mass-Index (BMI) die Gemütsverfassung beeinflussen (Kratzik CW, et al., 2007):

Die Studie umfasste 669 Männer, die den freiwilligen Gesundheitscheck der Wiener Stadtwerke in Anspruch genommen hatten – überwiegend Beschäftigte der Strom- und Wasserversorgung und Fahrer von Bussen und Bahnen. Die Männer waren 43 bis 67 Jahre alt und noch berufstätig.

Neben einem standardisierten Interview zum allgemeinen Gesundheitsstatus wurde eine urologische Untersuchung zur Früherkennung von Prostatakarzinomen durchgeführt, die Medikamenteneinnahme abgefragt und der BMI berechnet. Die Patienten beantworteten das Beck-

sche Depressions-Inventar – einen Fragebogen, der ab einem Score von >10 eine Depression wahrscheinlich macht.

Um Interaktionen zwischen BMI und Testosteron zu bestimmen, wurden jeweils drei Gruppen gebildet: Männer mit einem BMI < 23,4 kg/m² wurden als untergewichtig, oberhalb von 30 kg/m² als adipös und dazwischen als „normalgewichtig“ eingestuft. Ein Hypogonadismus wurde gemäß der Empfehlungen bei Werten unter 1,09 ng/ml bioverfügbarem Testosteron (bfT) definiert, ein Hypergonadismus oberhalb von 2,57 ng/ml – dazwischen lag eine eugonadale Situation vor.



Erhöhte mittlere Depressionsscores durch interagierende Effekte von bioverfügbarem Testosteron (BfT) und BMI (nach Kratzik CW, et al. 2007).

Wechselbeziehung zwischen bioverfügbarem Testosteron und BMI

Wie erwartet nahmen mit dem Alter die Scores im Depressions-Inventar zu. Bei Männern mit Normalgewicht zeigte sich ein linearer, umgekehrter Bezug zwi-

schen Testosteron und der Inzidenz depressiver Verstimmungen. Je höher die Hormonspiegel waren, desto niedriger lagen die Depressionsscores. Bei untergewichtigen und übergewichtigen Teilnehmern dagegen resultierten U-förmige Kurven: Sowohl niedrige als auch erhöhte Testosteronwerte gingen mit erhöhten Depressionsscores einher. Das Risiko war bei normalen Hormonspiegeln am geringsten (Abb.).

FAZIT: Bei normalgewichtigen Männern wird das Risiko für depressive Verstimmungen reduziert, wenn das bioverfü-

bare Testosteron ansteigt – bei unter- und übergewichtigen Männern ist das nicht der Fall.

→ Eugonadale Männer dürften damit am wenigsten Gefahr laufen, eine Depression zu entwickeln.

Depressionen sind wahrscheinlich nicht monokausal bedingt. Wie drei epidemiologische Studien nahe legen, steigt das Risiko auch beim Mann mit dem Alter und scheint verknüpft zu sein mit dem BMI einerseits und niedrigen Testosteronwerten andererseits. Eine positive Assoziation von Stimmungsschwankungen und Testosteronsubstitution wurde bis-

lang leider nur in nicht Plazebo-kontrollierten Studien verifiziert.

Da bei älteren Männern die Testosteronspiegel schleichend abfallen und gleichzeitig das Sexualhormon-bindende Globulin ansteigt, ist bei noch normalem Testosteronspiegel ein Mangel an bioverfügbarem Hormon mit erhöhten Risiko für die Entwicklung von Depressionen möglich.

Le ◀

Kratzick CW, Schatzl G, Lackner JE, et al. 2007. Mood changes, body mass index and bioavailable testosterone in healthy men: results of the Androx Vienna Municipality Study. *BJU Int* 100:614-618.

Morgendlicher Testosteronspiegel bei älteren Männern von der Schlafmenge abhängig

Der mit gesundem Altern im Zusammenhang stehende, allmähliche Abfall der Testosteronspiegel ist interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die Ursachen dafür sind noch weitgehend unbekannt. Ein möglicher Faktor hierbei wurde in einer im Alter veränderten Schlafarchitektur vermutet. Daher wurde an einer kleinen Gruppe von Männern im Alter von 64 bis 74 Jahren die Schlafmenge polysomnographisch und aktographisch bestimmt und mit den morgendlichen Testosteronspiegeln in Beziehung gesetzt. (Panev PD., 2007):

An der Studie beteiligten sich zwölf gesunde nicht adipöse Männer im Alter von 64 bis 74 Jahren. Bei der Eingangsuntersuchung wurden zwischen 8.30 und 9.30 Uhr drei Blutproben im Abstand von 15 bis 20 Minuten abgenommen und gepoolt analysiert. Die Schlafmenge wurde jeweils in einer Nacht im Schlaflabor polysomnographisch und sechs bis neun Tage lang in der gewohnten häuslichen Umgebung aktographisch bestimmt.

Geringe Schlafmenge → niedriger morgendlicher Testosteronspiegel

Die morgendlichen Testosteronspiegel variierten interindividuell um mehr als das Zweifache. Unter verschiedenen polysomnographischen Daten war allein die Schlafmenge signifikant, mit der Höhe der morgendlichen Spiegel an Gesamttestosteron und freiem Testosteron korreliert (Abb. A, B). Multiple lineare Regressions-

analysen ergaben, dass die Gesamtmenge an Schlaf bei älteren Männern ein starker **unabhängiger** Prädiktor der Testosteronspiegel am Morgen ist.

FAZIT: Unterschiede in der Schlafmenge erklären einen signifikanten Anteil der bei älteren Männern am Morgen auftretenden Differenzen der Testosteronspiegel.

→ Schlafstörungen treten bei älteren Menschen häufig auf. Somit dürfte der Abfall des Testosteronspiegels im Alter teilweise auch auf verbreitete Probleme mit dem Schlaf zurückzuführen sein.

Bei jungen Probanden bleibt der übliche Anstieg der Testosteronspiegel während der Nacht aus, wenn der Schlaf immer wieder unterbrochen wird. In ähnlicher Weise verringert sich die nächtliche Testosteronproduktion mit abnehmender Quantität und Qualität des Schlafs bei Männern mittleren Alters. Junge Männern erleiden bei reversibler, pharmakologischer Kast-

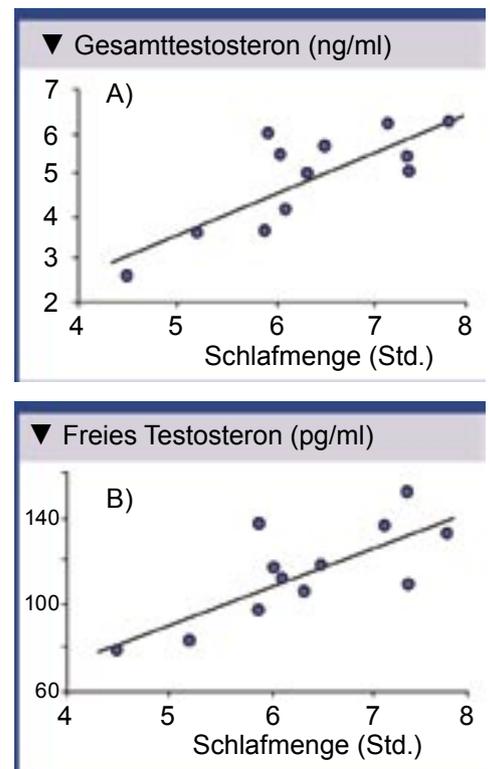


Abb. 4: Morgendlicher Spiegel an Gesamt- (A) und freiem (B) Testosteron bei älteren Männer als Funktion der nächtlichen Schlafensmenge (nach Panev PD. 2007).

ration keine Veränderung der Architektur und Dauer des Nachtschlafs. Die Testosteronproduktion ist demnach vom Schlaf abhängig, nicht aber umgekehrt. jfs ◀

Panev PD. 2007. Association between sleep and morning testosterone levels in older men. *Sleep* 30:427-432.

Anzeige

Welche Rolle spielt Aldosteron bei der Vasomotorik?

