

## In dieser Ausgabe:

### Chemoprävention

Strategien zur Reduktion des Prostatakrebsrisikos

### Fachliteratur

Prostatakarzinom bei einem PSA-Spiegel unter 2,5 ng/ml

Expression von  
Zytochrom-P450 3A4

Androgen-Deprivationstherapien  
und das Risiko für Diabetes und  
kardiovaskuläre Krankheiten

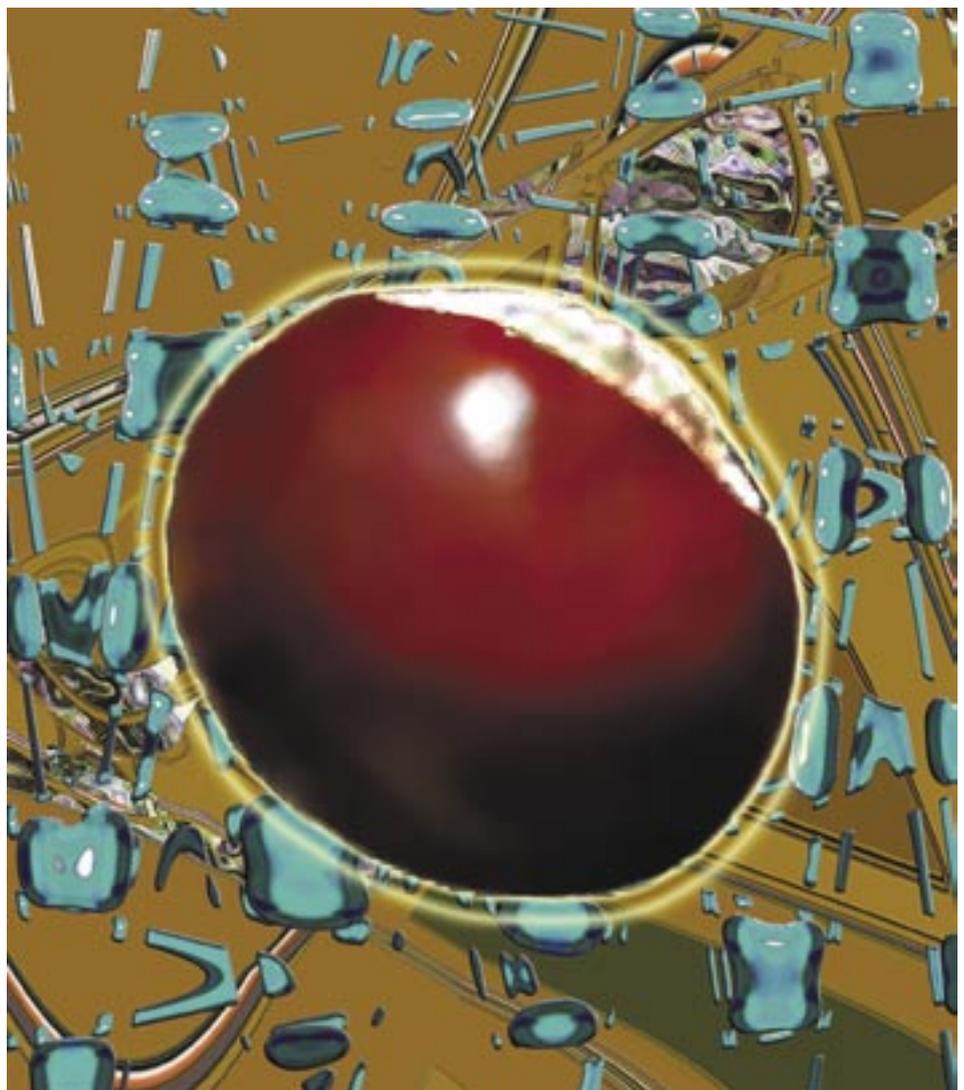
Fallbericht – Testosteron bei  
unbehandeltem, gut differen-  
ziertem Prostatakarzinom

Tromsø-Studie: Endogene  
Sexualhormonspiegel und  
venöse Thromboembolien

Estradiolspiegel und Mortalität  
bei Männern mit chronischer  
Herzinsuffizienz

### Wissen kompakt

Abklärung des Sexualhormon-  
Status bei Diabetikern



auch im Internet: [www.andrologien.info](http://www.andrologien.info)



# Inhalt

## Chemoprävention des Prostatakrebses:

Krankheiten durch gezielte präventive Maßnahmen erst gar nicht entstehen zu lassen, ist eine Vision, deren Erfüllung für Prostatakrebs in erreichbare Nähe gerückt zu sein scheint. Dessen Entwicklung ist ein sich über Jahrzehnte hinziehender mehrstufiger Prozess, der ausgehend von normalem Epithel über Dysplasie, hochgradige intraepitheliale Neoplasie (PIN), zum lokal invasivem Krebs und schließlich zur metastasierten Krankheit führt. Ziel der Chemoprävention ist es, in diesen Prozess mit nicht-toxischen Wirkstoffen so rechtzeitig einzugreifen, dass die Promotion bzw. Progression zum Prostatakrebs verhindert oder zumindest erheblich verzögert wird.

