

In dieser Ausgabe:

Ejakulationsstörungen

Licht in die „Black Box“ der männlichen Sexualfunktionen?

Fachliteratur

Fluoxetin und Tadalafil in der Behandlung bei Ejaculatio praecox

Verbesserte Regenerationsfähigkeit erektiler Nerven bei Führung durch GDNF-überexprimierende Schwann-Zellen

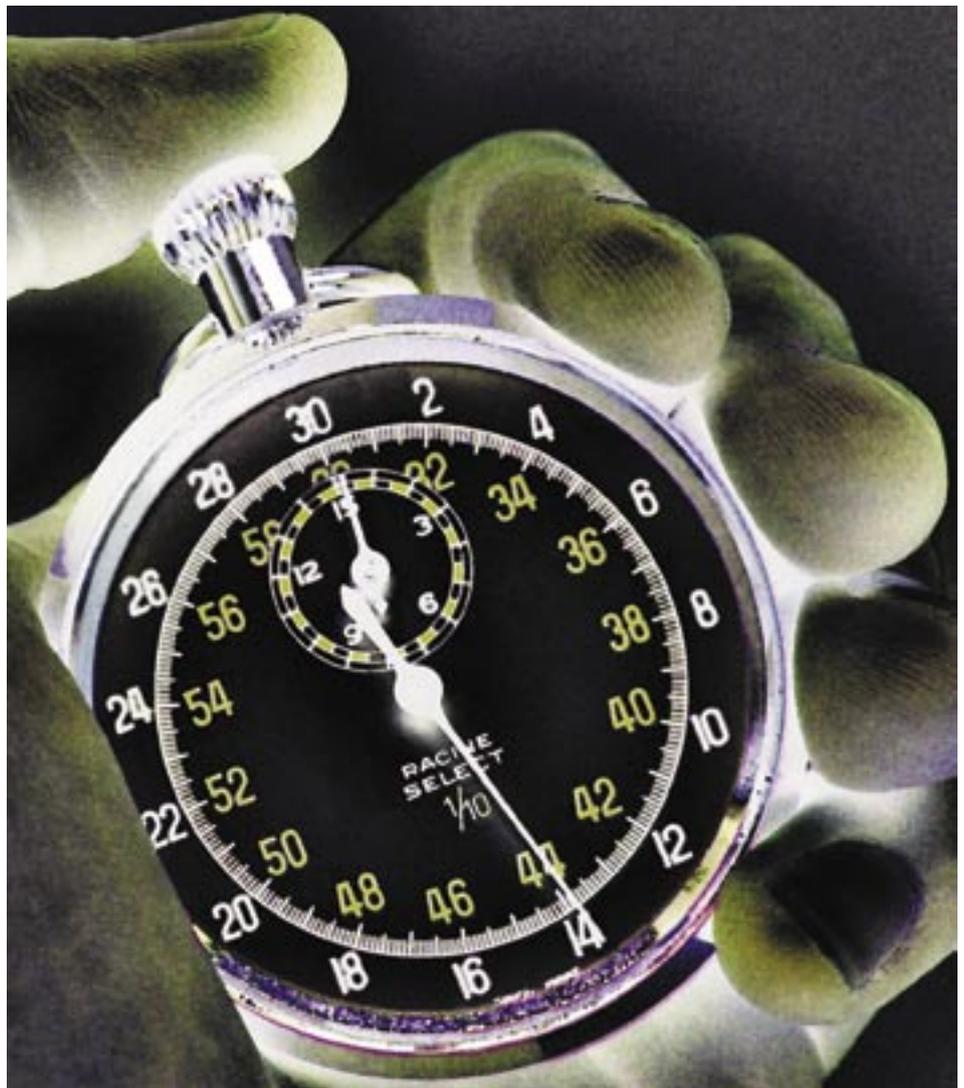
Sind bei chronischer bakterieller Prostatitis vermehrt Mikroben mit anti-mikrobizider Potenz im Spiel?

Wie wird die LH-Sekretion bei Männern durch Testosteron und Estradiol reguliert?

Kongressberichte

GnRH-Antagonisten zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms: Schnelle Wirkung nachgewiesen

Gezielte Krebstherapie beim PCa: Neue Strukturen und Signalwege im Visier



auch im Internet: www.andrologien.info



Anzeige

Inhalt

Ejakulationsstörungen

Licht in die „Black Box“ der männlichen Sexualfunktionen? 35

Fachliteratur

Fluoxetin und Tadalafil in der Behandlung bei Ejaculatio praecox 40

Kann Patienten mit erektiler Dysfunktion infolge Rückenmarkverletzung mit Vardenafil zur Ejakulation verholfen werden? 41

Verbesserte Regenerationsfähigkeit erektiler Nerven bei Führung durch GDNF-überexprimierende Schwann-Zellen im Tierexperiment 42

Sind bei chronischer bakterieller Prostatitis vermehrt Mikroben mit anti-mikrobizider Potenz im Spiel? 43

Wie wird die LH-Sekretion bei Männern durch Testosteron und Estradiol reguliert? 44

Seltene Krankheiten im Fokus von Medizin und Politik 46

Kongressberichte

Mit Obst und Gemüse gegen inflammatorisches Prostatakarzinom 47

Lange Hormonablation nach Strahlentherapie 47

Bei Metastasen besser kontinuierlich Androgene unterdrücken 47

Allopurinol gegen Apoptose bei Hodenkarzinom? 47

Neue Indikationen für PDE5-Hemmer? 47

GnRH-Antagonisten zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms: Schnelle Wirkung nachgewiesen 48

Gezielte Krebstherapie beim Prostatakarzinom
Neue Strukturen und Signalwege im Visier 48

Frischer Wind in der Forschung durch Epigenetik 48

Biomarker bei PCA: Schwieriges Geschäft
Fusionsgene als neue Hoffnungsträger 49

Hochrisiko-HPV-Typen bei jedem fünften jungen Mann 49

Tissue engineering: Durchbruch geschafft? 49

Pharmainformationen

Neues Vaterschaft-Feststellungsverfahren:
Verbesserte Rechtslage für zweifelnde Eltern 50

Androgenetische Alopezie
Damit der Mann nicht „alt aussieht“ – Belastung durch
Haarausfall ernst nehmen 50

Update der TAX 327-Studie bestätigt Taxotere®
als Therapie der Wahl 51

Längerer Therapiedauer mit Sunitinib erhöht Chancen
auf Tumorrückbildungen 52

Metastasiertes Prostatakarzinom: Neues
Medikament beschleunigt Hormonentzug 53

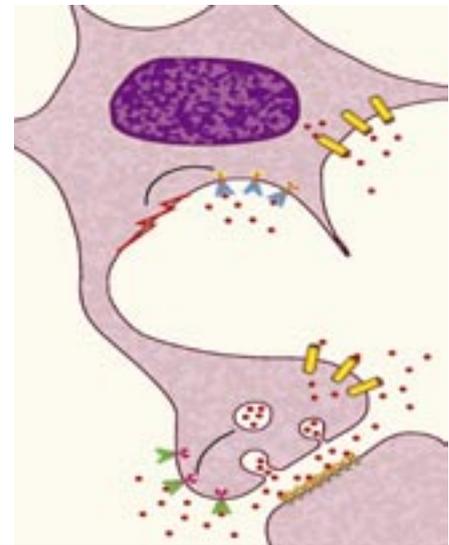
Neues Wirkprinzip der mTOR-Hemmung verbessert Überlebenszeit
und Lebensqualität bei Patienten mit hohem Risiko 54

Fünf Jahre ED-Therapie mit Tadalafil: Hohe Zufriedenheit
mit der Behandlung 54

Impressum 55



36



38



Ejakulationsstörungen

Licht in die „Black Box“ der männlichen Sexualfunktionen?



Über die Steuerung der Ejakulation ist bislang erheblich weniger bekannt als über die der Erektion. Demzufolge sind Behandlungsstrategien bei Erektionsstörungen das „Stiefkind“ in der Therapie der Sexualstörungen beim Mann. Im Vordergrund steht hierbei die Ejaculatio praecox mit erheblichen negativen Auswirkungen auf das Sexualleben der Betroffenen und der Partnerinnen. Doch bereits bei der Definition der Ejaculatio praecox scheiden sich die Geister. Während die einen auf einer objektiven Zeitmessung beharren, orientieren sich andere unter praktischen Gesichtspunkten eher am subjektiven Empfinden und am Leidensdruck des Patienten. In den letzten Jahren wurde die Rolle des Serotonins bei der inhibitorischen Kontrolle des Ejakulationsreflexes eingehend untersucht. Hieraus resultierten Therapievorsuche mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) als Dauermedikation und als Anwendung bei Bedarf. Verschiedenen weiteren Ejakulationsstörungen wie schmerzhaften Ejakulationen, Anejakulation und retrograder Ejakulation liegen zumeist medikamentöse oder operative Interventionen zugrunde.

Neurophysiologie der Ejakulation

An der Ejakulation sind glanduläre (Prostata, Samenbläschen) wie auch muskuläre (Vas deferens, Blasenhal, Musculus bulbospongiosus) Strukturen beteiligt und werden über ein komplexes Zusammenspiel des sympathischen, parasympathischen und

somatischen Nervensystems gesteuert. Deren jeweilige Zentren im Rückenmark liegen im thorakolumbalen Bereich, im Sakralmark bzw. im Onufschschen Kern (**Abb. 1**). In ihnen werden zentrale und periphere, sensorische Signale verarbeitet und als sekretorische und motorische Impulse an die pelvinoperinealen ana-

tomischen Korrelate der Ejakulation ausgegeben. Eine herausragende Rolle spielen hierbei die so genannten lumbalen spinothalamischen Zellen im L3-L4. Sie senden Projektionen zu den sympathischen und parasympathischen präganglionären Neuronen, die insbesondere die Prostata und die Samenbläschen innervieren sowie Projektionen zu den Motoneuronen des Musculus bulbospongiosus. Darüber hinaus projizieren die lumbalen spinothalamischen Zellen zum Nucleus subparafascicularis des Thalamus [1].

Anhand von Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Studien wurden Gehirnareale identifiziert, die mutmaßlich an der Kontrolle der Ejakulation beteiligt sind [2]. Bei diesem bildgebenden Verfahren werden Erhöhungen des regionalen zerebralen Blutflusses sichtbar gemacht und daraus auf gesteigerte Aktivität geschlossen.

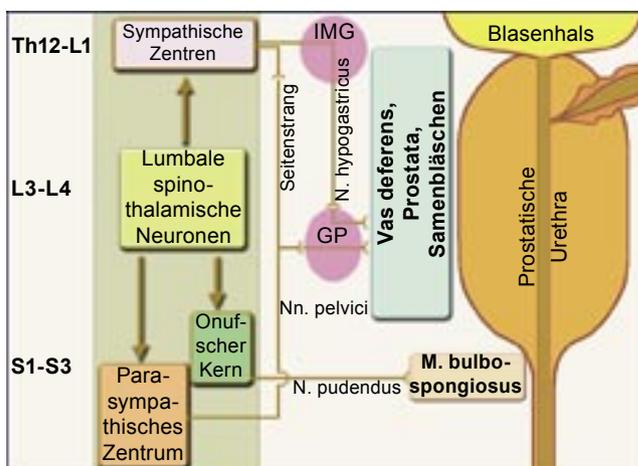


Abb. 1: Schematische Darstellung der sympathischen, parasympathischen und somatischen Zentren für den Ejakulationsreflex im Rückenmark, wie sie am Rattenmodell identifiziert worden sind: Die lumbalen spinothalamischen Neuronen (L3-L4) fungieren als spinales Koordinationszentrum für die peripheren ejakulationsauslösenden Prozesse. Bei Ratten kann durch elektrische Mikrostimulation dieser Neuronen die Ejakulation mit der Expulsion motiler Spermien ausgelöst werden. Aufgrund der vergleichbaren Organisation des Rückenmarks bei Mensch und Ratte kommt diesen Befunden auch Bedeutung in der Reproduktionsmedizin zu.

IMG = Intermesenterisches Ganglion;
GP = Ganglion pelvinum
(mod. nach Borgdorff AJ, et al. 2008).

Die am stärksten ausgeprägten Aktivitäten wurden in Strukturen der Übergangszone von Mesenzephalon und Dienzephalon einschließlich des ventralen Tegmentums registriert. Deutliche Aktivitäten zeigten sich auch in Arealen des Striatum und des Cortex cerebri. Jedoch fand sich bei Männern – anders als in Rattenversuchen – kein erhöhter Blutfluss in der Area praeoptica mediana.

Interessanterweise wurden während der Ejakulation auch weite Anteile des Kleinhirns aktiviert. Da zerebellare Strukturen bekannterweise bei Emotionen eine Rolle spielen, schließen die Autoren, dass nicht nur Bewegungen des Probanden zu den Reaktionen des Kleinhirns im Zusammenhang mit der Ejakulation geführt haben.

Insgesamt zeigt das zerebrale Erregungsmuster bei der Ejakulation (Orgasmus) eine ähnliche Verteilung wie sie auch bei anderen „Belohnungen“ beobachtet wird. Analogien zu Berichten über zerebrale/zerebellare Aktivierung während eines „Heroin Rush“, sexueller Erregung, dem Lauschen erbaulicher Musik oder dem Empfang eines unerwarteten Geldsegers sind auffällig.

Deaktivierung während der Ejakulation findet in Teilen der Amygdala und dem entorhinen Kortex statt. Über ein breites Spektrum von Spezies hinweg, lässt sich eine Aktivierung der Amygdala bei Angst machenden Stimuli nachweisen.

Obwohl die urogenitalen Funktionen bei Männern mit Rückenmarkverletzungen deutlich beeinträchtigt sind, ist seit geraumer Zeit bekannt, dass Männer mit kompletter Durchtrennung des thorakalen Rückenmarks vielfach in der Lage sind, aufgrund peripherer Stimulation zu ejakulieren.

In einer aktuell veröffentlichten tierexperimentellen Untersuchung von Borgdorff et al. (2008) wurden die spinothalamischen Neuronen im Lendenwirbelbereich (L4) als wesentliches anatomisches Äquivalent für

die Regulation der Ejakulation identifiziert. Bei anästhesierten Rattenmännchen führte eine kurze elektrische Mikrostimulation im Bereich dieser Zellen zum Ausstoß von Samen mit zum Teil motilen Spermien [3]. Diese Ergebnisse können dazu beitragen, Männern mit einer Rückenmarkverletzung zu physiologischeren Ejakulationen, befriedigenderem Geschlechtsverkehr und natürlicherer Zeugung von Kindern zu verhelfen [4].