Bei hypertensiven Patienten mit Hyperaldosteronismus wurde eine verminderte flussvermittelte Vasodilatation festgestellt. Diesbezüglich interessiert, wie sich ein Exzess des Mineralokortikoids auf die endotheliale Funktion auswirkt. In dem Zusammenhang wurden vaskuläre und endotheliale Effekte eines chronischen Mineralokortikoid-Exzesses mit den Effekten einer akuten supraphysiologischen Aldosteron-Infusion verglichen (Nietlispach F, et al., 2007):

Im Teil A der Studie wurden akute Effekte des Aldosterons auf den Blutfluss im Unterarm untersucht. Acht gesunde Probanden (26 ± 2 Jahre) erhielten jeweils 15-minütige Infusionen von 3,3, 11, 33 und 55 pmol/1000 ml/min Aldosteron sowie eine Kochsalzinfusion in die Arteria brachialis.

Im Teil B der Studie wurden die Endothel-abhängige Vasodilatation mittels Acetylcholin und die Endothel-unabhängige Vasodilatation mittels Natrium-Nitroprussiat, $\text{Na}_4[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]$, sowie die basale Stickstoffmonoxid (NO)-Bildung zu Anfang der Untersuchung, unter einer Infusion von 55 pmol/1000ml/min Aldosteron und nach 14 Tagen Fludrokortison-Einnahme (0,3 mg/d) bestimmt. Hieran waren zehn weitere Probanden beteiligt (30 ± 5 Jahre).

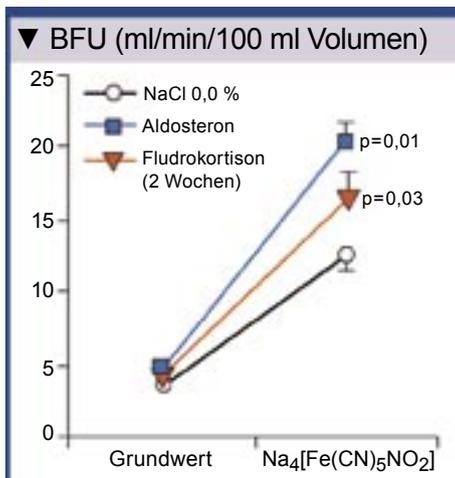


Abb. 1: Veränderung des Blutflusses im Unterarm (BFU) bei einer itraarteriellen Infusion von $\text{Na}_4[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]$ ($0,02 \mu\text{mol}/1\ 000\ \text{ml}$ Unterarmvolumen/min) und co-infundiertem NaCl (0,9 %), Aldosteron ($55\ \text{pmol}/1\ 000\ \text{ml}$ Unterarmvolumen/min) und nach zweiwöchiger Behandlung mit Fludrokortison ($0,3\ \text{mg}/\text{d}$) (nach Nietlispach F, et al. 2007).

Die basale NO-Synthese wurde als Blutflussveränderung im Unterarm als Reaktion auf die NO-Synthese-Blockade mit N^G -Monomethyl-L-Arginin (L-NMMA) bestimmt. Die Messung des Blutflusses im Unterarm erfolgte mittels venöser Verschlussplethysmographie.

Aldosteron-Infusion alleine verändert den Blutfluss nicht

Arterielle Aldosteron-Infusionen in aufsteigender Dosierung hatten weder als Kurzinfusion noch über zwei Stunden appliziert eine signifikante Veränderung des Blutflusses im Unterarm zur Folge. Berechnungen ergaben, dass bei einer Infusionsrate von $55\ \text{pmol}/1000\ \text{ml}/\text{min}$ lokal im Arm Spiegel erreicht werden, die denen bei Herzinsuffizienz oder Hyperaldosteronismus entsprechen. Die systemische Aldosteronkonzentration blieb unverändert.

Akute und chronische Effekte eines Mineralokortikoid-Exzesses als Reaktion auf vasoaktive Substanzen

Als Reaktion auf exogenes NO durch arterielle Infusion von $\text{Na}_4[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]$ stieg der Blutfluss im Unterarm an. Die Endothel-unabhängige Vasodilatation erhöhte sich sowohl bei akuter Co-Infusion mit Aldosteron als auch nach zweiwöchiger Behandlung mit Fludrokortison signifikant (Abb. 1).

Mit dem Endothel-abhängigen Vasodilatator Acetylcholin wurde eine dosisabhängige Erhöhung des Blutflusses im Unterarm registriert. Bei Co-Infusion mit Aldosteron erhöht sich der Effekt grenzwertig. Nach zwei Wochen Behandlung

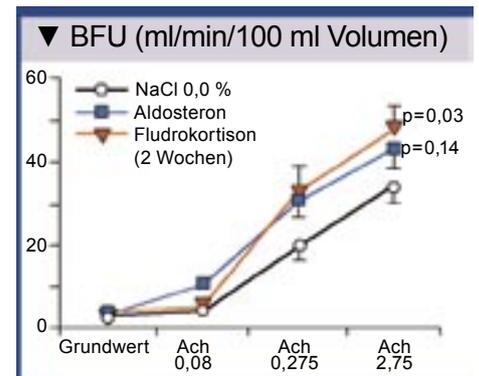


Abb. 2: Veränderung des Blutflusses im Unterarm (BFU) bei einer itraarteriellen Infusion von Acetylcholin ($0,08, 0,275, 2,75\ \mu\text{mol}/1\ 000\ \text{ml}$ Unterarmvolumen/min) und co-infundiertem NaCl (0,9 %), Aldosteron ($55\ \text{pmol}/1\ 000\ \text{ml}$ Unterarmvolumen/min) und nach zweiwöchiger Behandlung mit Fludrokortison ($0,3\ \text{mg}/\text{d}$) (nach Nietlispach F, et al. 2007).

mit Fludrokortison war die Wirkung signifikant erhöht (Abb. 2).

FAZIT: Chronischer Mineralokortikoid-Exzess verbesserte die endotheliale NO-vermittelte Vasodilatation, ohne dass akute oder chronische negative Aldosteroneffekte registriert wurden.

→ Aldosteron – so eine verbreitete Ansicht – habe das Potential, eine Dysfunktion des Endothels zu bewirken und trage auf diese Weise zur Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten bei. Andererseits sind die Ergebnisse verschiedener Studien widersprüchlich. Das lässt sich offenbar im Wesentlichen darauf zurückführen, dass Studien einerseits mit gesunden Probanden und andererseits mit nachgewiesenen ermaßen kardiovaskulär erkrankten Patienten durchgeführt wurden. Nur bei letzteren wurden negative Effekte des Aldosterons festgestellt, und eine Therapie mit Spironolacton erwies sich demzufolge als vorteilhaft.

Die Daten der aktuellen Studie lassen weder eine akute noch eine chronische Beeinträchtigung der vasodilatatorischen Funktion eines intakten Endothels durch Mineralokortikoid-Exzess erkennen. Aldosteron scheint im Gegenteil günstige Einflüsse zu haben. *jfs* ◀

Nietlispach F, Julius B, Schindler R, et al. 2007. Influence of acute and chronic mineralocorticoid excess on endothelial function in healthy men. Hypertension 50:82-88.

Erst Gele haben Testosteronmangel „populär“ gemacht

Bei der transdermalen Testosteron-Substitution sind Gelformen heute Mittel der Wahl. Dieser einfachen Lokalbehandlung ist es mit zu verdanken, dass der Hypogonadismus inzwischen mehr Aufmerksamkeit erhält.

Das Skrotumpflaster – entwickelt aufgrund der 20-fach höheren Resorptionskraft der Skrotalhaut – hat sich im Prinzip als Substitution von Dihydrotestosteron (DHT) erwiesen, da Testosteron fast sofort in das biologisch wirksame DHT umgewandelt wird. Der Effekt entspricht für Prof. Stefan Arver (Stockholm) damit demjenigen des in Frankreich benutzten transdermalen DHT – und der hat sich als ungünstig herausgestellt: DHT bewirkt eine dramatisch reduzierte Produktion der Sexualsteroiden, was sich sehr negativ auf den Knochenerhalt auswirkt. Dies wird

noch dadurch verstärkt, dass DHT nicht in Estrogene umgewandelt werden kann.

Hormonersatz nicht am Serumspiegel ausrichten, sondern am Effekt

Bei der individuellen Behandlung des Hypogonadismus sollte nicht der Serumwert des Testosterons das „Maß der Dinge“ sein, sondern die erzielten Effekte – auch hinsichtlich des Hämokrit. Denn die Wirkung des Hormons wird auch durch eine genetisch fixierte Komponente bestimmt.