Bereits die Ergebnisse der einige Jahre zurückliegenden Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) mit 25 % weniger Prostatakarzinomen bei Finasterid-Einnahme gegenüber Placebo ließen aufhorchen, und hätte sicher ein uneingeschränkt positives Echo erfahren, wären da nicht die vermehrt registrierten schlecht differenzierten Karzinome gewesen. Deren Vermehrung wurde zwar am Schreibtisch wegargumentiert, doch Gewissheit brächte erst der Vergleich zwischen Finasterid und Placebo nach exakter histologischer Untersuchung der resektierten Prostatae von allen Fällen beider Gruppen.

Nachfolgend wurden die PCPT-Ergebnisse durch die jüngst bekannt gewordenen Daten der Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) Study insofern bestätigt, als dass auch in einer Studienpopulation mit hoch eingeschätztem Prostatakrebsrisiko eine ähnlich deutliche Reduzierung des Prostatakrebsrisikos festgestellt wurde. In dieser Studie wiesen die Ergebnisse erfreulicherweise keine Vermehrung der Tumoren mit sich eher letal auswirkender Charakteristik aus.

Männer mit erhöhtem Risiko für Prostatakrebs wie es z.B. bei erhöhtem PSA-Spiegel und negativem Biopsiefund vorliegt, sollten über Chance und Risiken der Chemoprävention mit einem 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitor aufgeklärt werden. *jfs* ◀

## Thema

- 76\_Chemoprävention  
Strategien zur Reduktion des Prostatakrebsrisikos

## Fachliteratur

- 80\_Überleben bei adipösen Männern mit PCa
- 80\_PCa bei einem PSA-Spiegel unter 2,5 ng/ml
- 81\_Expression von Zytochrom-P450 3A4 in Prostatakarzinomen
- 82\_Androgen-Deprivationstherapien und das Risiko für Diabetes und kardiovaskuläre Krankheiten
- 83\_Fallbericht – Testosteron bei unbehandeltem, gut differenziertem Prostatakarzinom
- 84\_Sexualhormonspiegeln und die Pflegeabhängigkeit älterer, gebrechlicher Menschen
- 85\_Tromsø-Studie: Endogene Sexualhormonspiegel und venöse Thromboembolien
- 85\_Estradiolspiegel und Mortalität bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz
- 86\_Gesundheitsindikatoren bei jungen Männern und ihre Beziehung zum Ausbildungsstand der Eltern
- 86\_Körperliche Aktivität und metabolisches Syndrom in der älteren Bevölkerung
- 87\_Auswirkung von Adipositas und Rauchen auf das Mortalitätsrisiko bei Männern
- 88\_Testosteronsubstitution und arterielle Steifigkeit bei hypogonadalen älteren Männern
- 88\_Testosteronmangel und die Entwicklung von Anämie bei Typ-2-Diabetikern
- 89\_Psychiatrische Merkmale bei Jungen mit Klinefelter-Syndrom
- 90\_Sexualität bei Männern mit angeborener Herzkrankheit
- 90\_Erektile Dysfunktion: Vorbote koronarer Herzkrankheiten?
- 91\_10 Jahre Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V.

## Wissen kompakt

- 92\_Abklärung des Sexualhormon-Status bei Diabetikern
- 94\_Pharmainformationen
- 95\_Impressum



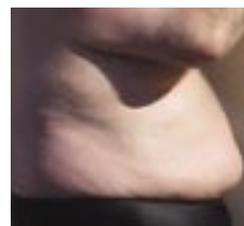
76\_Thema: Strategien zur Reduktion des PCa-Risikos