Ejaculatio praecox: Definition, Prävalenz, Diagnostik

Bei der Definition des vorzeitigen bzw. zu frühen Samenergusses (Ejaculatio praecox) bestehen Kontroversen zwischen Befürwor-

Der vorzeitige Samenerguss ist die persistierende oder rezidivierende Störung, bei der die Ejakulation – über die der Betroffene keine willentliche Kontrolle hat – zum Leidwesen des Betroffenen und/oder der Partnerin bereits bei minimaler Stimulation entweder schon vor oder direkt nach der Penetration stattfindet [5].

tern einer objektiven Messmethode und jenen, die sich eher an der Belastung für Betroffene und/oder der Partnerinnen orientieren. Erste verwenden die von Waldinger und Kollegen eingeführte, mit der Stoppuhr gemessene IELT (Intravaginal Ejaculatory Latency Time). Diese wird zumeist in klinischen Studien herangezogen, um Behandlungsstrategien für Ejaculatio praecox bewerten zu können.

Für die Belange der Praxis eignet sich die IELT kaum. Zudem wurde von Rosen et al. (2007) ermittelt, dass geschätzte und gemessene IELT für

die Diagnose der Ejaculatio praecox austauschbar sind [7]. Weniger die objektive Zeit als vielmehr das subjektive Empfinden des Patienten ist dafür entscheidend, ob ein Behandlungsbedarf besteht. In der von MacMahon CG, et al. (2004) publizierten Definition der Ejaculatio praecox liegt die Betonung auf dem Leidensdruck, der bei mangelnder willentlicher Kontrolle des Ejakulationsprozesses entsteht [5].

In der Praxis haben sich validierte Fragebögen, anhand derer sich die Fähigkeit zur Ejakulationskontrolle und das Ausmaß des Leidensdrucks bei beiden Partnern – so genannte Patient Reported Outcomes (PROs) – ermitteln lassen, weitgehend bewährt. Mit wenigen dieser PROs lässt sich ein Profil der Ejaculatio praecox erstellen (Premature Ejaculation Profile; PEP), anhand dessen unabhängig von der IELT zwischen Männern mit und ohne vorzeitigem Samenerguss unterschieden werden kann.

Ejaculatio praecox gilt als die häufigste Sexualstörung des Mannes. Angaben zur Prävalenz gehen allerdings weit auseinander – von 9 % bis hin zu 31 % [1]. In einer neueren Erhebung in Deutschland, Italien und den Vereinigten Staaten – der Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes

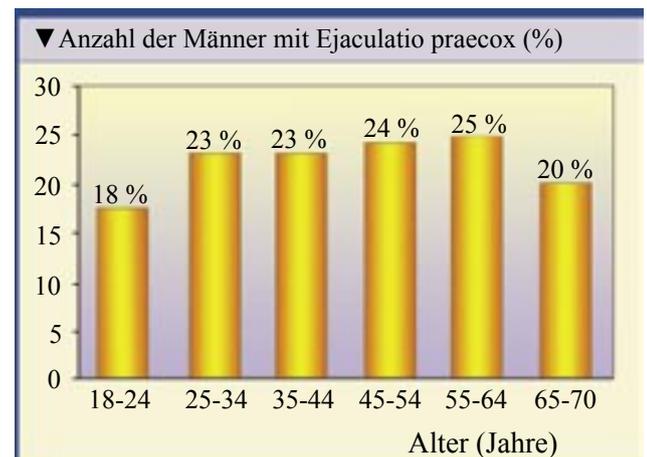


Abb. 2: Prävalenz der Ejaculatio praecox nach Altersgruppen: Ergebnisse der Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey, einer Internet-basierten Umfrage in Deutschland, Italien und den USA (Porst H, et al. 2007).

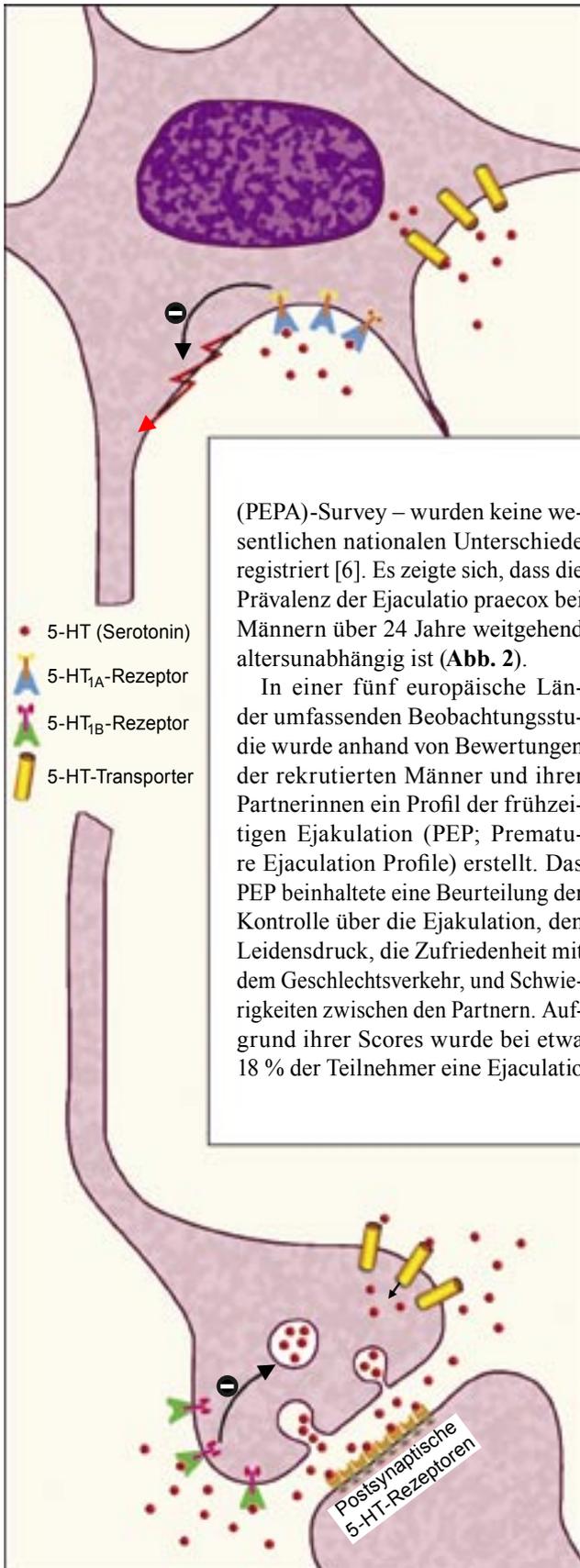


Abb. 3A: Bei einer Erhöhung der 5-HT-Freisetzung sorgen verschiedene Mechanismen zur Begrenzung der serotoninerger Aktivität.

(1) Serotonerge Neuronen besitzen am Zellkörper und den Dendriten 5-HT_{1A}-Autorezeptoren. Bei deren Aktivierung feuert das Neuron mit verringertem Aktionspotential, so dass die 5-HT-Freisetzung in den synaptischen Spalt verringert wird.

praecox diagnostiziert. Diese Männer hatten im Durchschnitt eine mit

Es erscheint gesichert, dass der ejakulatorische Prozess im Gehirn durch die Wirkung von Serotonin an postsynaptischen Rezeptoren einer inhibitorischen Kontrolle unterliegt.

der Stoppuhr gemessene IELT von 3,3 Minuten – gegenüber 10,0 Minuten bei den Studienteilnehmern ohne Ejaculatio praecox. Diesbezüglich be-

Abb. 3B: An der Synapse kommen zwei Mechanismen, durch die eine Überstimulation der postsynaptischen 5-HT-Rezeptoren verhindert werden kann, zum Tragen:

(2) Präsynaptische 5-HT_{1B}-Autorezeptoren werden aktiviert, wenn an der Synapse 5-HT freigesetzt wird. Hierdurch wird ebenfalls die präsynaptische Freisetzung von 5-HT verringert.

(3) Serotonerge Neuronen verfügen in der Plasmamembran über 5-HT-Transporter, durch die eine Serotonin-Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron stattfindet (nach Giuliano F, Clément P, 2006).

stand allerdings eine nicht unerhebliche Überlappung zwischen den Gruppen [8]. Aus diesen Befunden wird insbesondere deutlich, dass die Diagnose Ejaculatio praecox sehr unterschiedlich ausfallen kann, je nach dem sich der Arzt an der IELT oder PROs orientiert. Diese Daten decken sich weitgehend mit jenen, die zuvor in einer ähnlich konzipierten US-amerikanischen Studie ermittelt worden waren [9].

Serotonin und Ejaculatio praecox

Dem Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) kommt die maßgebliche Rolle bei der inhibitorischen Kontrolle des Ejakulationsreflexes zu [1]. Seine Freisetzung wird über verschiedene Mechanismen durch die serotoninerger Neuronen selbst reguliert. Aktivierte somatodendritische Serotonin-Autorezeptoren (5-HT_{1A}-Rezeptoren) hemmen das Feuern der Nervenzellen (Abb. 3A). Die Freisetzung von 5-HT in den synaptischen Spalt wird durch 5-HT_{1B}-Autorezeptoren inhibiert. Zudem findet durch 5-HT-Transporter eine Wiederaufnahme von Serotonin in das präsynaptische Neuron statt (Abb. 3B).

Befunde aus tierexperimentellen Untersuchungen, bei denen Ratten 5-HT in serotonerge Projektionsfelder des Vorderhirns und der Area praeroptica mediana des Hypothalamus injiziert wurde, belegen den inhibitorischen Effekt des 5-HT auf den ejakulatorischen Prozess. Über die Rolle von 5-HT bei der spinalen Kontrolle des Ejakulationsreflexes liegen hingegen uneinheitliche Befunde vor.

Durch Blockade der 5-HT-Transporter mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) lässt sich anhaltend eine Erhöhung des 5-HT-Spiegels in den Synapsen und um die Zellkörper im serotoninerger System erzielen. Seit den frühen 1990er Jahren wurden zahlreiche klinische Prüfungen mit SSRI (Fluoxetin, Ser-

tralin, Paroxetin) durchgeführt, in denen insgesamt die Wirksamkeit dieser Substanzgruppe in der Behandlung bei Ejaculatio praecox nachgewiesen worden ist. Bei chronischer Anwendung erreichten bis zu 85 % der Patienten binnen weniger Wochen eine

Ejakulationsverzögerne Effekte der SSRI sind bei chronischer Medikation stärker ausgeprägt als bei Einnahme nach Bedarf.

etwa sechs- bis achtfache Verlängerung ihrer Latenzzeit bis zur Ejakulation. Allerdings sind bei längerfristiger Einnahme von SSRI eine Reihe von Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Übelkeit, Schläfrigkeit und verminderte Libido zu gewärtigen. Zudem können SSRI andere Sexualstörungen wie Anejakulation verursachen.

Inwieweit auch bei einer Einnahme von SSRI bei Bedarf eine Besserung bei Ejaculatio praecox erreicht wird, ist aufgrund der stark diskrepanten Studienergebnisse nicht klar. Auch mit Dapoxetin, einem SSRI mit kurzer Halbwertszeit wurden statistisch signifikant verlängerte Latenzzeiten erreicht. Die Wirksamkeit der Substanz begann mit der ersten Einnahme. Allerdings wurde maximal eine Verlängerung der IELT auf das knapp Vierfache erzielt.

Verzögerte Ejakulation

Im Alter nimmt die Empfindlichkeit gegenüber taktilen sexuellen Reizen physiologischerweise ab. Daher benötigen ältere Männer zur Ejakulationsauslösung eine höhere Reizintensität. Beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau, die mehrere Kinder geboren hat, reicht der den Penis stimulierende Kontakt mit der Vaginalwand unter Umständen nicht aus, um

den Ejakulationsreflex auszulösen, bevor es zur Erschlaffung bzw. zur Erschöpfung kommt.

Die Ejakulation kann auch bei Männern mit einem schwergradigen Hypogonadismus oder einer Hyperprolaktinämie verzögert sein. Verschiedentlich wurde über Medikamenten-bedingte Verzögerungen der Ejakulation berichtet. Diesbezüglich sind Alpha-Blocker und Psychopharmaka zu nennen.

Schmerzhafte Ejakulation

Schmerzhafte Erektionen können sowohl durch chronische als auch durch akute Prostatitiden sowie durch Symptome des unteren Harntraktes (LUTS) infolge einer benignen Prostatihyperplasie (BPH) verursacht werden. Typischerweise verspüren die Patienten bei der Ejakulation ein Stechen oder Reißen. Durch eine Behandlung mit Alpha-Blockern kann betroffenen Männern in den meisten Fällen geholfen werden.

Retrograde Ejakulation/Anejakulation

Bei der retrograden Ejakulation gelangt die Samenflüssigkeit in die Harnblase, anstatt durch die Harnröhre ausgestoßen zu werden. Das ist eine Folge der Schwächung oder Zerstörung des inneren Harnblasenschließmuskels. Dieser ist weniger stark als der unmittelbar unterhalb der Prostata lokalisierte äußere Schließmuskel und trägt auch in geringerem Maße zur Harnkontinenz bei.

Als Ursache für retrograde Ejakulation kommen in erster Linie chirurgische Eingriffe wie die Prostatektomie, Verletzungen im Bereich des Damms oder Rektums und Rückenmarkerkrankungen/-verletzungen in Betracht. Ferner können ein Diabetes mellitus und Alkoholabusus über die Auslösung von Neuropathien ursächlich sein. In seltenen Fällen führt die Einnahme von Alpha-Blockern zu retrograder Ejakula-

tion oder es besteht eine Entzündung der ableitenden Samenwege.

Die retrograde Ejakulation gilt als harmlos. Allerdings kommt es zu Infertilität. Bei Kinderwunsch kann die Aufbereitung des Samens aus dem nach einer Ejakulation gewonnenen Urin zur In-vitro-Fertilisation herangezogen werden.

Zur Klärung der Häufigkeit und Art von Ejakulationsstörungen bei Männern unter der Einnahme von Alpha-Blockern unternahm Hellstrom und Sikka (2006) Untersuchungen an jungen, gesunden Männern ohne Erektionsprobleme und ohne Prostatabeschwerden. Die Probanden erhielten randomisiert fünf Tage lang entweder 0,8 mg Tamsulosin, 10 mg Alfuzosin oder ein entsprechendes Placebo. In der Tamsulosin-Gruppe wurde im Gegensatz zu der Alfuzosin- und der Placebo-Gruppe ein deutlich reduziertes Ejakulatvolumen registriert. Dies betraf etwa 90 % der Probanden, von denen sogar 35 % Anejakulationen hatten [10].