Eine relativ einfache Erklärung für die länderspezifisch unterschiedlichen Grenzwerte des Hypogonadismus besteht für PD Dr. Michael Zitzmann (Münster) in der „Akkumulation“ der verschiedenen Beschwerden bei unterschiedlichen Schwellenwerten.

Wie der Münsteraner Androloge ausführte, reagiert ein Teil der Patienten bereits bei Testosteronwerten unter 15 nmol/l mit reduzierter Libido und vermindertem Vigor. Sinken die Spiegel auf unter 12 nmol/l, kommt es zur Adipositas, unter 10 nmol/l ist ein Diabetes häufiger, unter 10 nmol/l Depressionen. Erst beim weiteren Absinken auf 8 nmol/l treten Erektionsprobleme und Müdigkeit in den Vordergrund.

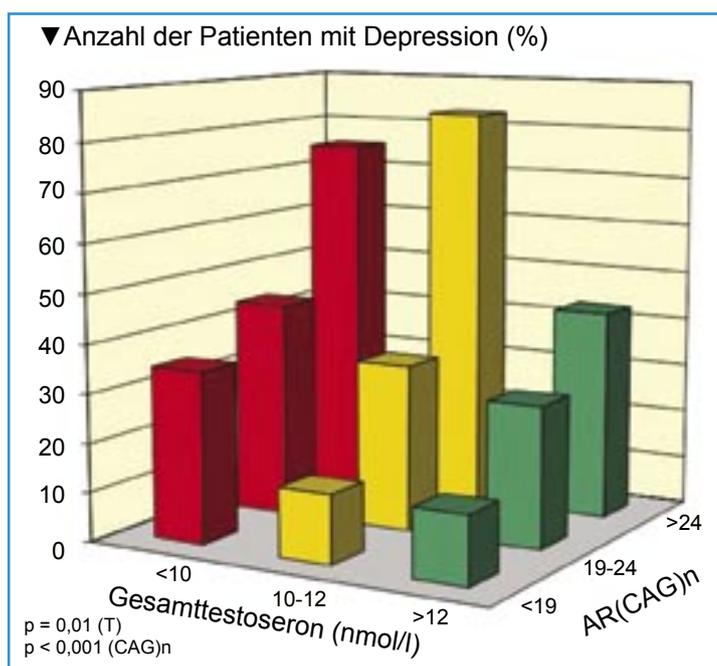
Das Auftreten der Symptome ist aber nicht alleine an den Serumspiegel des Testosterons gekoppelt, sondern zusätzlich von der Empfindlichkeit des Androgenrezeptors abhängig. Diese wiederum wird offensichtlich nicht unerheblich beeinflusst durch eine genetische „Besonderheit“: die Anzahl der CAG-Repeats im Exon 1 des Androgenrezeptors. Besteht diese Einheit aus wenigen wiederholten Sequenzen, ist der Rezeptor empfindlich – lange Repeats dagegen machen den Rezeptor weniger sensibel.

Männer mit dieser „unempfindlichen“ Ausstattung brauchen zur Androgenisierung höhere Hormonspiegel; sie reagieren deshalb bereits auf Werte unter 15 nmol/l mit Symptomen. Patienten mit kurzen „Repeats“ dagegen empfinden Beschwerden erst bei wesentlich niedrigeren Serumkonzentrationen, weil ihr Rezeptor auch auf die geringeren Mengen noch gut anspricht.

Der Referent belegte seine These am Beispiel älterer Männer mit Depressionen: Für dieses Krankheitsbild zeigte sich eine inverse Korrelation mit den Testosteronwerten. Gleichzeitig konnte auch eine Beziehung zur Empfindlichkeit des Rezeptors dokumentiert werden: Je länger die Zahl der CAG-Repeats, desto häufiger fanden sich Depressionen (Abb.).

Höheres Krebsrisiko bei empfindlichem Androgenrezeptor

Dieser genetische Polymorphismus spielt nach Worten von Zitzmann möglicherweise auch eine Rolle beim Pro-



Je länger die Zahl der CAG-Repeats, desto häufiger finden sich Depressionen (Vortrag PD Dr. med. M. Zitzmann: „Symptoms threshold levels for testosterone deficiency“).

statakarzinom: Männer mit „sensitivem“ Androgenrezeptor könnten ein erhöhtes Risiko haben, wie ein NagermodeLL nahe legt.

Wenn Mäuse, die mit dem humanen Androgenrezeptor ausgestattet waren, mit einem Inzucht-Stamm gekreuzt wurden, der ein Prostata-

karzinom entwickelt, zeigten diejenigen Tiere häufiger Karzinome, die einen Rezeptor mit kurzen Wiederholungssequenzen besaßen. *Le* ◀

Vortrag PD Dr. med. M. Zitzmann: „Symptoms threshold levels for testosterone deficiency“, 1st European Congress on the Aging Male, 14.-16. Juni 2007 in Warschau

Ausschlaggebend sind die Schlafzeiten, nicht die Tageszeit

Die Testosteronspiegel am Morgen zu bestimmen, diese Regel gilt primär für Männer, die normale Schlafzeiten pflegen. Bei Schicht- und Nachtarbeitern – aber auch Studenten – sind zuverlässige Werte nach dem Aufstehen zu erwarten. Und das ist eben nicht unbedingt morgens (Abb. 1).

Wie Prof. Dr. Hermann Behre (Halle) darlegte, ist die zirkadiane Rhythmik des Sexualhormons auch beim alternden Mann erhalten, wenn auch leicht abgeschwächt. Bei normalen Schlafgewohnheiten erreichen die Serumspiegel maximale Werte zwischen 7 und 11 Uhr morgens. Am Nachmittag dagegen finden sich um 40 % niedrigere Konzentrationen.

Das Maximum der Testosteron-Ausschüttung ist aber nicht an die Tageszeit, sondern an die Schlafzeit gekoppelt, da Männer das Hormon im wahrsten Sinne im Schlaf bilden. Wird aber die Nacht zum Tag gemacht – sei es durch die Arbeitszeit oder aber die Lebensgewohnheiten –, dann muss der Zeitpunkt der Hormonbestimmung entsprechend angepasst werden. Anderenfalls kann es sein, dass die Analyse im „Hormonloch“ erfolgt und fälschlicherweise ein Defizit diagnostiziert wird.

Testosteron und Adipositas: Fehlender Link gefunden?

Männer mit Adipositas weisen gehäuft niedrige Testosteronspiegel auf

und umgekehrt. Eine zumindest teilweise Antwort auf die Henne-Ei-Frage geben Differenzierungsstudien mit mesenchymalen Stammzellen.

Werden diese humanen Zellen im adipogenen Kulturmedium differenziert, entwickeln sich nach Untersuchungen von Prof. Hermann Behre in Halle zu einem nicht unbeträchtlichen Maße Adipozyten. Wird diesem Medium aber Testosteron oder Dihydrotestosteron zugesetzt, finden sich diese Zelltypen nur vereinzelt. Dass diese Entwicklung auf den Einfluss der Androgene zurückzuführen ist, zeigte die „Gegenprobe“: Erfolgt die Differenzierung mit Antiandrogenen plus den Hormonen, entwickeln sich ähnlich viele Adipozyten wie im ursprünglichen Medium. „Das legt den Schluss nahe, dass Testosteron die Differenzierung in Adipozyten hemmt oder gar verhindern kann, worauf auch verschiedene molekulare Marker hindeuten“, interpretierte Behre die Ergebnisse.

Testosteron verlängert maximale Gehstrecke

Hypogonadale Patienten mit peripherer arterieller Erkrankung erhalten durch eine Testosteronbehandlung einen „größeren Radius“: Verglichen mit Placebo verlängerte sich die maximale schmerzfreie Gehstrecke von Patienten mit Claudicatio intermittens signifikant, wenn sie ein Testosterongel anwenden. Diese

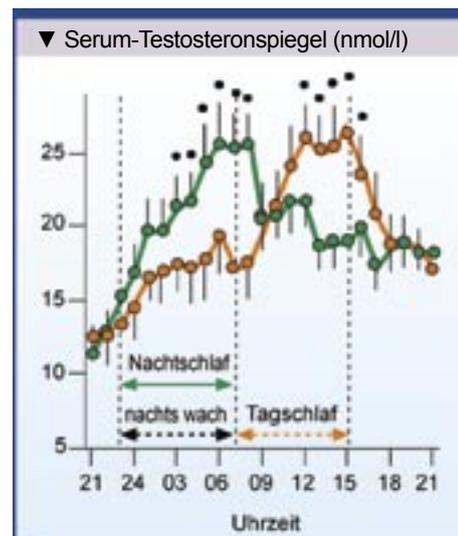


Abb. 1: Das Maximum der Testosteron-Ausschüttung ist an die Schlafzeit und nicht an die Tageszeit gekoppelt (nach Axelsson J, et al. 2005. JCE&M 90:4530).

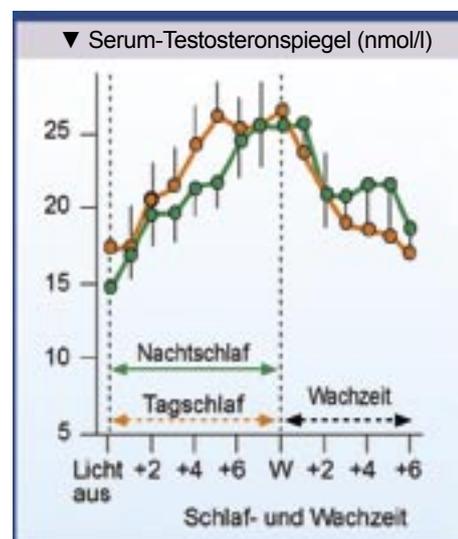


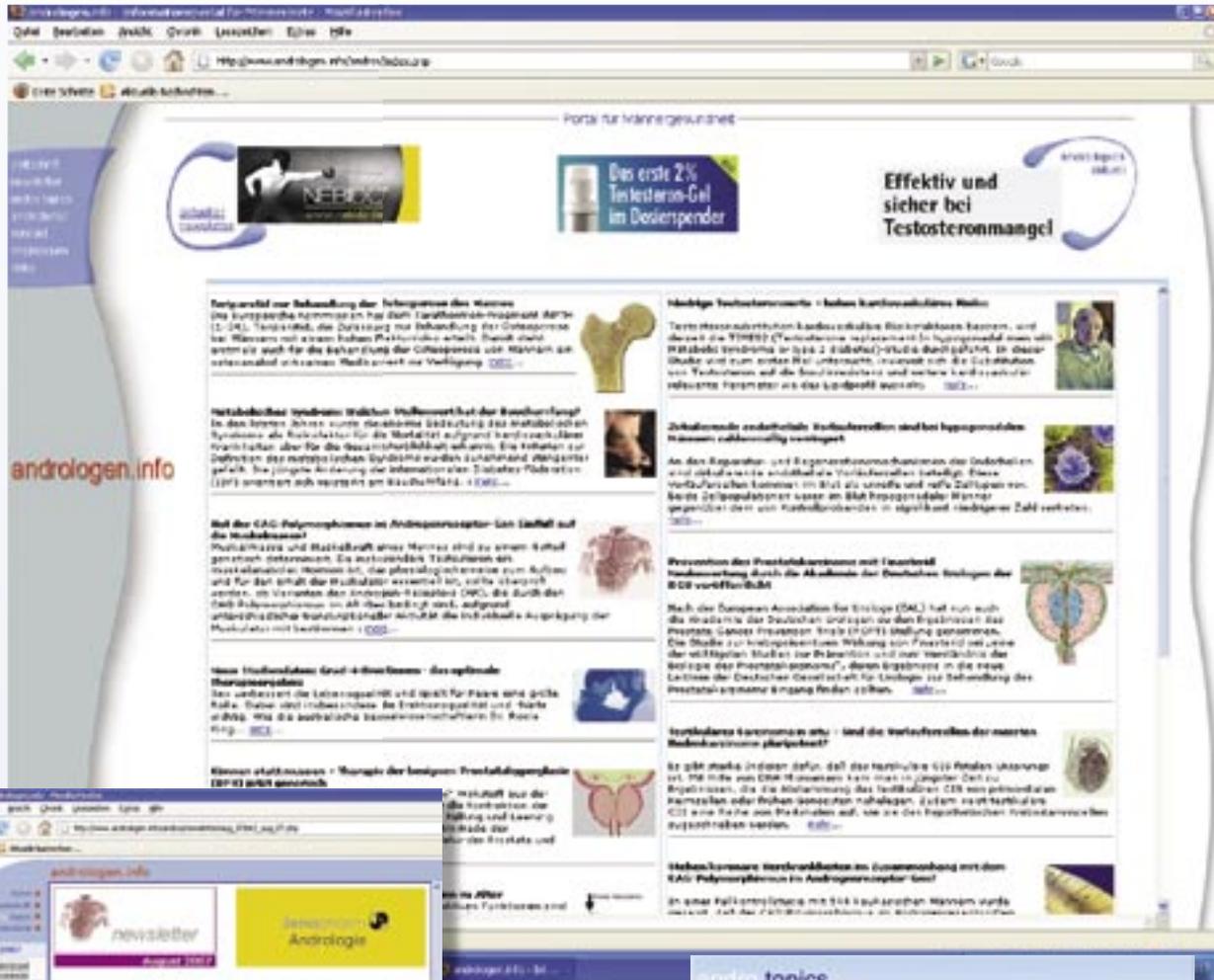
Abb. 2: Mittlere Serum-Testosteronspiegel von gesunden jungen Männern mit Nachtschlaf (grün) und Tagschlaf (orange) (nach Axelsson J, et al. 2005. JCE&M 90:4530).

eigene Studie wertete Prof. Guiseppe Rosano (Rom) als weiteren klaren Hinweis darauf, dass Testosteron im Bereich der Gefäße nicht der „Bösewicht“ ist. Vielmehr sei der Mangel an diesem Hormon schädlich für den arteriellen Schenkel. *Le* ◀

Vortrag Prof. Dr. med. H. Behre: „Endocrine basics in TDS and Co-morbidities“, 1st European Congress on the Aging Male, 14.-16. Juni 2007 in Warschau

www.andrologien.info

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



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

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

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

Penile „Taubheit“ als Quittung extensiver Radtouren

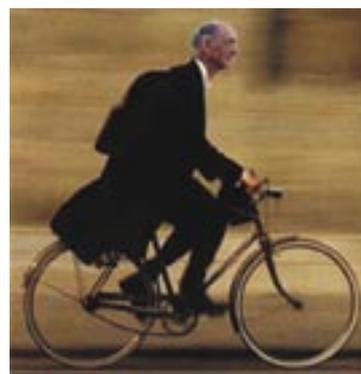
Wer extensiv Fahrrad fährt, sollte am Sattel nicht sparen. Die schmale Stütze ist zwar sportlich chic, hinterlässt jedoch an den „edlen Teilen“ Spuren – nach anstrengenden Rennen zum Teil über mehr als eine Woche. Gerade ältere Männer müssen mit längerdauernder peniler „Taubheit“ rechnen.

Biking ist „in“, auch Touren von 300 Kilometern schrecken Hunderte begeisterter Freizeitfahrer nicht. Die Auswirkungen der Saarlandtour, die ohne Straßensperren und spezielle Rennmaschinen gefahren wird, sind nicht nur aus urologischer Sicht überraschend anhaltend. Das unterstreicht eine Befragung von 300 männlichen Teilnehmern vor und direkt nach der Tour sowie sechs Wochen später. Die ältesten Teilnehmer waren übrigens 93 und 86 Jahre alt.

Wie Dr. U. Bermes (Wiesbaden) berichtete, sind perineale Kompressionssyn-

drome als Nebenwirkung nicht selten: Jeder achte Teilnehmer gab entsprechende Symptome an. 43 Männer (14 %) verspürten Hypästhesien im penilen Bereich, die bei über einem Drittel eine Woche oder länger anhielten. 41 Männer waren impotent, die Hälfte ebenfalls über mindestens eine Woche – fünf sogar über einen Monat. Nur zwölf der Radler waren in urologischer Behandlung, obwohl 37 Teilnehmer bereits vor dem Rennen Erektionsprobleme hatten. Bei jedem fünften der „Rennfahrer“ waren auch die Hände als „Stoßdämpfer“ in Mitleidenschaft gezogen mit Parästhesien und Taubheitsgefühl.