Bemerkenswert bei der Studie von Hellstrom und Sikka (2006) war, dass die Suche nach Spermien im postejakulatorischen Urin keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen lieferte. Das widerspricht der Annahme, dass Alpha-Blocker wie insbesondere Tamsulosin durch einen relaxierenden Effekt an der glatten Muskulatur des Blasenhalses deren Schließfähigkeit herabsetzt und so retrograde Ejakulationen begünstigt. Allerdings ließe sich damit der hohe Anteil an Männern mit Ejakulationsstörungen, die Tamsulosin einnehmen, gegenüber jenen, die einen anderen Alpha-Blocker anwenden (<1 %), auch nicht erklären. Das Bindungsprofil verschiedener Alpha-Blocker an α_1 -adrenerge Rezeptoren ist weitgehend identisch, so dass durch Alpha-Blocker hervorgerufene Ejakulationsstörungen offenbar auf periphere oder zentrale nervale Mechanismen zurückzuführen sind.

Hisasue S, et al. (2006) kamen bei einer Untersuchung von Ejakulations-

störungen insbesondere unter Tamsulosin-Einnahme zu dem Ergebnis, dass offenbar eine verminderte Kontraktilität der Samenbläschen zu einem signifikant verringerten Ejakulatvolumen führen kann [11].

Ejakulationsstörungen und Prostatakrebs

Männer, die sich der Behandlung eines lokalisierten Prostatakarzinoms unterziehen, müssen danach mit Ejakulationsstörungen in der einen oder anderen Form rechnen. Typisch sind reduzierte Ejakulatvolumina nach radikaler Prostatektomie oder schmerzhaftes Ejakulationen nach einer Strahlentherapie. Doch schon vor einer diesbezüglichen Therapie liegt bei der Hälfte der Patienten bereits ein vermindertes Ejakulatvolumen vor. Waltz J, et al. (2007) ermittelten in einer Kohorte von 1 273 Studienteilnehmern anhand von Fragebögen die

Rate an Männern mit vermindertem Ejakulatvolumen, schmerzhaften Ejakulationen und zugleich vorliegender erektiler Dysfunktion. Von den im Durchschnitt 58-jährigen Männern hatten 46 % ein vermindertes Ejakulatvolumen und 11 % klagten über schmerzhaftes Ejakulationen. Beide Störungen führten bei einem Großteil der Männer zu erheblicher Besorgnis [12]. *jfs* ◀

Literatur:

- [1] Giuliano F, Clément P, 2006. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol* 50:454-466.
 [2] Holstege G, Georgiadis JR, Paans AMJ, et al. 2003. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 23:9185-9193.
 [3] Borgdorff AJ, Bernabé J, Denys P, et al. 2008. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol* doi:10.1016/j.eururo.2008.03043
 [4] Shindel AW, Lue TF 2008. Coming around to a new understanding of the neurophysiology of ejaculation. *Eur Urol* doi:10.1016/j.eururo.2008.03045
 [5] McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al.

2004. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 1:58-65.

[6] Porst H, Montorsi E, Rosen RC, et al. 2007. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: Prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 51:816-824.

[7] Rosen RC, McMahon CG, Niederberger C, et al. 2004. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol* 177:1059-1064.

[8] Giuliano F, Patrick DL, Porst H, et al. for the 3004 Study Group 2008. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. *Eur Urol* 53:1048-1057.

[9] Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, et al. 2005. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2:358-367.

[10] Hellstrom WJG, Sikka SC, 2006. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 176:1529-1533.

[11] Hisasue S, Furuya R, Itoh H, et al. 2006. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol* 13:1311-1316.

[12] Walz J, Perrotte P, Gallina A, et al. 2007. Ejaculatory disorders may affect screening for prostate cancer. *J Urol* 178:232-238.

Fluoxetin und Tadalafil in der Behandlung bei Ejaculatio praecox

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde untersucht, inwieweit sich die IELT (intravaginal ejaculatory latency time) durch die Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI; Fluoxetin) und einem Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer (Tadalafil) jeweils allein oder in Kombination verlängern lässt (Mattos RM, et al. 2008):

Für die prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Prüfung wurden 60 Patienten (25 bis 59 Jahre alt) mit lebenslang bestehender Ejaculatio praecox rekrutiert. Die Männer hatten eine IELT ≤ 90 sek und waren diesbezüglich zuvor nicht behandelt worden. Ihre Scores beim IIEF (International Index of Erectile Function) lagen ≥ 26 .

Vier Behandlungsgruppen wurden je 15 Patienten zugeteilt. Sie erhielten zwölf Wochen lang entweder Fluoxetin plus Placebo, Tadalafil plus Placebo, Fluoxetin plus Tadalafil oder Placebo plus Placebo. Die Teil-

nehmer wurden angewiesen, einmal wöchentlich den SSRI (90 mg) einzunehmen und den PDE5-Hemmer (20 mg) zwischen einer und 36 Stunden vor einem geplanten Geschlechtsverkehr anzuwenden.

Die IELT wurde mit einer Stoppuhr am Handgelenk gemessen.

Nahezu Versiebenfachung der IELT bei Kombinationstherapie

Zwischen den Gruppen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Alter und IELT vor Studienbeginn.

Die Zunahme der IELT in der Gruppe, die Fluoxetin plus Tadalafil erhalten hatte, betrug 578 %. Mit Fluoxetin plus Placebo, mit Tadalafil plus Placebo und mit Placebo wurden Verlängerungen der IELT von 313 %, 278 % bzw. 36 % erreicht.

FAZIT: Im Vergleich zu Placebo, Fluoxetin allein und Tadalafil allein wurde mit der Kombination Fluoxetin/Tadalafil eine signifikant stärker ausgeprägte Verlängerung der IELT erreicht.

→ Dass Männer mit Ejaculatio praecox durch härtere Erektionen zu einer besseren Kontrolle über die Ejakulation kommen, wurde seit längerem diskutiert. Weiterhin wird vermutet, dass hierbei auch eine psychologische Komponente eine Rolle spielt – selbst bei Männern, die normalerweise keine Potenzprobleme haben. *jfs* ◀

Mattos RM, Lucon AM, Srougi M, 2008. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urol Int* 80:162-165.

Kann ED-Patienten infolge Rückenmarkverletzung mit Vardenafil zur Ejakulation verholfen werden?

Bei Männern mit Rückenmarkverletzung ist die Fähigkeit zur Ejakulation häufiger und einschneidender eingeschränkt als die erektile Funktion. Von einer internationalen Arbeitsgruppe wurde diesbzüglich untersucht, inwieweit bei solchen Patienten durch Vardenafil neben der Besserung einer ED auch positive Effekte hinsichtlich der Ejakulation erreicht werden können (Giuliano F, et al. 2008):

Mit der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, Dosis-flexiblen Parallelgruppenstudie sollten primär die Wirksamkeit und Sicherheit von Vardenafil hinsichtlich der Besserung der erektilen Funktion bei Männern mit ED aufgrund einer Rückenmarkverletzung geprüft werden (Giuliano F, et al. 2006). Über 18-jährige Männer mit zumindest sechs Monate zurückliegender Rückenmarkverletzung und dadurch verursachter Erektionsprobleme wurden in die Studie aufgenommen, wenn in einer vierwöchigen behandlungsfreien Vorlaufphase $\geq 50\%$ von mindestens vier Versuchen eines Geschlechtsverkehrs erfolgreich waren. Anschließend erhielten die 418 rekrutierten Patienten randomisiert für vier Wochen entweder 10 mg Vardenafil oder ein Plazebo. Danach konnte die Dosierung beibehalten oder auf 5 mg bzw. 20 mg Vardenafil angepasst werden.

Ejakulationshäufigkeit, Erektilität, Selbstbewusstsein und Lebensqualität wurden anhand validierter Fragebögen bewertet.

Verbesserung von Ejakulation und Orgasmus

Bei den Patienten mit einer Rückenmarkverletzung der Kategorie A nach der American Spinal Injury Association kam es in der Vardenafil-Gruppe über den zwölfwöchigen Behandlungszeitraum pro Patient im Mittel in 8 % der Versuche zur Ejakulation gegenüber 4 % in der Plazebo-Gruppe. Bei Patienten mit einer Verletzung der Kategorie B-D waren es entsprechend 29 % versus 15 % (Abb. 1).

Die Frage nach der Häufigkeit, mit der beim Geschlechtsverkehr ein Orgasmus verspürt wurde, beantworteten die Männer in der Vardenafil-Gruppe deutlich öfter gegenüber der Ausgangssituation verbessert als in der Plazebo-Gruppe (Abb. 2).

Gehobenes Selbstwertgefühl

Der Score für die Global Confidence Question stieg in der Vardenafil-Gruppe von 2,5 auf 3,5 und in der Plazebo-Gruppe von 2,6 auf 2,9 ($p = 0,0001$). Bei mehr als doppelt so vielen Männern wurde ein moderat verbessertes Selbstwertgefühl registriert (32 % vs. 15 %).

Bei der Einschätzung des psychologischen allgemeinen Wohlergehens resultierte eine signifikant bessere

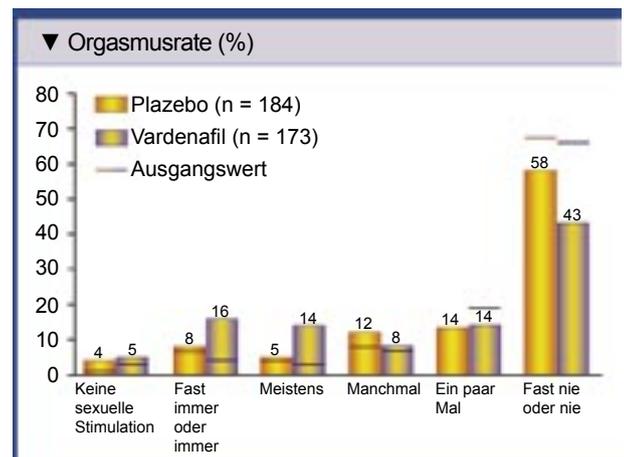


Abb. 2: Antworten der Patienten auf die Frage: „Wie oft haben Sie einen Orgasmus verspürt?“ (nach Giuliano F, et al. 2008).

Bewertung in der Vardenafil-Gruppe. Die Bewertung der Lebensqualität ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

FAZIT: Unter der Behandlung mit Vardenafil verbesserten sich sowohl die Häufigkeit der Ejakulationen als auch das Selbstwertgefühl der ED-Patienten mit einer Rückenmarkverletzung signifikant.

→ Über den Mechanismus, der bei den Patienten mit Rückenmarkverletzung unter der Einnahme von Vardenafil zu einer Verbesserung der ejakulatorischen Funktion führen kann, lässt sich nur spekulieren. Die Autoren vermuten, dass rigidere Erektionen die Auslösung des ejakulatorischen Reflexes begünstigen. Sie verweisen auf die gemeinsamen peripheren Afferenzen über den Nervus penis dorsalis, die sowohl bei der reflexogenen Erektionsauslösung als auch bei der Ejakulation eine Rolle spielen. *jfs* ◀

Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, et al. for the Vardenafil Study Group. 2008. Vardenafil improves ejaculation success rates and self-confidence in men with erectile dysfunction due to spinal cord injury. Spine 33: 709-715.

Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, et al. for the Vardenafil Study Group. 2006. Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. Neurology 66:210-216.

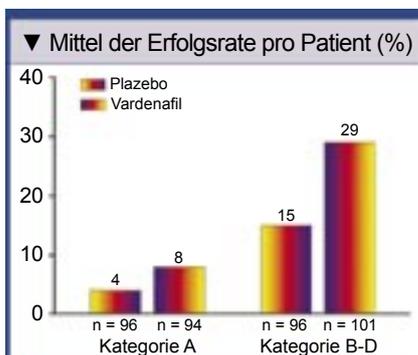


Abb. 1: Gemittelte Ejakulationserfolgsrate bei ED-Patienten gesondert nach der Schwere der Rückenmarkverletzung (nach Giuliano F, et al. 2008).

Verbesserte Regenerationsfähigkeit erektiler Nerven bei Führung durch GDNF-überexprimierende Schwann-Zellen im Tierexperiment

Nach radikaler Prostatektomie kommt es infolge Verletzung oder Exzision der kavernösen Nerven vielfach zu erektiler Dysfunktion. Auch bei Anwendung verfeinerter Nerven-erhaltender Operationstechniken wird die erektile Funktion bei zahlreichen Patienten nicht wieder hergestellt oder bleibt eingeschränkt. Im Tierversuch ließ sich die Regenerationsfähigkeit der kavernösen Nerven mittels Implantation von Führungsröhrchen, die syngenetische Schwann-Zellen enthielten, erheblich verbessern (May F, et al. 2004). In einer weiter führenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die Regeneration der Nerven mittels transgen erzeugten Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF)-überexprimierenden Schwann-Zellen beschleunigt werden kann (May F, et al. 2008):

Bei Versuchstieren mit exzidierten kavernösen Nerven wurden Silikonröhrchen mit eingestreuten GDNF-überexprimierenden oder das Reporter-Gen grün fluoreszierendes Protein (GFP)-exprimierenden Schwann-Zellen in die Lücke implantiert. Als positive Vergleichsgruppe fungierte eine Anzahl laparotomierter Tiere ohne Nervenexzision. Bei negativen Kontrollen wurde lediglich die Nervenexzision durchgeführt. Nach einem

dreimonatigen Beobachtungszeitraum fand die Auswertung der Nervenregenerate durch Elektrostimulation mit Beurteilung der sichtbaren Erektion und der Druckveränderung im Corpus cavernosum statt.

Rasche Wiederherstellung der erektilen Funktion

In der Gruppe von Ratten, denen nach Exzision der kavernösen Nerven bilateral ein Silikonröhrchen mit GDNF-überexprimierenden Schwann-Zellen zwischen die Nervenendigungen implantiert worden war, wurde bereits nach sechs Wochen bei 90 % der Tiere eine intakte erektile Funktion festgestellt. Bei Tieren, denen Röhrchen mit GFP-exprimierenden Schwann-Zellen eingepflanzt worden waren, erlangte nach sechs Wochen nur die Hälfte die volle Erektionsfähigkeit zurück (Abb.).

Stärker ausgebildete Nervenbündel durch GDNF-Stimuli

Die histologische Analyse von Schnitten durch die Silikontubuli nach zwölf Wochen zeigte regenerierte Nerven im Zentrum und nichtzelluläre Matrix, mit der die Lücke zur Innenwand der Röhrchen ausgefüllt war. Um die

Nervenfaszikel hatte sich gut vaskularisiertes Perineum gebildet.

Beim Vergleich der Querschnitte regenerierter Nerven, die in Röhrchen mit GDNF-überexprimierenden Schwann-Zellen und solchen, die in Röhrchen mit GFP-exprimierenden Schwann-Zellen herangewachsen waren, erwiesen sich erstere als dicker.