„Alles in allem müssen wir Andrologen ganz klar den Schluss ziehen, dass die Nebenwirkungen von „Gewalttounen“ mit dem Fahrrad doch erheblich sind. Die Folgen treffen nicht nur Anfänger, sondern auch Trainierte. Notwendig ist Aufklärung, sowohl über die



Fahrtechnik und wechselnde Körperhaltung – als auch über geeignete Sattelmodelle, die die „edlen Teile“ schonen. Das Sonderangebot kann sich in diesem Punkt als wenig spaßig erweisen“, erklärte Bermes.

Dies gilt nach den Erfahrungen von Prof. Jacques Buvat (Lille) übrigens nicht nur für Männer, sondern auch für Frauen. *Le* ◀

Vortrag Dr. med. U. Bermes: „Impotence and nerve entrapment in long distance amateur cyclists“, 1st European Congress on the Aging Male, 14.-16. Juni 2007 in Warschau

Testosteronsubstitution bessert die erektile Funktion bei hypogonadalen Diabetikern

In der Physiologie der Erektion spielt Testosteron sowohl auf zentraler als auch peripherer Ebene eine essentielle Rolle. Es reguliert die Expression der neuronalen Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase im Penis. Ohne ausreichende NO-Produktion sind PDE5-Hemmer wirkungslos.

Wird Testosteron substituiert, wirken PDE5-Hemmer bei Nicht-Respondern oft wieder

Diabetiker leiden besonders häufig unter Erektionsstörungen. Diesbezügliche Angaben variieren zwischen 20 bis 60 %. Die Prävalenz ist altersabhängig und korreliert mit der Dauer

der Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind laut einer Studie ca. 42 % von Diabetikern hypogonadal [1]. Unter den hypogonadalen Diabetikern finden sich häufig Versager einer Therapie mit PDE5-Hemmern. Bei ihnen lässt sich ein Zusammenhang veno-okklusiver Dysfunktion mit Glukosestoffwechselstörungen feststellen.

Die veno-okklusive Dysfunktion (venöses Leck) ist auch die häufigste Ursache, warum Patienten auf eine PDE5-Hemmer-Therapie nicht ansprechen, erläuterte Prof. A. Yassin (Hamburg) in seinem Vortrag. Durch eine Testosteronbehandlung bessert sich die Stoffwechselerkrankung und die erektile

Funktion kann so positiv beeinflusst werden, sagte der Referent [2]. Die Auswertung klinischer Studien zeigt, dass ca. 63 % hypogonadaler Patienten, bei den die PDE5-Hemmer-Therapie allein nicht wirksam war, bereits nach 10 bis 12 Wochen mit einer Kombinationstherapie mit Testosteron zu Respondern auf PDE5-Inhibitoren wurden [3, 4, 5]. *mk* ◀

[1] Yassin AA, Diede HE, Saad F, Traish A. 2003. *Int J Impot Res* 15:27.

[2] Yassin AA, Saad F, Traish A. 2006. *J sex Med* 3:727-735.

[3] Yassin AA, Saad F. 2006. *Andrologia* 38:34-37.

[4] Shabsigh R, et al. 2006. *Int J Clin Pract* 60:1087-1092

[5] Shabsigh R, Steidle C, Padma-Nathan H. 2004. *J Urol* 172: 658 - 663.

Vortrag Prof. Dr. med. A.A.Yassin: „Clinical experience with testosterone therapy in patients with erectile or sexual dysfunction“, 1st European Congress on the Aging Male, 14.-16. Juni 2007 in Warschau

Neue Studie des Berlin-Instituts und Allensbach-Umfrage bringen es an den Tag:

Paare nur in jedem zwölften Fall freiwillig kinderlos



Die Reproduktionsmedizin kann einen bescheidenen, aber messbaren Beitrag gegen die „Geburtenkrise“ in Deutschland leisten, weist eine aktuelle Studie des Berlin-Instituts aus. Nach neuen Umfragen in der Bevölkerung haben weniger als ein Zehntel der Kinderlosen bewusst die Entscheidung gegen Kinder getroffen: Häufig kam einfach die erwünschte Schwangerschaft nicht zustande.

Ein knappes Drittel (30 %) der repräsentativ befragten 25- bis 59-Jährigen sind kinderlos – aber nur 8 % freiwillig. Fast jeder Vierte (22 %) wünscht sich nach einer Allensbach-Umfrage ein Kind, Kinderlose dabei mit 13 % häufiger als Eltern (9 %). Jeder Siebte wollte früher einmal ein – erstes oder zusätzliches – Kind. Zusammen ergibt dies 36 % der Befragten mit früherem oder aktuellem Kinderwunsch – hochgerechnet 12,8 Millionen Frauen und Männer (Abb.).

Ursache für die Kinderlosigkeit ist zum Großteil (46 %), dass der „richtige“ Partner fehlt, erläuterte Dr. Steffen de Sombre die von MerckSero unterstüzte Befragung von über 3 000 Bürgern. Jeweils ein Viertel der Befragten mit aktuellem Kinderwunsch gaben berufliche und finan-

zielle Gründe für die Entscheidung gegen den Nachwuchs an.

Medizinische Probleme in jedem 10. Fall

In mehr als jedem 10. Fall (13 %) berichteten die Befragten über Probleme bei der Konzeption. Dieser Anteil ist bei denjenigen mit früherem Kinderwunsch erheblich höher: Bei über einem Drittel (34 %) hat es mit dem Schwangerwerden nicht geklappt. „Das weist auf einen beachtenswerten Anteil medizinischer Probleme hin“, erklärte Dr. Reiner Klingholz vom Berlin-Institut. „Schätzungsweise sind insgesamt rund 1,4 Millionen Männer und Frauen betroffen.“

Vier von fünf Frauen haben deswegen einen Arzt aufgesucht, aber nur jede dritte einen Facharzt für Reproduktionsmedizin, ergab eine Umfrage bei 300 Paaren mit länger als einem Jahr bestehendem Kinderwunsch. Zwei Drittel hoffen einfach, dass es auch ohne spezifische Therapie „noch klappt“. Die IVF wird zwar von der Hälfte der Befragten akzeptiert, 76 % stufen sie aber als „letzte Chance“ ein. Die Kosten entpuppten sich als relativ nachrangig, nur 9 % gaben hier finanzielle Probleme an.

Dr. Bettina Pfüller vom Kinderwunschzentrum der Charité in Berlin wies in diesem Zusammenhang auf den Auslandstourismus hin, der häufig finanziell bedingt sei. Viele Patientenpaare kämen allerdings enttäuscht zurück, weil die effektiven Kosten dann allerdings doch höher als erwartet ausfielen.

Die finanzielle Selbstbeteiligung bei IVF- und ICSI-Zyklen hat zu einem massiven Rückgang der Behandlungen geführt. Dass sich die Paare als

Folge aber auch erst in einem höheren Alter für diese Techniken entscheiden, schmälert zusätzlich die Erfolgsaussichten. Wie Klingholz vorrechnete, lag der Anteil der IVF-Kinder an der Gesamtzahl der Neugeborenen im Jahr 2002 noch bei 1,9 % (2003: 2,6 %) und fiel bis 2005 auf 1,0 % ab. In Dänemark liegt er viermal so hoch.

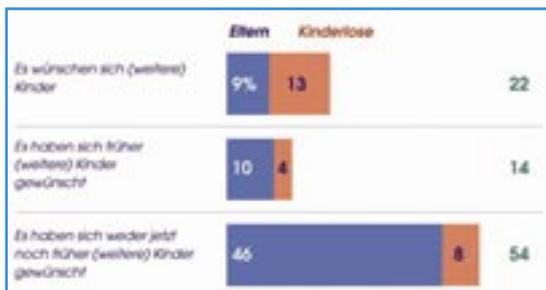
Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: Pressekonferenz des Berlin-Instituts: Ungewollt kinderlos: Was kann die moderne Medizin gegen den Kindermangel in Deutschland tun?, am 27. Juni 2007 in Berlin.

Wandel vom Kinderwunsch zum Wunschkind prognostiziert

Paare realisieren heute ihren Kinderwunsch immer später und wählen dazu auch alternative Lebensformen: Fast ein Drittel aller Kinder in Deutschland werden nicht-ehelich geboren. Auch gleichgeschlechtliche Partnerschaften fordern ihr Recht auf Kinder ein.

Beim Jubiläumssymposium „25 Jahre Gemeinschaftspraxis Katzorke/Proping & Partner“ in Essen prognostizierte Prof. Thomas Katzorke einen Wandel vom Kinderwunsch zum Wunschkind. Vom Baby-Engineering zwar noch weit entfernt, interessieren sich doch in Großbritannien bereits 20 % aller Eltern im Sinne des Family-Balancing für die Möglichkeit der Geschlechtswahl. Sollen Krankheit oder Behinderung ausgeschlossen werden, befürworten mittlerweile 55 % der Deutschen gentechnologische Möglichkeiten. „In einer globalisierten Welt wird es immer schwieriger werden, Verbote für bestimmte Behandlungsmethoden in einzelnen Ländern aufrechtzuerhalten. Die Ethik wird sich dem jeweiligen wissenschaftlichen Fortschritt schneller anpassen müssen“, meinte der Referent ganz im Pioniergeist der frühen Reproduktionsmedizin.



Fast jeder Vierte (22 %) wünscht sich ein Kind, Kinderlose dabei mit 13 % häufiger als Eltern (9 %) (Quelle: IfD-Allensbach).

Neu entdecktes Prostatakarzinom: Fruchtbarkeit in Therapieplanung einbeziehen

Mit zunehmender Akzeptanz des PSA-Tests steigt die Zahl neu diagnostizierter Prostatakarzinome. Da immer öfter auch jüngere Männer darunter sind, sollte generell auch die spätere Fruchtbarkeit in die Beratung über die Therapieoptionen mit einbezogen werden. Bei nicht abgeschlossener Familienplanung ist die Kryokonservierung von Spermien die einfachste, sicherste und billigste Methode (Knoester PA, et al., 2007):

Noch immer werden zahlreiche Patienten vor einer potenziell gonadotoxischen Therapie nicht auf die Möglichkeit einer Fertilitätsreserve in Form eines Kryodepots hingewiesen.

Beim Prostatakarzinom ist die radikale Prostatektomie die erste Wahl. Daneben gewinnt die Brachytherapie – zumindest in den USA – erheblich an Bedeutung. Beide Verfahren können die Chancen auf eine spontane Vaterschaft erheblich schmälern.

Die Androgen-Deprivation bewirkt eine Azoospermie, seltener eine Oligozoospermie. Auch die inzwischen verbreitet eingesetzte Chemotherapie schädigt das Keimepithel.

Verschiedentlich wird nach Brachytherapie zwar über eine spontane Erholung der Spermatogenese berichtet – genaue Zahlen und prognostische Parameter fehlen jedoch bis heute. Auch nach einer Chemotherapie von Karzinomen kann sich die Spermatogenese – zum Teil noch nach Jahren – wieder einstellen. Vorhersagen sind im Einzelfall jedoch schwierig zu treffen.

Kryodepot sicherer als spätere „Spermiensuche“

Für den Fall eines späteren Kinderwunsches ist eine präoperative Kryokonservierung von Samenproben die beste Lösung, sofern sich im Ejakulat genügend und hinreichend motile Spermien finden. Durch die neuen Techniken der assistierten Reproduktion können zwar im Falle einer Azoospermie auch Spermatozoen aus den Nebenhoden oder Hoden zur Schwangerschaft führen. Die Risiken hierbei sind aus genetischer Sicht jedoch etwas höher einzustufen, da die Spermatozoen nicht komplett ausgereift

sind und möglicherweise mehr DNA-Schäden aufweisen. Zudem ist das aufwändige und nicht ganz billige Verfahren einer künstlichen Befruchtung einschließlich einer hormonellen Stimulation der Frau erforderlich.

Das Kryodepot erlaubt bei akzeptablen Samen-Parametern dagegen oft eine intrauterine Insemination. Dabei sind die Schwangerschaftsraten pro Versuch zwar niedriger als bei den „technischen“ Methoden, dafür ist die Belastung für beide Partner aber weitaus geringer – auch in finanzieller Hinsicht.

FAZIT: Bei einem Teil der Männer mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom besteht Interesse an der Bewahrung der Fertilitätschancen.

Kryokonservierung

Der Begriff Kryokonservierung leitet sich aus dem griechischen Wort „Kryos“ ab und bedeutet „Kälte, Eis“. Mit Kryokonservierung wird das Einfrieren und Lagern bei einer Temperatur von -196°C bezeichnet, die unter Einsatz von flüssigem Stickstoff erreicht wird. Bei diesen niedrigen Temperaturen kommt es zu einem Stillstand der wesentlichen biologischen Funktionen von Zellen. Durch spezielle Einfriermethoden wird die Vitalität der Zellen über einen beliebigen Zeitraum erhalten. Eingefroren werden zur Erhaltung der Fruchtbarkeit heutzutage Spermien, Hoden- und Ovargewebe, sowie Eizellen im Vorkernstadium.

Weitere Informationen zum Thema „Sichere Langzeitlagerung von kryokonservierten Proben“ finden Sie im Internet unter www.kryobank.de



Sperma- oder Biopsatproben, wie auch andere biologische Proben können in solchen kodierten Ampullenhaltern, bzw. in Kassetten mit straws kryokonserviert werden. Die Kodierungsnummer ist Teil der Referenznummern, die die verwechslungsfreie Zuordnung der Probe sicherstellen.

→ Der gesellschaftliche Trend zur immer späteren Familienplanung ist ungebrochen. Bei Männern über 40 Jahre sind Vaterfreuden in zweiter Ehe nicht selten. Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom sollten deshalb – unabhängig vom Alter – nicht nur in puncto Sexualität, sondern auch hinsichtlich der späteren Fertilität beraten werden. *Le* ◀

Knoester PA, Leonard M, Wood DP, Schuster TG. 2007. Fertility issues for men with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 69:123-125.



Die fachgerechte und sichere langfristige Verwahrung von Proben in einer Kryobank erfolgt in großen stickstoffgekühlten Spezialbehältern (Quelle: Cryo-Bank in Krefeld der AIR LIQUIDE Medical GmbH).

Pharma-Informationen

PDE5-Hemmer: Breites Wirkzeitfenster kommt Patientenwünschen entgegen

Das Ergebnis klinischer Studien einen Bezug zur Praxis haben, berichtete Dr. Cornelia Hackl (München) auf einem Pressesymposium in Frankfurt. Die von ihr vorgestellte Anwendungsbeobachtung „Erectile Dysfunction Observational Study“ (EDOS) ist eine prospektive Beobachtungsstudie, an der 8 186 Patienten aus neun europäischen Ländern beteiligt waren [1].

Großteil der Patienten nutzt unter Alltagsbedingungen breites Wirkzeitfenster von Tadalafil

Primäres Studienziel war die Beurteilung der Wirksamkeit einer ED-

Therapie mit Tadalafil oder einem anderen PDE5-Hemmer und die Patientenzufriedenheit mit dieser Behandlungsform. Die Ergebnisse decken sich insofern mit denen zahlreicher anderer Studien, als sie allen drei PDE5-Inhibitoren gleich gute Wirksamkeit bescheinigen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand allerdings in der Zeitspanne zwischen Einnahme des Medikamentes und sexueller Aktivität. Patienten in der Tadalafil-Gruppe widmeten sich sexuellen Aktivitäten erst einige Stunden nach der Tabletteneinnahme. Dies ist ein klarer Hinweis darauf, dass Paare von der Möglichkeit, die sexuelle Aktivität von

der Medikamenteneinnahme abzukoppeln, Gebrauch machten.

Die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung spiegeln die Erfahrungen der Patienten in ihrer Praxis, sagte Hackl. Viele ihrer Patienten berichteten, dass sie während der Therapie mit Tadalafil viel weniger das Gefühl haben, in ihren sexuellen Aktivitäten zeitlich eingeschränkt zu sein. Sie könnten so ihre Sexualität freier und spontaner gestalten.

Malgorzata Klafke

[1] **Martin-Morales A, et al. 2007.** Therapeutic effectiveness and patient satisfaction after 6 months of treatment with tadalafil, sildenafil and vardenafil. Results from the Erectile Dysfunction Observational Study (EDOS). Eur Urol 51:541-550

Quelle: Pressesymposium „Wert der Zeit in der Sexualität. Ein interdisziplinärer Blick auf Patientenerwartungen und Patientenpräferenz in der ED-Therapie“ am 12. Juli 2007 in Frankfurt/Main, Veranstalter Lilly Deutschland.