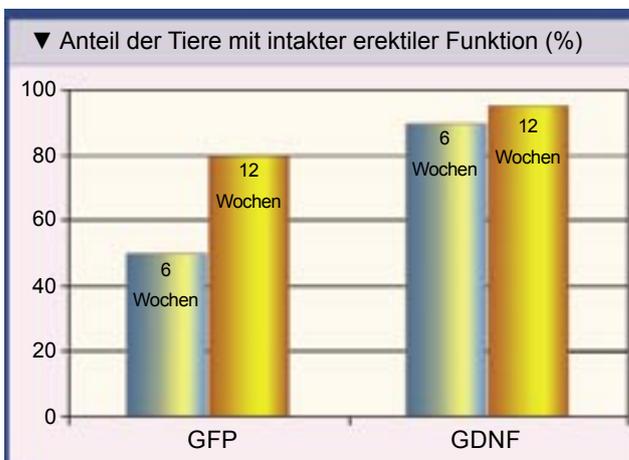
FAZIT: Nach Exzision der kavernösen Nerven erhöht ein implantiertes Röhrchen mit Schwann-Zellen als Führungsschiene für den aussprossenden Nerv dessen Regenerationsfähigkeit im Rattenmodell erheblich. Werden GDNF-überexprimierende Schwann-Zellen verwandt, verkürzt sich die Zeit bis zur Wiederherstellung der erektilen Funktion deutlich.

→ Als Verfahren zur raschen Regeneration von Nerven und Endorgan nach radikaler Prostatektomie hat sich die autologe Nerventransplantation in klinischen Studien als nur begrenzt effektiv erwiesen. Mit der Strategie, den aussprossenden Nerven entlang einer Leitschiene zu führen, bietet sich eine viel versprechende Alternative an. Ideal sind mit Schwann-Zellen (besser GDNF-überexprimierenden „Turbo“-Schwann-Zellen) gefüllte Röhrchen, denn diesen Zellen kommt bei der Regeneration von Nerven eine Schlüsselrolle zu. Abzuwarten ist indes, ob sich diese Methode auf die Behandlung bei Prostatakrebs-Patienten übertragen lässt.

Bei der Regeneration der Nerven nach radikaler Prostatektomie spielt auch der Zeitfaktor eine wichtige Rolle. Länger andauernde Denervierung des Penis hat die Degeneration der glatten Muskulatur mit unter Umständen irreversiblen Verlust der erektilen Funktion zur Folge. *jfs* ◀

May F, Matiasek K, Vroemen M, et al. 2008. GDNF-transduced Schwann cell grafts enhance regeneration of erectile nerves. *Eur Urol* doi:10.1016/j.eururo.2008.02.003

May F, Weidner N, Matiasek K, et al. 2004. Schwann cell seeded guidance tubes restore erectile function after ablation of cavernous nerves in rats. *J Urol* 172:374-377.



Wiedererlangung der erektilen Funktion nach bilateraler Exzision der kavernösen Nerven im Rattenversuch: Die Lücke in den Nerven wurde durch Implantation eines Silikonröhrchens überbrückt, in das entweder grün fluoreszierendes Protein (GFP)-exprimierende Schwann-Zellen oder Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF)-überexprimierende Schwann-Zellen eingebracht worden waren. Die Beurteilung der erektilen Funktion erfolgte bei einer erneuten Operation nach sechs bzw. zwölf Wochen (nach May F, et al. 2008).

Sind bei chronischer bakterieller Prostatitis vermehrt Mikroben mit anti-mikrobizider Potenz im Spiel?

Körperflüssigkeiten wie das Prostatasekret enthalten Substanzen zur Abwehr einer Infektion. Darunter befinden sich mikrobizide Proteine aus Thrombozyten (PMP, platelet microbicidal proteins), die am Ort der Infektion sezerniert werden und antimikrobielle Aktivität gegenüber einer Reihe von Pathogenen besitzen. Doch bestimmte Bakterienstämme verfügen über ein Gegenmittel. Sie produzieren ein Produkt das PMP inhibiert (SIPMP, secretory inhibitor of PMP). Russische Forscher glauben, dass SIPMP produzierende Bakterienstämme das Auftreten von chronischen bakteriellen Prostatitiden begünstigen können. Sie untersuchten SIPMP-Phänotypen aus urethralen Isolaten von Männern mit und ohne chronische bakterielle Prostatitis (Ivanov IB, et al. 2008):

In den Untersuchungen wurden Isolate von Mikroorganismen aus der Urethra von Patienten mit und ohne chronische bakterielle Prostatitis verwandt.

Mikrobizide Proteine wurden aus Blutplättchen isoliert. Die Bioaktivität dieser PMP-Präparationen gegenüber *Bacillus subtilis* reichte von 0,5 bis 1,0 µg/ml. Zur Identifikation von SIPMP-produzierenden Bakterienstämmen wurde getestet, inwieweit sie die bakterizide Wirkung von PMP auf *B. subtilis* reduzieren.

Bakterienisolate von Prostatitis-Patienten häufig PMP-resistent

Insgesamt wurden 64 Staphylokokken-Isolate getestet, die von 39 Patienten mit und 24 Männern ohne chronische bakterielle Prostatitis stammten. Von ersteren produzierten 51,3 % und von den zweiten 20 % SIPMP ($p < 0,01$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich auch für Diptheroide (63,6 % vs. 11,8 %) und Mikrokokken (40 % vs. 20 %), während bei Streptokokken kein Unterschied zwischen Isolaten von Männern mit und ohne chronische bakterielle Prostatitis festgestellt wurde (**Tabelle**).

Die extrazellulären Produkte von Bakterien, die bei Patienten mit chronischer bakterieller Prostatitis isoliert

worden waren, inhibierten die bakterizide Wirkung von PMP auf *Bacillus subtilis* erheblich stärker als die von gesunden Männern.

FAZIT: Bakterienstämme, die einen Inhibitor für das mikrobizide Protein aus Blutplättchen sezernieren, finden sich vermehrt in den urethralen Bakterienisolaten von Männern mit chronischer bakterieller Prostatitis.

→ Bei einer chronischen bakteriellen Prostatitis persistieren Bakterien

Proteine mit antibakterieller Aktivität

An Orten einer mikrobiellen Infektion setzen Zellen des angeborenen Immunsystems – insbesondere neutrophile Granulozyten und Makrophagen – sowie verschiedene epitheliale Gewebe mikrobizide Substanzen frei. Hierzu zählen β-Defensine, die reichlich in den Hoden und Nieren gebildet werden und Cathelicidine, die an Spermien gebunden, diese vor mikrobiellen Angriffen schützen. Ferner fangen Mucine aufsteigende Keime ab, katalysiert Lysozym die Auflösung bakterieller Zellwände und verringern Proteinase-Inhibitoren die Virulenz von Pathogenen. Insgesamt stellt der Cocktail unterschiedlicher Proteine sozusagen die

Bakterium	Anzahl der SIPMP-Stämme/Gesamt	
	Gesunde Männer	CBP-Patienten
<i>Staphylococcus aureus</i>	5/25	20/39
<i>Corynebacterium</i> spp.	2/17	7/11
<i>Micrococcus</i> spp.	2/10	2/5
<i>Streptococcus</i> spp.	2/10	3/11
<i>Enterobacteriaceae</i>	0/0	9/9
<i>Enterococcus faecalis</i>	0/4	11/15

SIPMP = secretory inhibitor of platelet microbicidal proteins

im sekretorischen System der Prostata, obwohl das Prostatasekret zahlreiche antibakterielle Peptide/Proteine enthält. Anhand der aktuellen In-vitro-Befunde kann auf das Vorkommen von Bakterien mit anti-mikrobizider Potenz geschlossen werden, die sich vorwiegend aus der Urethra von Patienten mit chronischer bakterieller Prostatitis isolieren lassen. Die beschriebene SIPMP-Aktivität könnte ein generell bestimmender Faktor bakterieller Pathogenizität sein.

jfs ◀

Ivanov IB, Gritsenko VA, Kuzmin MD, 2008. Distribution of secretory inhibitor of platelet microbicidal protein among urethral isolates with its correlation with prostatitis. Asian J Androl 10:189-192.

vorderste Verteidigungslinie im Abwehrkampf gegen eingedrungene Pathogene dar.

Auch menschliche Thrombozyten enthalten in ihren α-Granula eine Reihe kationischer antibakterieller Proteine, die bei einer Aktivierung von Thrombin freigesetzt werden. Analysen ergaben, dass sich hierunter insbesondere zwei Varianten von CXC-Chemokinen befinden. Die mikrobizide Aktivität der Proteine aus Blutplättchen (PMP) richtet sich gegen zahlreiche Pathogene einschließlich Gram-positiver Kokken. PMP spielen insbesondere bei der Endokarditis durch „Viridans“-Streptokokken eine wesentliche Rolle. ◀

Wie wird die LH-Sekretion bei Männern durch Testosteron und Estradiol reguliert?

Bezüglich des negativen Feedback-Mechanismus auf der hypothalamisch-hypophysär-testikulären (HHT)-Achse durch Sexualsteroiden bestehen nach wie vor offene Fragen. Um zu klären, welche relativen Beiträge Testosteron und Estradiol zur Regulierung der Luteinisierungshormon (LH)-Sekretion an welchem Ort leisten, wurden Hormonbestimmungen unter Verwendung eines Ablations- und Substitutionsmodells an gesunden Männern und Patienten mit einem idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus (IHH) vorgenommen (Pitteloud N, et al. 2008):

An den Untersuchungen beteiligten sich 22 endokrinologisch normale Männer und 11 Patienten mit einem IHH, verbunden mit einer Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Defizienz. Die IHH-Patienten erhielten eine pulsatile GnRH-Therapie, die auch im Studienverlauf nicht unterbrochen wurde.

Die Testosteron (T)- und Estradiol (E₂)-Spiegel der Studienteilnehmer wurden mittels hoch dosiertem Ketokonazol auf Kastrationsniveau gebracht. Zugleich wurde durch Ketokonazol das Aromatase-Enzymsystem inhibiert.

Die prospektiven Untersuchungen erfolgten in drei Armen mit jeweils

gesunden Männern und IHH-Patienten, an denen sich die Teilnehmer z.T. mehrfach beteiligten (zeitlicher Abstand mindestens drei Monate).

Arm 1: (T-, E₂-), kein Sexualsteroid-Add-back,

Arm 2: (T+, E₂-), T-Add-back mit 125 mg Testosteronenanthat i.m. am 4. Tag,

Arm 3: (T-, E₂+), E₂-Add-back mit Estrogenpflastern 37,5 µg/d vom 4. bis 7. Tag.

(T-, E₂-): Konstant supprimierte Sexualsteroidspiegel

Sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den IHH-Patienten san-

ken die T-Spiegel in allen drei Armen an den Tagen 3 und 4 von physiologischen Ausgangswerten auf Kastrationsniveau.

Bei den Personen in Arm 1 ohne Sexualsteroid-Add-back blieben die T- und E₂-Spiegel über die siebentägige Studiendauer konstant supprimiert.

Der LH-Spiegel stieg bei den gesunden Probanden am 3. bis 4. Tag auf fast das Dreifache an und blieb bis zum 7. Tag nahezu auf dieser Höhe (Abb. 1A). Bei den IHH-Patienten stieg der LH-Spiegel ebenfalls an – allerdings nur um etwa 35 % (Abb. 2A).

Die GnRH-Pulsfrequenz stieg bei den endokrinologisch gesunden Probanden von ausgangs 5,1 Pulsen in 12 h auf 10,6 und 14,3 Pulse in 12 h nach 3 bis 4 bzw. 6 bis 7 Tagen.

(T+, E₂-): Testosteron-Add-back

Nach Substitution von Testosteron blieb der E₂-Spiegel deutlich unterhalb des Ausgangswertes, was auf die Aromatase-inhibierende Wirkung des Ketoconazols zurückzuführen ist.

Der LH-Spiegel sank bei den gesunden Probanden auf ca. die Hälfte ab (Abb. 1B). Im Gegensatz dazu blieb er bei den IHH-Patienten nahezu konstant (Abb. 2B). Die Testosteronsubstitution war bei den gesunden Probanden

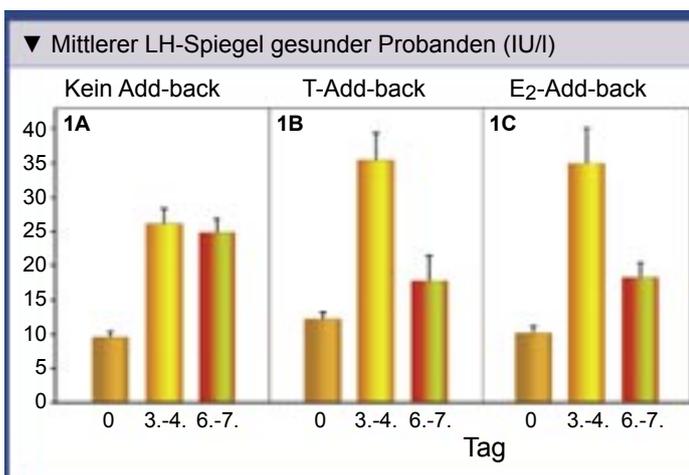


Abb. 1: Mittlere LH-Spiegel in drei Studienarmen mit gesunden männlichen Probanden vor und nach biochemischer Kastration für sieben Tage. (A) Kein Add-back von Sexualsteroiden, (B) Testosteron (T)-Add-back am Tag 4 und (C) Estradiol (E₂)-Add-back an den Tagen 4 bis 7 (nach Pitteloud N, et al. 2008).

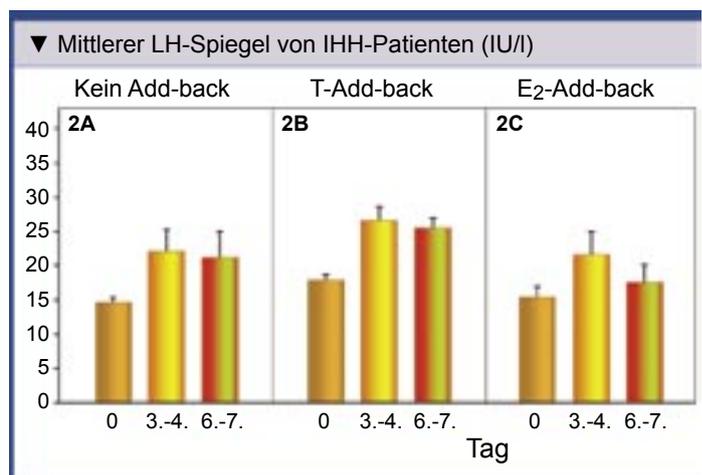


Abb. 2: Mittlere LH-Spiegel in drei Studienarmen mit IHH-Patienten vor und nach biochemischer Kastration für sieben Tage. (A) Kein Add-back von Sexualsteroiden, (B) Testosteron (T)-Add-back am Tag 4 und (C) Estradiol (E₂)-Add-back an den Tagen 4 bis 7 (nach Pitteloud N, et al. 2008).

von einer Anhebung der LH-Amplitude von $6,9 \pm 1,0$ auf $12,1 \pm 14$ zwischen den Tagen 4 bis 7 begleitet. Bei den IHH-Patienten wurde eine signifikante Erhöhung der LH-Amplitude unter Sexualsteroid-Ablation registriert, die auch nach Testosteron-Add-back bestehen blieb.