Pharma-Informationen

CME-zertifizierte interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltungsreihe „Lebensqualität oder Lebensgefahr – das Testosteronmangel-Syndrom im Spannungsfeld der Fachdisziplinen“

Bis zu 23 % aller Männer zwischen 48 und 79 Jahren leiden unter dem Testosteronmangel-Syndrom – ein komplexes Krankheitsbild mit Symptomen wie Fettleibigkeit, Antriebslosigkeit, Depression und Libidoverlust. Dass es sich dabei nicht um ein „Life-Style-Problem“, sondern um eine ernst zu nehmende gesundheitliche Beeinträchtigung handelt, zeigen aktuelle Untersuchungen, die eine Korrelation mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Risikofaktoren aufzeigen.

Das Pharmaunternehmen Arzneimittel ProStrakan zeigt erneut wissenschaftliches Engagement und wird noch in diesem Jahr Ärzte unterschiedlicher Fachdisziplinen in drei CME-zertifizierten Fortbildungsveranstaltungen zum Thema „Lebensqualität oder Lebensgefahr – das Testosteron-

mangel-Syndrom im Spannungsfeld der Fachdisziplinen“ über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Testosteronmangel-Syndrom aufklären.

Inhalte der Veranstaltungen

- Schwierigkeiten bei der Erstdiagnose und die Hürden der interdisziplinären Zusammenarbeit,
- Bedeutung von Testosteron für erektile Dysfunktion und Herz-/Kreislaufkrankungen,
- Die derzeitigen internationalen Diagnostik- und Therapieempfehlungen,
- Workshop zur Erarbeitung interdisziplinärer Therapierichtlinien.
- Abrechnungsfragen zur Testosteronbehandlung.

Für die Teilnahme am Symposium werden acht CME-Punkte vergeben.

Referenten

Prof. Dr. Reinhard G. Bretzel
(Internist, Endokrinologe, Diabetologe)
PD Dr. Michael Zitzmann
(Diabetologe, Endokrinologe, Androloge)
Prof. Dr. Frank Sommer
(Urologe, Androloge, Sportmediziner)
Dr. Thomas Kreutzig
(niedergelassener Urologe)
Dr. Wolfgang Grebe
(Internist – Sportmedizin)

Termine

- 06. Oktober 2007 – München
- 24. November 2007 – Frankfurt
- 08. Dezember 2007 – Hamburg

Auskunft und Anmeldung
CMEFortbildung@Herzschlag.de

Quelle: Arzneimittel ProStrakan GmbH, Starnberg.

Pharma-Informationen

Fluoreszenzzystoskopie: Eine hochsensitive diagnostische Methode in der Blasenkrebsdiagnostik

Die Identifizierung von Carcinoma in situ (CIS) hat einen erheblichen Einfluss auf die Behandlung von Patienten mit einem Blasenkarzinom, da die Läsionen mit einem hohen Risiko der Progression verbunden sind. Bei CIS handelt es sich um einen flachen (nicht papillären), hochgradigen, nicht-Muskel-invasiven, überaus aggressiven Übergangszellkrebs, dessen progredientes Potential unvorhersehbar ist.

Bei der Standardzystoskopie sind gerade die oberflächlichen Läsionen schwierig zu identifizieren. Auch mit zytologischen Verfahren lassen sich normalerweise keine genauen Informationen über Ort und Ausdehnung der Krankheit gewinnen.

Bessere Detektion von Blasenkrebs

Zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie des Blasenkarzinoms setzt sich die Fluoreszenztechnik mit dem photoaktiven Porphyrin immer mehr durch. Die intravesikale Instillation von Hexaminolävilinsäure (Hexvix®) in die Harnblase führt zur Anreicherung von photoaktiven Porphyrinen im neoplastischen Gewebe. Unter blauem Licht zeigt sich eine rote Fluoreszenz, die ein Erkennen der Tumorzellen möglich macht (Abb.). Die sich rot abhebenden Signale können zur Identifikation und für die Resektion von malignen und In-situ-Neoplasien genutzt werden.

Klinische Studien beweisen Vorteile der neuen Untersuchungsmethode für Patienten

In einer kontrollierten, prospektiven Studie mit 211 Blasenkarzinom-

Patienten wurden mit der Fluoreszenzzystoskopie 28 % mehr Patienten mit Carcinoma in situ (CIS) identifiziert als mit dem Standardverfahren – ohne zusätzliche Nebenwirkungen oder Komplikationen [1].

Bei den 211 Patienten wurde in 83 Fällen (39 %) CIS nachgewiesen. Ein Fünftel von ihnen (22 %) waren allein durch die neue Technik entdeckt worden, drei Viertel durch das Standardvorgehen und HAL-Zystoskopie. Insgesamt, so rechnen die Autoren vor, konnten mit der neuen Technik 28 % mehr Läsionen identifiziert werden als mit der Standardzystoskopie.

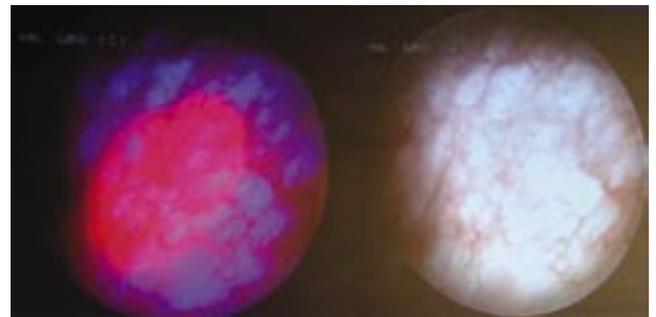
Die gegenüber dem Standardvorgehen deutliche Überlegenheit der Fluoreszenzzystoskopie mit Hexvix® für eine umfassendere Diagnose des Blasenkrebses wird durch die Ergebnisse der Zulassungsstudie eindrucksvoll belegt [2]. Jeder fünfte Patient mit Blasenkrebs kann, gemäß den Ergebnissen einer klinischen Studie, durch den Einsatz der Fluoreszenzzystoskopie mit Hexaminolävilinsäure eine Verbesserung in seiner Behandlung erwarten. Auch bei der Nachsorge von Harnblasenkreberkrankungen erweist sich die Methode als effektiv.

Die Rate der Frührezidive der oberflächlichen Tumoren sinkt, was ein besserer prognostischer Faktor für den Verlauf der Erkrankung ist. Die initial mit Hexaminolävilinsäure rezezierten Patienten entwickeln seltener und später Rezidive. Die geringere Anzahl von Rezidiven hat eine Reduktion der Operationen zur Folge, das bedeutet für den Patienten eine geringere Morbidität und für das Gesundheitssystem reduzierte Behandlungskosten.

Was verbirgt sich hinter Hexaminolävilinsäure?

Hexaminolävilinsäure gehört als Ester der 5-Aminolävilinsäure (5-ALA) zur neuen Generation der Vorstufen photoaktiver Porphyrine. Die Substanz ist seit März 2005 zur Diagnostik von Harnblasentumoren in Deutschland zugelassen.

Blasenkrebs gehört zu den häufigen Tumoren. In Europa erkranken jährlich ca. 120 000 Menschen. Bei Männern ist das Harnblasenkarzinom der vierthäufigste, bei Frauen der achthäufigste Krebs. Als Haupt-



Die Instillation von Hexaminolävilinsäure in die Harnblase führt zur Anreicherung von photoaktiven Porphyrinen im neoplastischen Gewebe. Unter blauem Licht zeigt sich eine rote Fluoreszenz, die eine Visualisierung der Tumorzellen möglich macht.

risikofaktor für die Erkrankung gilt das Rauchen. Mit einer Quote von bis zu 45,8 % besitzt Blasenkrebs eine hohe Rezidivrate.

Der gegenwärtige Standard in der Blasenkrebsdiagnostik besteht aus Zytologie und Weißlichtzystoskopie.

Malgorzata Klafke

[1] Schmidbauer J, Witjes F, Schmeler N, et al. 2004. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy. *J Urol* 171: 135-138

[2] Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. 2005. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinat imaging: a prospektive, phase III multicenter study. *J Urol* 174:862-866.

Quelle: Pressegespräch „Opening the door on bladder cancer“, Barcelona, 12. Juni 2007, Veranstalter: GE Healthcare.

Pharma-Informationen

Neue Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion

Die Integrase ist neben der Reversen Transkriptase und der HIV-Protease eines der drei Schlüsselenzyme im HIV-Replikationszyklus. Das Enzym ist bei der Integration des Virusgenoms in den Zellkern involviert und für die Vermehrung von HIV essentiell. Die Integrasehemmer sind die wohl mit den meisten Hoffnungen besetzte neue Substanzgruppe in der HIV-Therapie.

Virale Integrase ist ein wichtiger Angriffspunkt für die anti-retrovirale Therapie

Die Zwischenauswertung einer noch laufenden Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie mit dem experimentellen Integrasehemmer Raltegravir bestätigt, dass die virale Integrase ein wichtiger Angriffspunkt für die antiretrovirale Therapie ist. Aufgrund seiner guten Wirksamkeit und Verträglichkeit hat der neue Wirkstoff das Potenzial eine wichtige Komponente in der HIV-Therapie stark vortherapierter Patienten mit multiresistenten Viren und eingeschränkten Therapieoptionen zu werden.

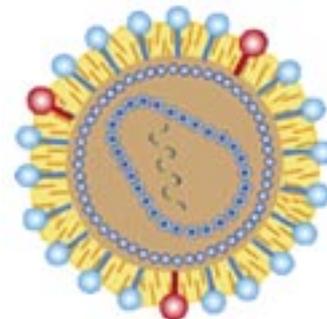
Der neue Integrasehemmer bremst die Vermehrung resistenter HI-Viren

Eine Placebo-kontrollierte randomisierte Phase-II-Studie zur Dosisfindung, die beim 3. Deutsch-Österreichischen Aids-Kongress in Frankfurt vorgestellt wurde, zeigt, dass der neue Enzymhemmer für Patienten mit nur noch eingeschränkten Therapieoptionen wirksam und verträglich ist [1]. In diese Studie wurden 179 vorbehandelte HIV-Patienten mit begrenzten Therapieoptionen eingeschlossen, deren Viruslast mehr als 5 000 Kopien/ml betrug und bei denen die HI-Viren gegen mindestens ein HIV-Medikament resistent waren. Die Patienten erhielten zweimal täglich 200-600 mg Raltegravir oder Placebo jeweils in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimized background therapy, OBT). Nach

acht Wochen hatten etwa 60 % der Patienten in der Raltegravir-Gruppe gegenüber 8 % im Placebo-Arm eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml – für derart intensiv vortherapierte Patienten ein außergewöhnliches Ergebnis, berichtete Frau Dr. Bach-Yen Nguyen von den Merck Research Laboratories.

Bestätigt wurde es durch BENCHMARK-1 und -2, zwei große Phase III-Studien, in denen 699 Patienten mit Dreiklassen-Resistenz entweder 2 x 400 mg Raltegravir täglich oder Placebo mit einer optimierten Therapie erhielten. Nach 16 Wochen hatten 79 % im Raltegravir-Arm (versus 43 % im Placebo-Arm) eine Viruslast unter 400 Kopien/ml erreicht. Die Verträglichkeit war in diesen Studien sehr gut und mit der im Placebo-Arm vergleichbar.

Zur Zeit wird Raltegravir auch bei therapie-naiven HIV-Patienten geprüft. In einer Phase-II-Studie wird die Wirksamkeit mit Efavirenz, einem Standardpräparat der Erstlinientherapie vergli-



HI-Virus

chen. Beide Substanzen werden mit der Basistherapie Tenofovir plus Emtricitabin kombiniert. Der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml stieg in den Raltegravir-Armen schneller als unter Efavirenz und war nach 24 Wochen in allen Armen mindestens genauso hoch. Die Verträglichkeit von Raltegravir (voraussichtlicher Handelsname Isentress) war auch hier sehr gut.

Malgorzata Klafke

[1] Grinsztejn B, et al. 2007. Safty and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 379:1261-69.

Quelle: Symposium „Fortschritte im Management von HIV: Inhibition der HIV-Integrase am 28. Juni 2007 in Frankfurt/M., Veranstalter: MSD Sharp & Dohme

Urologen weisen auf Zusatzbezeichnungen

Zusatzbezeichnungen, mit denen Mediziner ihre besonderen Qualifikationen ausweisen, liegen im Trend. Das gilt auch für den Fachbereich der Urologie, erklärte die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.

Angesichts moderner Medizin mit immer spezieller werdenden Behandlungsmethoden würden entsprechend spezialisierte Fort- und Weiterbildungen für Kliniker und niedergelassene Ärzte zusehends wichtiger.

Andrologie und Medikamentöse Tumorthherapie sind relevante Zusatzbezeichnungen

In der Urologie sind nach Angaben der Fachgesellschaft vor allem die Röntgendiagnostik, die Labordiagnostik, die Spezielle Schmerztherapie, die Naturheilverfahren und die Proktologie von Bedeutung. Re-

levant seien außerdem zwei neue Zusatzbezeichnungen – die Andrologie und die Medikamentöse Tumorthherapie.

Ein Qualitätsgewinn für den Patienten

Patienten mit urologischen Krebserkrankungen, die mit Hormon- oder Chemotherapie behandelt werden sollen, können sicher sein, dass der Urologe mit der Zusatzbezeichnung „Medikamentöse Tumorthherapie“ aufgrund dieser Qualifikation bis zu 300 Zyklen von Hormon- und Chemotherapien durchgeführt und überwacht hat und den Bereich der Uroonkologie daher sehr gut beherrscht, so die Fachgesellschaft. Für den urologischen Patienten sei dies ein konkreter Qualitätsgewinn.

Red. ◀

Quelle: Mitteilung der DGU

Mikrobiologische Diagnostik ohne eigenes Fachlabor**Ort:** Schriesheim (b. Heidelberg)**Dauer:** 2 Tage**Termine:** 19.–21.10.07 • 09.–11.11.07 • 07.–09.12.07**Personenzahl:** Intensivgruppen à ca. 8 Personen**Themen:**

- Ablauf der mikrobiologischen Labordiagnostik
- Bedeutung von einer ordnungsgemäßen Probenabnahme und Versand
- Wie arbeitet ein Fachlabor?
- Interpretation von Befunden aus Fachlaboren
- Möglichkeiten einer kleinen Diagnostik bei Ärzten ohne eigenes Fachlabor
- Möglichkeiten, die Labordiagnostik einzuführen
- Sicherstellung von qualitativ hochwertigen Ergebnissen
- Hilfe bei der Therapieauswahl: Antibiotikagruppen, -wirkungsweisen, -einsatzmöglichkeiten
- Bedeutung von multiresistenten Keimen wie z.B. MRSA und ESBL

Auskunft und Anmeldung:

DIAG.WISS – Dr. G. Beyaert, Postfach 1148, 69191 Schriesheim,
Tel: (06203) 62925, Fax: (06203) 63111,
E-Mail: guido.beyaert@t-online.de • Internet: www.diagwiss.de

Fortbildungsveranstaltung Gynäkologie/Urologie

4. Budjadinger Küstenseminar 2007

16.–18. November 2007

Center Parc Butjadinger Küste, Tossens

Wissenschaftliche Leitung:

Dr. med. Christoph Reiche • PD Dr. med. Friedhelm Wawroschek

Programm

Vorträge: Sexualität bei Mann und Frau • Rund um die Blase • Medikamentöse Tumorthherapie in der Urologie • Mammakarzinom Update (DMP-Zertifizierung wird beantragt) • Endometriumkarzinom • Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe

Seminare: Fehlbildungsdiagnostik • Reproduktionmedizin • Neue Formen in der vertragsärztlichen Versorgung

Refresherkurse: Andrologie • Zytologie für Urologen (Mikroskop mitbringen)

• Impfen

FBA-Kurse: Sonotrainer-Module Fetal A, B • Mamma

FMF-Kurs: NT-Messung

Auskunft und Anmeldung: Tel.: (04451) 920-2258, Fax (04451) 920-2594 oder unter www.krankenhaus-varel.de

IMPRESSUM**andrologen.info**

5. Jahrgang 2007
www.andrologen.info

Herausgeber:

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

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.),
M. Klafke (mk),
S. Brandis (sb)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Schriftleitung:

Dr. med. M. Petsch,
Dr. med. H. Schorn,
Dr. med. T. Stadler

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,
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Lektorat:

Maria Weber

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,--
für Studenten Euro 20,--
Bestellung unter Tel.: 0208/3056166

Hinweise

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