Die GnRH-Pulsfrequenz verringerte sich nach der Testosteronsubstitution auf den Ausgangswert und die LH-Pulsamplitude erhöhte sich. Bei den IHH-Patienten kam es durch den Testosteron-Add-back zum Anstieg der LH-Pulsamplitude.

(T-, E₂+): Estradiol-Add-back

Nach Anlegen der Estradiolpflaster stellten sich sowohl bei den IHH-Patienten als auch bei den Kontrollprobanden normale Serum-Estradiolspiegel ein. Bei letzteren erreichten die Spiegel allerdings ein signifikant höheres Niveau als bei der Eingangsuntersuchung.

Die GnRH-Pulsfrequenz verringerte sich nach der Estradiolsubstitution, blieb aber deutlich über dem Ausgangswert.

Nach der E₂-Zufuhr sanken die LH-Spiegel (**Abb. 1C**), die GnRH-Pulsfrequenz und die LH-Pulsamplitude bei den gesunden Patienten signifikant ab, blieben aber deutlich über dem Ausgangsniveau.

Bei den IHH-Patienten normalisierten sich die LH-Spiegel (**Abb. 2C**) und die LH-Pulsamplitude nach der E₂-Substitution.

FAZIT: Testosteron und Estradiol haben jeweils unabhängige Auswirkungen auf die LH-Sekretion. Testosteron hat direkte hypothalamische Effekte und muss für Effekte an der Hypophyse in Estradiol umgewandelt werden. Die negativen Feedback-Effekte des Estradiols auf die LH-Sekretion finden hauptsächlich im Hypothalamus statt.

→ Die aktuelle Studie vereint eine Reihe von Stärken, durch die die unabhängigen Effekte von Testosteron

und Estradiol auf die Regulierung der LH-Sekretion deutlich gemacht werden: Zum einen wurde Ketokonazol als ein potenter Inhibitor der C₂₀₋₂₁-Lyase (katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Androgenbiosynthese) und andererseits als Hemmer des Aromatase-Enzymsystems genutzt. Der selektive Ersatz der Steroidhormone erfolgte in physiologischer Konzentration. Darüber hinaus konnte durch die Gegenüberstellung von endokrinologisch normalen und GnRH-defizienten Männern zwischen Effekten am Hypothalamus und an der Hypophyse unterschieden werden.

Direkte hypothalamische Effekte des Testosterons offenbaren sich durch die Normalisierung der GnRH-Pulsfrequenz nach Testosteron-Add-back, wenn zugleich der Estradiolspiegel supprimiert bleibt. Bei den GnRH-defizienten Männern unter GnRH-Zufuhr mit konstanter Dosierung und Frequenz kam es nach Testosteron-Add-back weder zur Supprimierung der Serum-LH-Konzentration noch zur Erniedrigung der LH-Pulsamplitude. Das lässt darauf schließen, dass Testosteron an der Hypophyse nicht direkt sondern erst nach Umwandlung in Estradiol wirkt. Dafür spricht auch, dass es in früheren Untersuchungen nicht gelungen war, bei GnRH-defizienten Männern den LH-Spiegel mit dem nicht aromatisierbaren Androgen Dihydrotestosteron zu supprimieren.

Bei endokrinologisch normalen Männern findet Estradiol-Feedback auf der HHT-Achse in erster Linie im Hypothalamus statt. Denn wird der Estradiolspiegel selektiv supprimiert, kommt es bei gesunden Männern zu einer deutlichen Erhöhung der GnRH-Pulsfrequenz. Das wird auch durch die gleichzeitige Erhöhung des Testosteronspiegels nicht verhindert, obwohl der GnRH-Puls-generator normalerweise dadurch gebremst werden sollte. Seit längerem ist zudem bekannt, dass die Gabe von Antiöstrogenen bei normalen

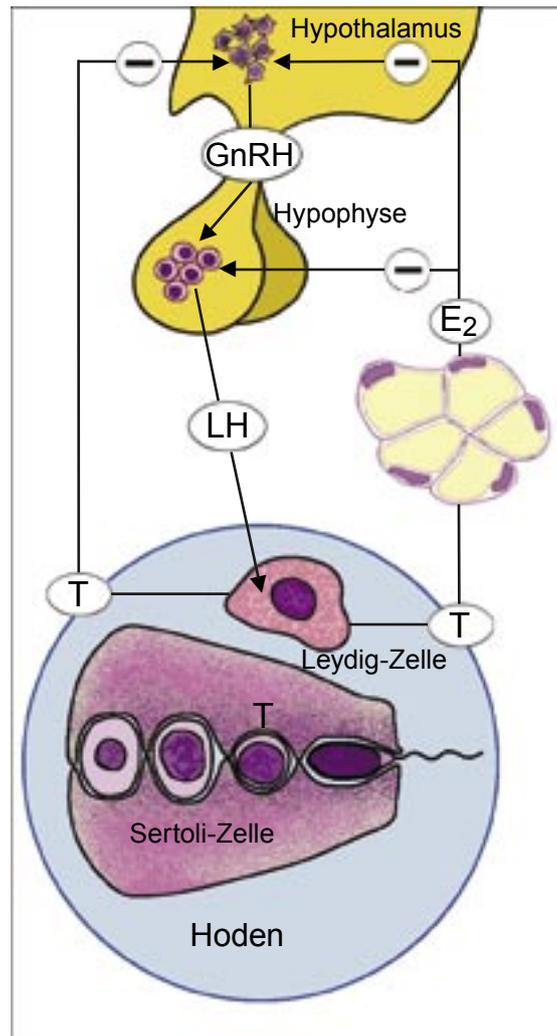


Abb. 3: Lokalisation des Testosteron- und Estradiol-Feedbacks auf der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Hoden: Peripher gebildetes Estradiol (E₂) supprimiert im Hypothalamus die GnRH-Sekretion und in der Hypophyse die LH-Freisetzung. Direkte Testosteron (T)-Effekte lassen sich nur am Hypothalamus nachweisen.

Männern eine Erhöhung der LH-Pulsfrequenz bewirkt.

Ferner bestätigen die Ergebnisse dieser Studie frühere Befunde, wonach die Estradiol-Effekte am Hypothalamus im Wesentlichen über peripheres und nicht zentral gebildetes Estradiol zustande kommen. *jfs* ◀

Pitteloud N, Dwyer A, DeCruz S, et al. 2008. Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: evidence from the tandem study of normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 93:784-791.

Seltene Krankheiten im Fokus von Medizin und Politik

Seltene Krankheiten sind im Bevölkerungsquerschnitt alles andere als selten. Allein in Deutschland leiden rund vier Millionen Menschen unter einer solchen Krankheit. Da bisher aber mehr als 6 000 seltene Krankheiten identifiziert worden sind, ist die Anzahl der jeweils zu behandelnden Patienten gering bis sehr gering. Daraus erwachsen strukturelle Probleme für die Forschung und die Entwicklung von Medikamenten erscheint wenig lukrativ. Diesbezüglich waren die nationale und internationale Forschungsförderung sowie Anreize zur Entwicklung von Pharmaka für seltene Krankheiten Thema der gsk-Reihe „Im Dialog ...“.

Forschungsförderung zu Prävention, Diagnose und Therapie seltener Krankheiten

Die Definition seltener Krankheiten orientiert sich an ihrer Prävalenz (<5/10 000). Außer ihrer Seltenheit weisen solche Krankheiten aber kaum Gemeinsamkeiten auf.

Seltene Krankheiten sind zu 80 % genetisch (mit)bedingt. Sie sind daher heilenden Therapien so gut wie nicht zugänglich. Bei vielen seltenen Krankheiten handelt es sich um angeborene Stoffwechselstörungen.

Frau Birgit Wetterauer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung erläuterte wie die Forschung auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten durch Strukturprobleme auf verschiedenen Ebenen behindert wird:

- Die Zahl der Wissenschaftler, die jeweils an einer spezifischen Krankheit arbeiten, ist naturgemäß nur gering.
- Wenige Patienten sind über eine große Region verstreut. Das schafft Probleme beim Rekrutieren von Patientenkohorten für Untersuchungen.
- Existierende Datenbanken und Materialbanken sind oft klein, lokal und nicht allgemein zugänglich oder standardisiert.
- Die Erkrankungen haben oft klinisch komplexe Phänotypen und erfordern interdisziplinäre Ansätze für die Krankenbehandlung und in der klinischen Forschung.

Während die Grundlagenforschung zu seltenen Krankheiten durch Systeme mit starkem Bottom-up-Ansatz etabliert ist und gute Resultate liefert, stößt die klinische Forschung in vielen Bereichen auf hohe Hürden. Oft sind Krankheitsverläufe nicht präzise genug beschrieben, um darauf klinische Studien aufbauen zu können.

Andererseits ist der Kreis involvierter Wissenschaftler zwar klein, verfügt aber über eine gute nationale und internationale Vernetzung. Der Arbeitsstil ist vorwiegend kollaborativ und von Teamgeist geprägt.

Sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene werden die Netzwerke gefördert. Deutschland gehört neben Frankreich, Spanien und Italien zu den europäischen Staaten, die über ein nationales Förderprogramm für die Forschung zu Prävention, Diagnose und Therapie seltener Krankheiten verfügen.

In Deutschland werden insbesondere Netzwerke gefördert, die interdisziplinär aufgestellt sind. Ihr Spektrum kann von der Grundlagenforschung über die klinische Forschung bis zur Versorgungsforschung reichen. Die Netzwerke sollen verstreute Kapazitäten in Forschung und Patientenversorgung bündeln sowie einen interaktiven integrierten Ansatz verfolgen.

In der ersten Förderphase wurden 55 Anträge gestellt. Zehn Netzwerke wurden zur Förderung ausgewählt. Die häufigsten Anträge kamen aus

der Neurologie, Onkologie und der Kardiologie.

Von der Europäischen Kommission werden Fördermittel für die Erforschung seltener Krankheiten im Rahmen der so genannten European Research Area (ERA)-Netze bereit gestellt. Bei der ersten Ausschreibung gingen 125 Anträge ein, von denen 13 Projekte gefördert werden.

Entwicklungsanreize für Orphan Drugs

„Orphan Drugs“ – als „Waisen“ unter den Arzneimitteln – werden Medikamente zur Behandlung seltener Krankheiten bezeichnet. Über den Stand der Zulassung solcher Medikamente berichtete Prof. Alfred Hildebrandt.

Die Europäische Arzneimittelagentur gewährt pharmazeutischen Unternehmen eine Reihe von Anreizen zur Entwicklung und Vermarktung von Medikamenten für seltene Krankheiten. Dazu zählen ein auf zehn Jahre bemessenes Marktexklusivitätsrecht, eine vereinfachte Zulassung im zentralen Zulassungssystem, die partielle oder vollständige Kostenübernahme und die Unterstützung durch die Agentur bei der Planung.

Damit der Status „Arzneimittel gegen eine seltene Krankheit“ anerkannt wird, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

- Es dürfen EU-weit nicht mehr als 5/10 000 Personen von der Krankheit betroffen sein.
- Ohne Anreize würde das Medikament wahrscheinlich nicht entwickelt werden, da keine Aussicht auf Amortisation der Entwicklungskosten besteht.

Seit Inkrafttreten der EU-Verordnung im Jahr 2000 haben in Europa 44 Arzneimittel die Zulassung als Orphan Drug erhalten. Damit werden EU-weit derzeit rund 1,5 Millionen Patienten behandelt. **Red.** ◀

Quelle: Im Dialog: „Seltene Erkrankungen im Fokus von Medizin und Politik“ am 22. April 2008 in Berlin. Veranstalter: GlaxoSmithKline.

Mit Obst und Gemüse gegen inflammatorisches Prostatakarzinom

Bei den männlichen Familienmitgliedern stehen Obst und Gemüse gemeinhin nicht sehr hoch im Kurs. Prof. Jan-Eric Damber (Göteborg) attestiert diesem „Beiwerk zum Fleisch“ allerdings schützende Effekte und plädiert für einen vermehrten Konsum, um der Entwicklung eines inflammatorischen Prostatakarzinoms entgegenzuwirken.

Die deutschen Onkologen propagieren schon seit Jahren „5 a day“ – gemeint sind fünf Portionen Obst und Gemüse – zur Prophylaxe von Krebserkrankungen, da diese Nah-



rungsmittel antioxidative Eigenschaften haben. Damit wirken sie Entzündungen entgegen und sollen der chronischen Entzündung „Prostatitis“, die mit verschiedenen Karzinomen (Ösophagus, Kolon, Leber, Blase) assoziiert ist.

Der schwedische Urologe hat mit seiner Arbeitsgruppe häufig inflammatorische Infiltrate bei Prostataektomie-Präparaten und Biopsien nachgewiesen. Dass Entzündungsvorgänge bei der Entstehung des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen, ist zwar immer noch hypothetisch, doch Damber und Mitarbeiter haben herausgefunden, dass proinflammatorische Zytokine in benachbarten Tumorzellen die COX-2-Expression hochregulieren und in normalen Stromazellen die Angiogenese anregen. Deshalb könnte COX-2 ein Ansatzpunkt für neue Therapiekonzepte sein.

Der Rückschluss für den praktischen Alltag ist für Damber der ver-

stärkte Verzehr von Obst und Gemüse: Die antioxidativen Eigenschaften können zur Prophylaxe genutzt werden. **Le ◀**

Lange Hormonablation nach Strahlentherapie

Die kurzfristige Androgen-Deprivation (sechs Monate) nach externer Strahlentherapie (70 Gy) eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist der langfristigen Hormonablation über drei Jahre unterlegen. Die Überlebensraten nach fünf Jahren sind mit 56,8 versus 77,7 % deutlich geringer.

Zu diesem Ergebnis führte eine randomisierte EORTC-Phase-III-Studie mit 970 Patienten. Nach 6,4 Jahren waren in der „Kurzzeitgruppe“ 196 Patienten progredient und damit signifikant mehr als bei den langfristig mit GnRH-Agonisten behandelten Patienten (n=85). „Deshalb sollte die langfristige Hormonblockade der Standard bleiben“, kommentierte Prof. Vsevolod Marteev aus Moskau die Resultate. **Le ◀**



Bei Metastasen besser kontinuierlich Androgene unterdrücken

Die intermittierende Androgen-suppression ist eine Option für ausgewählte Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom – aber nicht die beste.

Wie eine randomisierte Studie bei 193 Patienten mit Metastasen zeigt, besteht zwar kein Unterschied in der Lebensqualität und dem Gesamtüberleben der Patienten, wenn sie intermittierend oder aber kontinuierlich eine Androgen-Suppression erhal-



ten. Wie eine neue Auswertung der TULP-Studie ergab, ist das progressionsfreie Intervall oder aber die Zeit bis zum „PSA-Escape“ mit 24 Monaten unter einer kontinuierlichen Therapie deutlich länger als bei intermittierender Therapie (18 Monate). **Le ◀**

Allopurinol gegen Apoptose bei Hodenkarzinom?

Aus der Grundlagenforschung kommt ein möglicher Ansatz zum besseren Erhalt der Fertilität nach operativer Entfernung von Keimzelltumoren: Eine Arbeitsgruppe aus Haifa hat Allopurinol als Radikalfänger eingesetzt: Im Rattenmodell wurde dadurch die Ischämie-bedingte erhöhte Apoptoserate sowohl im operierten als auch im kontralateralen Hoden vermindert – und dadurch die Spermatogenese im Vergleich zu Kontrollen verbessert. **Le ◀**

Neue Indikationen für PDE5-Hemmer?

Die therapeutischen Anwendungsgebiete für Phosphodiesterase-5-Inhibitoren sind vermutlich noch nicht ausgereizt. Professor Paolo Verze (Neapel) sieht innovative Ansätze für diese Substanzen bei der Behandlung von BPH-bedingten Miktionsproblemen in Kombination mit Alfuzosin. Darüber hinaus sind die Wirkstoffe möglicherweise geeignet zur Kontrolle der überaktiven Blase bei Mann und Frau. **Le ◀**



GnRH-Antagonisten zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms: Schnelle Wirkung nachgewiesen

Mit den GnRH-Antagonisten wird sich in Zukunft eine neue Option der Hormontherapie des Prostatakarzinoms etablieren. Anders als bei GnRH-Agonisten wird mit diesen Hemmstoffen der initialen „Flare-Effekt“, der zu einem temporären Testosteronanstieg führt, vermieden.

Als erster Vertreter ist Abarelix in den USA und Europa zugelassen. Allerdings wurden allergische und systemische anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Diese Probleme scheinen bei Degarelix nicht aufzutreten. Für die monatliche Depotform wurde in den USA und Europa die Zulassung beantragt.

Ergebnisse der Phase-III-Studie bei 610 Patienten mit Prostatakarzinomen in unterschiedlichen Stadien – außer neoadjuvante Therapie – zeigen eine vergleichbare Ansprechrate wie auf Leuprorelin-Depot (7,5 mg), jedoch eine erheblich schnellere Senkung der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau (<0,5 ng/ml). Wie Professor Laurent Boccon-Gibod (Paris) berichtete, war dies nach drei Tagen bei 95 % und nach 14 Tagen bei 99 % der Patienten der Fall, im Leuprorelin-Arm dagegen nur bei rund 18 %. Geprüft wurden eine Initialdosis von 240 mg (40 mg/ml), gefolgt von entweder 160 mg (40 mg/ml) oder 80 mg (20 mg/ml).

„Damit wirkt der Antagonist fast genauso schnell wie die chirurgische Kastration“, betonte Dr. John Anderson (Sheffield) vor der Presse. Nach zwei Wochen waren auch die PSA-Werte unter Degarelix im Mittel um 64 % abgesunken, unter dem Agonisten dagegen betrug die Reduktion zu diesem Zeitpunkt nur 18 %.

Die neue Substanz ist vom Unternehmen Ferring entwickelt worden. Wirksamkeit und Sicherheit werden in mehr als 20 Studien überprüft. Die Nebenwirkungen entsprechen den Symptomen des Hormonentzugs (Hitze-wallungen, Gewichtszunahme). Zu Beginn der Degarelix-Therapie sind Irritationen an der Injektionsstelle bei jedem dritten Patienten beschrieben – unter Erhaltungstherapie deutlich seltener (4 %). Es wurden jedoch keine systemischen allergischen Reaktionen dokumentiert. **Le ◀**

benwirkungen entsprechen den Symptomen des Hormonentzugs (Hitze-wallungen, Gewichtszunahme). Zu Beginn der Degarelix-Therapie sind Irritationen an der Injektionsstelle bei jedem dritten Patienten beschrieben – unter Erhaltungstherapie deutlich seltener (4 %). Es wurden jedoch keine systemischen allergischen Reaktionen dokumentiert. **Le ◀**

Gezielte Krebstherapie beim Prostatakarzinom: Neue Strukturen und Signalwege im Visier

Von einer zielgerichteten Krebstherapie träumen Onkologen schon lange. In kleinen Schritten könnte sie in der Urologie Wirklichkeit werden: Auf molekularer Ebene finden sich Zielstrukturen im Genom der Patienten, in den verschiedenen Karzinomtypen und zum Teil auch als „Nebeneffekt der Behandlung“, die sich als prognostische oder aber prädiktive Biomarker eignen.

Schwedische Forscher haben beim Prostatakarzinom fünf Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) nachgewiesen, die bei Männern mit positiver Familienanamnese mit 46 %iger Wahrscheinlichkeit prädiktiv für die Entwicklung des Karzinoms sind.

Beim hormonunabhängigen Karzinom wiederum ist nach Angaben von Prof. Christopher Evans (Davis/CA) inzwischen zumindest ein Weg geklärt, über den der Tumor sein Wachstum steuert: Der Hormonentzug bewirkt eine Differenzierung der hormonempfindlichen in neuroendokrine Zellen, die Neuropeptide produzieren und über einen bestimmten Signalweg (src) den Androgenrezeptor direkt aktivieren. Im Tiermodell

gelingt es durch die gezielte Hemmung des zentralen Enzyms mit einem kleinen Molekül, (AZD0530), die Metastasierung zu verhindern. Der Wirkstoff wird derzeit in Phase-II-Studien sowohl beim Prostatakarzinom als auch beim Mammakarzinom geprüft. **Le ◀**

Frischer Wind in der Forschung durch Epigenetik

Die heutige Sicht von Karzinomen ist für Grundlagenforscher vor allem auch durch epigenetische Veränderungen bestimmt. Sehr häufig findet sich bei Karzinomen eine Hypermethylierung von Tumorsuppressorgenen, durch die die Gene stummgeschaltet und nicht abgelesen werden können. Betroffen sind rund 200 Gene pro Zelle, erläuterte Prof. Jim Catto (Sheffield).

Schon heute kann der Methylierungsgrad zur Phänotypisierung von Karzinomen benutzt werden. Dieser nimmt im Verlauf einer Krebserkrankung charakteristischerweise zu – etwa beim Übergang vom Carcinomata in situ zum invasivem Urothelkarzinom.

Der Methylierungsgrad bietet sich aber auch als Marker zur Abschätzung der Aggressivität, zum besseren Staging und genaueren Einschätzung der Invasivität sowie möglicherweise zur Abschätzung des langfristigen Erfolges eines operativen Eingriffs an.

Im Alter nimmt der Hypermethylierungsgrad physiologischerweise zu. Offensichtlich ist der Methylierungszustand aber durch Diät zu modifizieren, wie bei hypomethylierten Mäusen, die Methyl-Donatoren (Folsäure, B₁₂, Cholin oder Phytoestrogene) erhielten, gezeigt wurde.

Auch eine chemische Modifikation scheint möglich, wobei der „Status“ des Karzinoms vorübergehend verändert wird. Pilotstudien sind nach Angaben von Catto auf dem Weg. **Le ◀**



Schwieriges Geschäft PCA-Biomarker Fusionsgene als neue Hoffnungsträger

Von verlässlichen Prostatakarzinom (PCA)-Biomarkern erhoffen sich Grundlagenforscher ein verbessertes Erkennen, exakteres Staging und verlässlichere Prädiktion sowie Hilfe bei der Sub-Klassifizierung (indolent, hormonrefraktär) von Tumoren. Die neuen Marker sollten außerdem bei der Auswahl der Patienten für neue Therapieformen helfen. „Letztlich werden molekulare Marker die großen Veränderungen beim Management des PCA bringen“, erklärte Prof. Jack Schalken (Nijmegen) hoffnungsvoll – es wird aber wohl noch einige Zeit dauern.

Wie Prof. Anders Bjartell (Lund) darlegte, sind die derzeitigen Nominogramme und Prädiktionsmodelle bereits sehr gut, was hohe Maßstäbe für Verbesserungen setzt. Bei den Serummarkern ist PSA aller Kritik zum Trotz sehr hilfreich auch für die Langzeitprädiktion in Form eines einzelnen Tests im Alter zwischen 44 und 50 Jahren. Die Anstiegsgeschwindigkeit des PSA (PSA velocity) wird dagegen immer noch in einer Reihe unterschiedlicher Modelle überprüft.

Bereits im Stadium der Validierung befinden sich TGF- β 1 und der lösliche Rezeptor für IL-6, die im Blut zu bestimmen sind und mit Rezidiven nach radikaler Prostatektomie korrelieren sollen.

Was die Vorhersage des Karzinomrisikos betrifft, haben sich niedrige Testosteronspiegel in prospektiven Studien als nicht hilfreich erwiesen.

Derzeit ist noch ein weiterer Kandidat, das EPCA (early prostate cancer antigen 1 und 2), im Rennen. Dessen Prädiktionskraft muss noch evaluiert werden.

Bei den Gewebemarkern aus Biopsieproben sind mehr als 20 Kandidaten im Test. Bisher sieht es so aus, als würden sie die bisherigen Prognosemodelle nicht verbessern.

Genetische Marker

Hohe Aufmerksamkeit kommt den sogenannten Fusionskarzinomen zu – PCA-Formen, bei denen ein Teil der Gene auf Chromosom 22 verloren geht und als Folge TMPRSS2 und ein Transkriptionsfaktor (meist ERG oder ETS) fusionieren. Es existieren verschiedene Splice-Varianten der Transkripte, die im Gewebe einfach nachzuweisen sind.

In nahezu der Hälfte aller Prostatakarzinome ist diese Fusion von Genen nachzuweisen – und das Ereignis tritt offensichtlich relativ früh auf, da die Fusion bereits bei 16 % aller PIN-Stadien zu finden ist. Wie Prof. Mark Rubin (New York) erläuterte, scheint eine Assoziation mit höheren Gleason-Scores zu bestehen.

Der Promotor des Fusionsgens wird über Androgene geregelt. Nach jüngsten Erkenntnissen ist zusätzlich auch eine Regulation über Estrogene möglich. Der Referent sieht es deshalb für sinnvoll an, in Zukunft vor einer Hormontherapie den Fusionsstatus zu überprüfen und mit dem Ansprechen auf die Hormon-Deprivation abzustimmen. **Le ◀**

Hochrisiko-HPV-Typen bei jedem fünften jungen Mann

Die eindeutige Forderung, auch das männliche Geschlecht in die HPV-Impfung einzubeziehen, hat Dr. Sandra Mazzoll (Florenz) mit Prävalenzzahlen einer italienischen Studie begründet.

Bisher waren Daten zur Häufigkeit der Infektion mit Hochrisiko-HPV-Typen bei Jungen und Männern in Italien Mangelware. Verschiede-

ne Gruppen, die Patienten in Zentren für sexuell übertragbare Krankheiten betreuen, haben sich deshalb zusammengeschlossen und gemeinsam Daten bei Patienten erhoben, die sich wegen einer Prostatitis behandeln ließen.

Bei den insgesamt 1 030 Männern im Alter zwischen 19 und 43 Jahren verlief der Test bei jedem Fünften positiv (n=209). Bei rund der Hälfte der Infizierten konnte HPV 16 und/oder HPV 18 nachgewiesen werden. In 41 % der Fälle lag eine Infektion mit HPV 18 vor. Bei fast jedem Dritten wurde zusätzlich eine Koinfektion mit Chlamydien dokumentiert, führte die Referentin aus. „Damit haben wir eindeutig ein klinisches Problem und sollten das männliche Geschlecht auch in die Impfung einbeziehen“, erklärte Frau Mazzoll. **Le ◀**

Tissue engineering: Durchbruch geschafft?

Das Problem der Schrumpfung bei der Blasenrekonstruktion mit biokompatiblen Gewebe scheint nach jahrelangen Versuchen durch ein neues seidenbasiertes Biomaterial gelöst.

Nach den Ausführungen von Prof. Karl-Dietrich Sievert (Tübingen) wird die Neuentwicklung beim Jahreskongress der US-Urologen erstmals vorgestellt. Das Material fördert demnach das „homing“ von Bindegewebszellen, Fibroblasten, Urothel und Kollagen.

Etwas enttäuscht zeigte sich der Referent von den 2-Jahresdaten der Gruppe um Prof. Hannes Strasser (Innsbruck): Die Kontinenzraten von 65 % nach transurethraler ultraschallgeführter Injektion von autologen Myo- und Fibroblasten bei Frauen mit Harninkontinenz liegen deutlich niedriger als die kurzfristigen Ergebnisse und entsprechen für Sievert mehr oder weniger den Erfahrungen mit konventionellen Verfahren. **Le ◀**

Neues Vaterschaft-Feststellungsverfahren Verbesserte Rechtslage für zweifelnde Eltern; Qualität und Sicherheit privater Vaterschafts- tests bleiben weiterhin Sache des Anbieters

Mit dem „Gesetz zur Klärung der Vaterschaft unabhängig vom Anfechtungsverfahren“ hat der Gesetzgeber die Rechte zweifelnder Mütter und Väter gestärkt. Da zur Klärung der Abstammung neben der Probe der zweifelnden Person mindestens eine weitere Probe analysiert werden muss und hierfür deren Zustimmung erforderlich ist, bestand bislang ein juristisches Dilemma. So konnte beispielsweise ein sorgeberechtigter Elternteil stellvertretend für das Kind die Zustimmung zum Test verweigern. Ein daraufhin „heimlich“ bzw. ohne Zustimmung durchgeführter privater Test gab zwar Aufschluss über die tatsächliche Abstammung, wurde jedoch nicht als Beweis für ein gerichtliches Anfechtungsverfahren akzeptiert.

Mit dem neuen Verfahren wird diese Gesetzeslücke geschlossen. Verweigert

ein Elternteil die Zustimmung, kann das Gericht alle Beteiligten verpflichten, einen privaten Test durchführen zu lassen. Ergibt der Test einen Ausschluss der Vaterschaft, kann daraufhin das ursprüngliche Vaterschaft-Anfechtungsverfahren eingeleitet werden. Dies geschieht jedoch nicht automatisch, so dass die Möglichkeit bestehen bleibt, vor dem Gesetz weiterhin als Vater zu gelten, auch wenn das biologisch nicht der Fall ist. Damit schafft das neue Gesetz eine offene und faire Grundlage zur Klärung der Abstammung, ohne jede Vaterschaftsfrage – eindeutig Privatsache – zwingend vor Gericht zu zerren.

Bleibt nur die Frage, warum der Gesetzgeber noch immer keine Zulassungsvoraussetzungen für Anbieter privater Vaterschaftstests geschaffen hat. Qualität und Sicherheit

des Testergebnisses, Einhaltung von Datenschutzbestimmungen, all dies unterliegt keinerlei gesetzlicher Regelung. Bislang existieren lediglich Richtlinien für gerichtliche Abstammungsgutachten, die jedoch keineswegs verpflichtend sind.

„Es ist verantwortungslos, Menschen per Gerichtsbeschluss zur Teilnahme an einem DNA-Test zu verpflichten ohne gleichzeitig dafür Sorge zu tragen, dass dieser Test auch sicher und datenschutzrechtlich einwandfrei durchgeführt wird.“ sagt Tobias Gerlinger, Vorstandsvorsitzender der humatrix AG, einem führenden Anbieter privater Abstammungsanalysen. „Wenn Vaterschaftstests für unter EUR 200,00 von reinen Internetfirmen ohne qualifiziertes Personal und ohne eigenes Labor angeboten werden, muss der Gesetzgeber handeln. Heute wäre ein guter Zeitpunkt gewesen.“ Denn laut einer Studie aus dem Jahr 2006 ist das Risiko von Falschgutachten bei Billiganbietern immens.

Quelle: humatrix AG

Androgenetische Alopezie Damit der Mann nicht „alt aussieht“ – Belastung durch Haarausfall ernst nehmen

Ein erblich bedingter Haarausfall kann bei Betroffenen einen hohen Leidensdruck hervorrufen. Männer mit androgenetischer Alopezie erwarten vom Arzt nicht nur ernst genommen zu werden, sondern auch eine klare Stellungnahme dazu, welche Produkte gezielt helfen können.

Laut einer empirischen Untersuchung des Attraktivitätsforschers Dr. Ronald Henss, werden Männer mit „hoher Stirn“ zwar gelegentlich als intelligenter und sozial verträglicher eingestuft, sie sind für Frauen aber weniger attraktiv – besonders sexuell – und haben deshalb weniger Chancen als Männer mit vollem

Haarschopf. Haarausfall ruft nicht nur beim Betrachter eine Wirkung hervor, er wirkt sich auch auf den betroffenen Mann aus. „Das Ausmaß von Ängsten, Sorgen und negativen Erfahrungen im beruflichen und privaten Bereich variiert stark – abhängig von der Selektion der Betroffenen, der Art der Befragung in den Untersuchungen, aber auch von der Persönlichkeitsstruktur“, erklärt Dr. Henss.

Dem entsprechend kann Mann bei erblichem Haarausfall bereits als Jugendlicher unter den Hänseleien der (Schul)Freunde leiden, bei erheblichem Haarausfall sind psychologi-

sche Probleme bei der Partnersuche möglich. Ein Mann, der sich hierdurch belastet fühlt, sollte in der Hautarztpraxis ernst genommen und fundiert über die Optionen aufgeklärt werden, betont Prof. Hans Wolff (München). „Leider ist der Markt voll von völlig wirkungslosen Mitteln. Das gilt auch für den rund 500 Euro teuren ‚Laserkamm‘ aus den USA.“

Im erfolgreichen Arzt-Patienten-Gespräch sind Toupet und Haarverpflanzungen nicht auszuklammern, Medikamente nehmen jedoch die zentrale Rolle ein. Eine überzogene Erwartungshaltung ist dabei zu relativieren.

Der einzige Wirkstoff, der bei oraler Gabe den hormonbedingten progressiven Haarverlust effektiv und kausal stoppen kann, ist Finasterid. Der 5 α -Reduktase-Inhibitor hemmt die Bildung von Dihydrotestosteron

aus Testosteron in den Haarfollikeln und damit die Ursache der progressiven Miniaturisierung der Haarfollikel bei androgenetischer Alopezie. Die Stabilisierung des Erscheinungsbildes der Haare – für den Betroffene

nen wichtiger als die Zahl der Haare – wurde Placebo-kontrolliert in einer klinischen Studie über fünf Jahre bei 90 % der Männer, die mit Finasterid 1 mg behandelt wurden, nachgewiesen.

Finasterid 1 mg (Propecia®, MSD) ist das einzige orale Medikament mit kausaler Wirkung, das nachweislich den erblich bedingten Haarausfall langfristig stoppen kann.

Quelle: MSD SHARP & DOHME GMBH ◀

Update der TAX 327-Studie bestätigt Taxotere® als Therapie der Wahl

Die aktuelle Auswertung der TAX 327-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie bei über 1 000 Patienten mit metastasiertem und hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) bestätigt, dass die Patienten statistisch signifikant länger überleben, wenn sie alle drei Wochen mit Docetaxel plus Prednison statt mit Mitoxantron/Prednison weiterbehandelt werden. Gegenüber der ersten Auswertung aus dem Jahr 2003 hat der Überlebensvorteil noch leicht zugenommen und betrifft alle untersuchten Subgruppen. Die Ergebnisse wurden aktuell im Journal of Clinical Oncology publiziert.

Die aktuelle Auswertung bestätigt damit die 3-wöchentliche Therapie mit 75 mg/m² Docetaxel plus Prednison als bevorzugte Therapieoption für Patienten mit metastasiertem HRPC, resümierten die Autoren. Im Median überlebten die Patienten nach 3-wöchentlicher Docetaxel-Gabe 19,2 Monate versus 16,3 Monate im Mitoxantron-Arm (2003: 18,9 vs. 16,5 Monate). Damit hat sich der Überlebensvorteil zugunsten von Docetaxel noch einmal leicht verbessert und ist wie schon 2003 statistisch signifikant (p=0,004). Im dritten Therapiearm hatten die Patienten 30 mg/m² Docetaxel als wöchentliche Gabe erhalten. Auch sie überlebten im Median länger als die mit Mitoxantron behandelten Patienten (17,8 Monate; p=0,086). Deutliche Vorteile für die 3-wöchentliche Docetaxel-Therapie zeigten sich auch bei den 3-Jahres-

Überlebensraten: 18,6 % der Patienten im 3-wöchentlichen Docetaxel-Arm überlebten länger als drei Jahre im Vergleich zu 13,5 % im Kontrollarm und 16,8 % im wöchentlichen Docetaxel-Arm.

Alle untersuchten Subgruppen profitierten von Docetaxel

Die Patienten profitierten unabhängig vom Alter, dem PSA-Ausgangswert, dem Metastasierungsmuster, dem Allgemeinzustand und der Beschwerdesymptomatik von der 3-wöchentlichen Behandlung mit Docetaxel. Das Alter ist kein Grund, auf die Behandlung mit Docetaxel zu verzichten, betonten die Autoren. Das relative Sterberisiko der Patienten ≥69 Jahre wurde durch die 3-wöchentliche Behandlung mit Docetaxel um 23 % gegenüber dem Kontrollarm reduziert (HR 0,77) und jenes der Patienten ≥75 Jahre um 20 % (HR 0,80). Obgleich die Studie nicht den Zeitpunkt des Beginns der Docetaxel-Therapie im Visier hatte, befürworteten die Autoren einen nicht zu späten Therapiebeginn. Dafür spricht, dass Patienten mit besserem Karnofsky-Index (KPS >90 %), ohne viszerale Metastasen sowie ohne tumorbedingte Schmerzen bei Therapiebeginn aufgrund ihrer besseren Prognose besonders deutlich von der Docetaxelhaltigen Therapie profitieren.

Doch auch Patienten mit bereits ausgedehnter Erkrankung haben einen Überlebensvorteil von der Behandlung mit Docetaxel. Anhand der TAX 327-

Daten wurde ein Nomogramm entwickelt, mit dessen Hilfe die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten abgeschätzt und möglicherweise eine zuverlässigere Risikostratifizierung der Patienten vorgenommen werden kann, die zeigt, welche Patienten von Docetaxel am meisten profitieren. Das Nomogramm basiert auf unabhängigen prognostischen Risikofaktoren, die anhand der TAX 327-Daten identifiziert wurden, wie dem Vorliegen von Lebermetastasen, der Anzahl der Metastasenlokalisationen, tumorbedingten Schmerzen, KPS, dem Progressionstyp, der PSA-Verdopplungszeit und dem PSA-Wert, dem Tumorgrad sowie den Ausgangswerten der alkalischen Phosphatase und des Hämoglobins.

Therapie mit Docetaxel von ASCO, ESMO und EAU empfohlen

Die 3-wöchentliche Behandlung mit 75 mg/m² Docetaxel wird sowohl von der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie als auch in den Therapierichtlinien der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie und der Europäischen Gesellschaft für Urologie auf jeweils hohem Evidenzlevel empfohlen. Die ASCO weist darauf hin, dass die 3-wöchentliche Gabe von 75 mg/m² Docetaxel als einzige Chemotherapie einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit HRPC erzielt hat. Der Überlebensvorteil basiert auf der deutlichen Rückbildung der Tumorlast (PSA-Abfall), die mit einem Rückgang der tumorbedingten Beschwerden und einer besseren Lebensqualität der Patienten einhergeht.

Quelle: SanofiAventis ◀

Längere Therapiedauer mit Sunitinib erhöht Chancen auf Tumorrückbildungen



Der orale Multi-Kinase-Inhibitor Sunitinib zählt mittlerweile zur Standardtherapie in der Erst- und Zweitlinie des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (mRCC). Weltweit wurden bereits über 33 000 Patienten mit dem oralen Multi-Kinase-Inhibitor behandelt, der – über alle MSKCC-Risikogruppen (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) – eine überzeugende Datenlage zur Therapie des mRCCs bietet. Dies unterstrich Prof. Kurt Miller (Berlin) auf einer Pressekonferenz anlässlich des 28. Deutschen Krebskongresses in Berlin. In diesem Zusammenhang zeigte er anhand aktualisierter Daten einer prospektiv-kontrollierten Langzeitstudie auch, dass bei zunehmender Dauer der Sunitinib-Therapie die Chance auf partielle bis hin zu kompletten Tumorrückbildungen stieg.

Über den Einsatz des Medikaments in der Praxis berichtete Dr. Norbert Marschner (Freiburg im Breisgau). Auch unter Alltagsbedingungen zeigte das Medikament ein überzeugendes Wirksamkeitsprofil und ein akzeptables Nebenwirkungsprofil, sagte

der Onkologe. Einblicke in das umfassende, indikationsübergreifende Sunitinib-Studienprogramm gab Dr. Craig Eagle (New York). Er betonte, dass die Substanz aufgrund ihres multi-targeted Wirkansatzes für Untersuchungen an weiteren Tumor-entitäten prädestiniert sei, wie zum Beispiel an Mammakarzinomen und an kolorektalen Karzinomen.

„Es ist eine wichtige Erkenntnis der aktualisierten Phase-III-Studie zur Erstlinien-Therapie mit Sunitinib versus Interferon-alpha (IFN- α), dass partielle und sogar komplette Remissionen umso häufiger auftraten, je länger Patienten mit Sunitinib therapiert wurden“, betonte Miller. Die von den Studienärzten beurteilte objektive Ansprechrate (partielle und komplette Remissionen) betrug mit Sunitinib 47 % und lag damit viermal höher als mit IFN- α (12 %) bei einer medianen Therapiedauer von 11,1 Monaten für Sunitinib und 4,1 Monaten für IFN- α . „Für die Sunitinib-Gruppe galt: Je länger die mediane Therapiedauer, desto höher die Ansprechrate“, sagte Miller.

Hoffnungsvoll stimme die Zahl von sieben Patienten mit kompletten Remissionen (Tumorrückbildung in der Bildgebung) unter Sunitinib-Therapie im Vergleich zu vier Patienten unter IFN- α -Therapie (Beurteilung durch Studienärzte). „Dies sei ein Anhaltspunkt dafür, dass Patienten mit Sunitinib grundsätzlich die Chance auf komplette Remission haben“, so Miller.

Mit den aktualisierten Daten der Phase-III-Studie wurden jene der früheren Interimsanalyse eindrucksvoll unterstrichen und um den wichtigen Aspekt der möglichen Remissionszunahme über die Behandlungsdauer erweitert. In der aktuellen Analyse war das progressionsfreie Überleben (primärer Studienendpunkt) unter Sunitinib (n=374) mit 11,2 Monaten (95 % CI: 10,7; 13,6) doppelt so hoch wie unter IFN- α (5,1 Monate; 95 % CI: 3,8; 6,3). Der Unterschied war hochsignifikant (p<0,001). Bei Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko betrug das progressionsfreie Überleben 14,9 Monate vs. 8,5 Monate unter Interferon- α , bei mittlerem Progressionsrisiko 10,7 vs. 3,8 und bei hohem Progressionsrisiko 3,9 vs. 1,2 Monate. Diese Daten bekräftigen nach Angaben von Miller den Stellenwert von Sunitinib in der Erstlinien-Therapie bei mRCC-Patienten, für die der orale Multi-Kinase-Inhibitor seit nunmehr über einem Jahr zugelassen ist.

Gute Erfahrungen mit Sunitinib in der Praxis

Sunitinib zeigte sowohl in klinischen Studien als auch in der klinischen Praxis ein akzeptables Nebenwirkungsprofil. „Ein Expanded Access Programm (EAP) mit fast 4 000 zum Teil schwer behandelbaren mRCC-Patienten untersuchte die Betroffenen, die wir auch täglich in unserer Praxis sehen. Eine beeindruckende Botschaft dieser EAP-Studie ist die Tatsache, dass Sunitinib auch bei Patienten mit Hirnmetasta-

First Line mRCC: Aktualisierte Daten der Phase-III-Studie. Bestes Ansprechen (RECIST)*

	Sunitinib (n=374)	IFN- α (n=373)
Anteil der Patienten (%)		
Objektives Ansprechen**	47	12
Komplettes Ansprechen	2 (n=7)	1 (n=4)
Partielles Ansprechen	45	11
Stabile Erkrankung	40	55
Progression oder nicht beurteilbar	13	33

** Sunitinib vs. IFN- α : p<0,000001
* Beurteilung durch Studienarzt

nach MotzerRJ, Michaelson MD, Hutson TE, et al. 2007. Eur J Cancer 5(4S):301s, Abstract 4509.

sen, einem Alter von über 65 Jahren und einem ECOG ≥ 2 im Allgemeinen wirksam und verträglich war“, sagte Marschner.

In dem Expanded Access Programm wurde mit Sunitinib eine progressionsfreie Überlebenszeit nach Zytokin-Vorthherapie von im Median 9,6 Monaten erzielt (95 % CI: 9,1; 10,5). Unerwünschte Wirkungen der Therapie waren meist Grad 1-2, im Allgemeinen reversibel und in der Regel gut beherrschbar. Die Nebenwirkungen entsprachen dem aus kontrollierten Studien bekannten Spektrum.

In der Freiburger Onkologie-Praxis von Marschner haben bisher 21 Patienten Sunitinib erhalten: „Die Patienten berichten häufig, dass eine subjektive Besserung der Symptome bereits nach wenigen Tagen eintritt.“ Insgesamt erreichten bei den von ihm behandelten Patienten 3/4 eine Rückbildung oder Stabilisierung ihrer Tumorerkrankung. Als Nebenwirkungen traten in seiner Praxis im Wesentlichen Schleimhautentzündungen auf. Eine therapieinduzierte Stomatitis/Mukositis war aber meist gut zu behandeln und klang bei üblichem Einnahmerhythmus (vier Wochen Therapie, zwei Wochen Pause) in der therapiefreien Zeit in der Regel rasch und meist vollständig ab. Dies galt auch für andere mögliche Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Übelkeit. Von seinen Patienten seien drei seit über 20 Monaten unter fortgesetzter Therapie progressionsfrei. Einer der Langzeit-Responder war zwischenzeitlich Sunitinib-refraktär geworden und hatte später erneut auf das Medikament angesprochen, nachdem andere Zweitlinien-Therapien erfolglos geblieben waren. Red. ◀

Quelle: Pressekonferenz „Sunitinib: Überzeugend in der Anwendung, vielversprechend für die Zukunft“, am 22. Februar 2008, anlässlich des 28. Deutschen Krebskongresses in Berlin. Veranstalter: Pfizer Deutschland GmbH.

Metastasiertes Prostatakarzinom: Neues Medikament beschleunigt Hormonentzug

Für Patienten mit einem hormonsensiblen Prostatakarzinom im fortgeschrittenen Stadium steht nun mit Abarelix der erste zugelassene Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse zur Verfügung. Mit dieser Substanz – es ist ein GnRH-Antagonist, Handelsname Plenaxis® – wird eine schnelle Senkung des Testosteronspiegels in Verbindung mit einer schnellen und anhaltenden Tumorkontrolle erreicht. Das zielgerichtete Wirkprinzip erlaubt eine Senkung der Hormonspiegel ohne initiale Testosteronanflutung und damit auch ohne Notwendigkeit einer Kombination mit Antiandrogenen.

Sowohl in den zulassungsrelevanten randomisierten Studien als auch in klinischen Prüfungen wurde nachgewiesen, dass unter der Therapie mit dem GnRH-Antagonisten im Vergleich zu LHRH-Agonisten als Monotherapie oder in Kombination mit Antiandrogenen eine Senkung des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau bereits innerhalb einer Woche erreicht wird. Vergleichbare Ergebnisse nach Verabreichung von LHRH mit Antiandrogenen wurden erst nach 21 Tagen erreicht. In der Abarelix-Gruppe trat keine initiale unerwünschte Testosteronanflutung auf. In der Vergleichsgruppe (Kombination LHRH-Agonist plus Antiandrogen) war das bei mehr als 80 % der Patienten der Fall. Nach Therapieunterbrechung erholte sich der Testosteronspiegel ohne PSA-Anstieg.

„Abarelix blockiert die hypophysären GnRH-Rezeptoren, was zu einer sofortigen Absenkung des Testosteronspiegels führt. Eine initiale Erhöhung der Testosteronproduktion und Senkung des Hormonspiegels erst nach Herabregulierung der Rezeptoren – wie bei Therapie mit LHRH-Analoga tritt nicht ein“, erläuterte Prof. Lothar Weißbach (Fürth). Da die Rezeptoren bei Be-

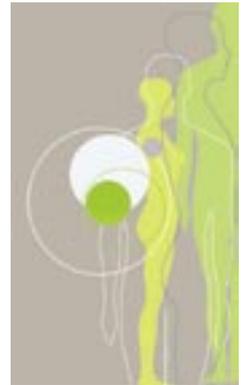
handlung mit Abarelix nicht verändert werden, ist nach Absetzen der Therapie eine schnelle Normalisierung der Testosteronwerte möglich, und die Hormontherapie-abhängigen Begleiterscheinungen wie Hitzewallungen klingen rasch wieder ab.

„In der Praxis nimmt das Thema Lebensqualität einen immer höheren Stellenwert ein. Nicht nur bei Patienten mit Metastasen, bei denen eine Testosteronanflutung wegen der Gefahr der akuten Krankheitsverschlechterung unbedingt vermieden werden muss, sondern auch bei Patienten mit Indikation zur (neo-)adjuvanten Therapie oder intermittierenden Behandlung könnte die Monotherapie mit dem GnRH-Antagonisten in Zukunft eine flexible und zielgerichtete Therapieoption sein“, sagte Prof. Manfred Wirth (Dresden).

Red. ◀

Quelle: Launch-Symposium „Abarelix in der Therapie des hormonabhängigen Prostatakarzinoms – eine Klasse für sich“ während des 28. Deutschen Krebskongresses in Berlin. Veranstalter: Speciality European Pharma GmbH, Ratingen.

Das natürlich vorkommende Hormon GnRH sowie seine Agonisten und Antagonisten weisen sehr ähnliche chemische Strukturen auf, die sich lediglich hinsichtlich einiger Aminosäurereste unterscheiden. Während LHRH-Agonisten zunächst zu einer initialen Stimulation der Testosteron-Ausschüttung führen und erst mit einem gewissen Zeitverzug nach Herabregulation der Rezeptoren den gewünschten Effekt hervorrufen, bewirken GnRH-Antagonisten mittels kompetitiver Blockade der hypophysären LHRH-Rezeptoren eine zielgerichtete, sofortige Reduktion des Hormonspiegels ohne Testosteronanflutung und damit auch ohne die Notwendigkeit einer Begleitmedikation mit Antiandrogenen. ◀



Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Neues Wirkprinzip der mTOR-Hemmung verbessert Überlebenszeit und Lebens- qualität bei Patienten mit hohem Risiko

Im November 2007 erhielt der mTOR-Hemmer Temsirolimus die europäische Zulassung für die First-line-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit schlechter Prognose. Die Endauswertung der zulassungsrelevanten Studie (Global Trial for Advanced Renal Cell Carcinoma ARCC) hat gezeigt, dass mit der neuen Substanz signifikant längere Überlebenszeiten und eine höhere Lebensqualität erreicht werden als mit dem bisherigen Standard Interferon-alfa. Die Kinase mTOR ist erstmals Zielstruktur einer „targeted therapy“ in der Onkologie. Mit ihrer Hemmung werden die Gefäßneubildung im Tumor unterbunden, das Zellwachstum vermindert und vermehrt Apoptosen induziert.

Mit 15 000 Neuerkrankungen pro Jahr ist Nierenkrebs der dritthäufigste urologische Tumor in Deutschland. Bösartige Nierentumore sind in etwa 85 % der Fälle Nierenzellkarzinome. Drei Viertel davon sind so genannte klarzellige Nierenzellkarzinome. Ihre Prognose im metastasierten Stadium orientiert sich an Risikofaktoren, die von Motzer et al. in einer US-amerikanischen retrospektiven Auswertung von Studien ermittelt wurden. Die so genannten Motzer-Kriterien sind Laktatdehydrogenase $>1,5$ x höher als normal, geringerer Hämoglobinwert als normal, korrigiertes Serumkalzium >10 mg/dl, Zeit zwischen Erstdiagnose und IFN-Behandlung ≤ 1 Jahr, Karnofsky-Status < 80 %. Patienten mit drei oder mehr dieser Risikofaktoren haben eine schlechte Prognose und eine mittlere Überlebenszeit von 4,9 Monaten. Die bisherige Standardbehandlung mit Interferon-alfa zeigt keine befriedigenden Ansprechraten

und hat häufig Nebenwirkungen, die die Lebensqualität der Patienten einschränken.

Mit dem neuen mTOR-Hemmer Temsirolimus (Torisel®) verlängerte sich die Gesamtüberlebenszeit der Patientengruppe mit der schlechten Prognose um die Hälfte (49 %) gegenüber der Standardtherapie. Auch das progressionsfreie Überleben war länger. Bisher wurden Hochrisikopatienten in Studien meist nicht mit aufgenommen.

Temsirolimus ist auch besser verträglich als Interferon-alfa. So traten in der ARCC-Studie 14 % weniger Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 auf. Therapieabbrüche waren nur halb so häufig und Dosisreduktionen seltener. Mit Temsirolimus behandelte Patienten erhielten 92 % der wöchentlichen Gesamtdosis und mit Interferon-alfa behandelte 56 %. Eine Befindensanalyse (TWIST = time without symptoms and toxicity) zeigt eine höhere Lebensqualität bei den Patienten.

Die mTOR-Hemmung stellt ein vollkommen neuartiges Therapieprinzip in der Onkologie dar. mTOR („mammalian Target of Rapamycin“) ist eine Kinase, die eine zentrale Rolle bei der intrazellulären Signalvermittlung von Wachstumsfaktoren spielt und als Regulator der zellulären Proteintranslation wirkt. In der Tumorzelle ist die Regulation der Signalwege häufig gestört und mTOR ständig aktiviert. In der Folge werden Zellproliferation und -wachstum permanent stimuliert und Substanzen gebildet, die der Tumorzelle einen Überlebensvorteil gegenüber gesunden Zellen verschaffen. Eine Blockade von mTOR durch den neuen Wirkstoff Temsirolimus unterbricht

diese Vorgänge der Fehlregulation. Sie bremst die Zellproliferation und hemmt die Angiogenese im Tumor und fördert Apoptosen.

Die mTOR-Hemmung ist auch bei anderen als dem klarzelligen Nierenzellkarzinom von Bedeutung. Für das Mantelzell-Karzinom wurde die Zulassung bereits beantragt.

Bericht: Dr. Luise Mansel

Quelle: „Temsirolimus: mTOR-Inhibition – Das neue Therapieprinzip“, Satellitensymposium auf dem 28. Deutschen Krebskongress (DKK) in Berlin, 22. Februar 2008. Veranstalter: Wyeth Pharma.

Erfahrungen nach 5 Jahren ED-Therapie mit Tadalafil: Hohe Zufriedenheit mit der Behandlung

Seit fünf Jahren steht der PDE5-Hemmer Tadalafil (Cialis®) ED-Betroffenen als Therapieoption zur Verfügung. „Weltweit sind seit der Einführung acht bis zehn Millionen Männer mit Tadalafil behandelt worden“, berichtete Privatdozent J. Zumbé (Leverkusen) auf einer Presseveranstaltung des Unternehmens Lilly Deutschland. „Eine Vielzahl von Placebo-kontrollierten klinischen Studien belegen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tadalafil.“

Wirksamkeit von Tadalafil über das gesamte breite Wirkzeit- fenster von bis zu 36 Stunden

Carson et al. [1] erstellten eine Metaanalyse aus elf multizentrischen, randomisierten, doppelblinden 12-Wochen-Effektivitätsstudien mit insgesamt 2 102 ED-Patienten, die entweder auf 10 mg Tadalafil (n=321), 20 mg Tadalafil (n=1 143) oder Placebo (n=638) randomisiert worden

waren. Die Wirksamkeit war anhand der Erektionsfunktions- (EF)-Domäne des IIEF (International Index of Erectile Function) ermittelt worden. Bei Männern, die den PDE5-Hemmer in einer der beiden Dosierungen erhalten hatten, verbesserte sich der IIEF-Wert signifikant im Vergleich mit Placebo (10 mg Tadalafil (n=309): +6,5; 20 mg Tadalafil (n=1111): +8,6; Placebo (n=617): <1; p<0,001). „Die gute Wirksamkeit von Tadalafil zeigte sich über das gesamte breite Wirkzeitfenster von bis zu 36 Stunden, was sich eindrucksvoll anhand einer Auswertung der SEP-3-Frage (Sexual Encounter Profile) zu verschiedenen Zeitpunkten illustrieren lässt“, erläuterte Zumbé. Von der ersten Auswertung 30 Minuten nach Einnahme und bis zu 36 Stunden später beantworteten signifikant mehr Studienteilnehmer unter Tadalafil die Frage nach einem erfolgreich abgeschlossenen Geschlechtsverkehr mit „Ja“ als die unter Placebo.

„Neben den klinischen Studien wurden in den letzten fünf Jahren auch eine Reihe von Anwendungsbeobachtungen mit Tadalafil durchgeführt“, sagte Dr. V. Moll (Augsburg) auf der Pressekonferenz. Er ordnete diese als sehr hilfreich für die Praxis ein: „Beobachtungsstudien können klinische Ergebnisse im Real-Life-Management ergänzen“. Ein Beispiel hierfür sei die nicht-interventionelle Studie DETECT [2], an der über einen Zeitraum von zwölf Monaten europaweit 1 900 ED-Patienten aus acht Ländern teilgenommen haben. „Für unsere Praxis war an dieser Untersuchung insbesondere bedeutsam, dass konkret abgefragt wurde, wie zufrieden die Anwender mit ihrer Behandlung waren“. Zur Ermittlung der Zufriedenheit wurde der Fragebogen EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction) eingesetzt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Therapiezufriedenheit der Patienten – und auch von

dessen Partnerin – im Laufe der Behandlung sogar noch zunahm.

Die beiden Experten stimmten darin überein, dass die Präferenz für den Wirkstoff, die sich in Klinik und Praxis zeige, ein bedeutendes Ergebnis der bisherigen fünf Jahre Therapie mit Tadalafil sei. Bei vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit scheint der Hauptgrund, warum Patienten Tadalafil sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis den Vorzug geben, in dessen breitem Wirkzeitfenster von bis zu 36 Stunden zu liegen.

Red ◀

Quelle: Pressesymposium „5 Jahre Tadalafil in der ED-Therapie – 5 Jahre Freiheit und Flexibilität“ am 13. März 2008 in Frankfurt am Main, Veranstalter: Lilly Deutschland GmbH.

Literatur:

[1] Carson CC, et al. 2004. The efficacy and safety of tadalafil: an update. BJU 93:1276-1281.

[2] Perimenis P. et al. ESSM 2007, Lissabon, Posterpräsentation

IMPRESSUM

andrologien.info

6. Jahrgang 2008
www.andrologien.info

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le)
Dr. R. Manz (RM)
Dr. med. M. Petsch
Dr. med. T. Stadler

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Verlag:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. H.M. Behre
Prof. Dr. med. H.-D. Hesch
Prof. Dr. med. A. Heufelder
Prof. Dr. med. T. Klotz
PD Dr. med. H.-J. Luboldt
Dr. med. S. Machtens
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom
01. Januar 2008

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 4 500

(IVW-geprüft 1. Quartal 2008)



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) 3056-166 oder
per email: abo@andrologien.info

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

Anzeige