80\_Prostatakarzinom bei einem niedrigen PSA-Spiegel



86\_Auswirkung körperlicher Aktivität auf metabolisches Syndrom



92\_Abklärung des Sexualhormon-Status bei Diabetikern

# Chemoprävention

## Strategien zur Reduktion des Prostatakrebsrisikos



Prostatakrebs gehört zu den Krankheiten, bei denen davon auszugehen ist, dass sich eine Reduktion des Erkrankungsrisikos besonders auszahlt: Die Prävalenz ist sehr hoch, die Latenzperiode erstreckt sich über Jahrzehnte und Morbidität wie auch Mortalität sind signifikant. Verschiedene Ansätze der Chemoprävention mit Selen und/oder Vitamin E, selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren sowie insbesondere mit 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitoren werden verfolgt [1, 2]. Bereits vor einigen Jahren wurde eine Reduktion der Prostatakrebsinzidenz in einem großen Kollektiv von Patienten ohne erhöhtes Risiko bei Einnahme von Finasterid nachgewiesen, und damit sozusagen der Proof-of-Concept erbracht. Nachfolgend wurde Dutasterid erfolgreich an einem Kollektiv von Patienten mit hoch eingeschätztem Prostatakrebsrisiko getestet. Von den US-Gesellschaften wird Finasterid zur Prävention von Prostatakrebs seit Anfang 2009 empfohlen. In Deutschland sind 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitoren zur Prävention des Prostatakarzinoms nicht zugelassen.

**W**achstum und Funktion der Prostata sind auf vielfältige Weise von androgenen Stimuli abhängig. Denn von den in der Prostata exprimierten Genen wurden über 200 als Androgen-reguliert identifiziert. Unter den Proteinprodukten dieser Gene sind das Prostata-spezifische Antigen (PSA), Kallikrein 3, Kallikrein 2 und saure Phosphatase, sowie eine Reihe von Proteinen, die bei der Regulierung des Zellzyklus und der Apoptose eine zentrale Rolle spielen.

In der gesunden Prostata besteht ein komplizierter Signalaustausch zwischen Stromazellen und Epithelzellen, der das homöostatische Gleichgewicht zwischen Wachstum, Differenzierung und Apoptose aufrechterhält. Androgene stimulieren in beiden Zellkompartimenten die Ex-

pression von Wachstums- und Überlebensfaktoren, über die die Zellen des jeweils anderen Kompartiments beeinflusst werden. Der parakrine Mechanismus sorgt für Wachstum im Sinne ständiger Regeneration, ohne dass sich die Gewebemenge insgesamt erhöht.

### Rolle der Androgene in allen Stadien von Prostatakrebs?

Nach dem so genannten Dreistufenmodell der Krebsentstehung (Initiation, Promotion und Progression) ist ein chronischer oder rezidivierender Entzündungszustand in Verbindung mit Ernährungs- und genetischen Faktoren für Initiation und Promotion verantwortlich. Vorstufen wie prostatiche intraepitheliale Neoplasien (PIN) können sich dann

zu latenten gut differenzierten Tumoren entwickeln, die allmählich über Jahrzehnte zu invasiven, klinisch signifikanten Prostatakarzinomen voranschreiten [3] (**Abb. 1**).

Sowohl nach dem Dreistufenmodell als auch gemäß dem gegenwärtig bevorzugten Modell der mehrstufigen Karzinogenese ist eine Mutation in einem Gen, das an der Regulierung des Zellzyklus mitwirkt das primäre Ereignis. Die Frage, ob Androgene und/oder das Androgen/Estrogen-Verhältnis bei der unmittelbaren Auslösung von Prostatakrebs eine Rolle spielen, lässt sich nach heutigem Kenntnisstand nicht abschließend beantworten. Doch wenn überhaupt käme allenfalls den intraprostatichen Androgenspiegeln, die von der Menge der zirkulierenden An-

drogene in weiten Grenzen relativ unabhängig sind, eine Rolle zu. Das initiale Ereignis der Karzinogenese kann Männer (verschiedentlich werden schon Einflüsse in utero diskutiert) mit hohen oder niedrigen Testosteronspiegel gleichermaßen betreffen. Jedenfalls ergeben Analysen aller verfügbaren prospektiven epidemiologischen Daten kein Indiz für einen Zusammenhang zwischen Serum-Testosteronspiegel und Prostatakrebsrisiko [4].

Die vermutlich eigentliche Rolle der Androgene in der Karzinogenese von Prostatakrebs liegt in der Verschaffung eines Wachstumsvorteils für mutierte Zellen. Wahrscheinlich spielen hierbei die so genannten transit amplifying (TA)-Zellen eine zentrale Rolle. In der gesunden Prostata exprimieren die TA-Zellen, zu denen mit Ausnahme der Stammzellen alle proliferierenden Zellen der Basalschicht gehören, keine oder nur in geringem Maße Androgenrezeptoren. In den proliferierenden Zellen des Prostataepithels wurde bei Vorliegen einer proliferativen inflammatorischen Atrophie und vermehrt in hochgradigen PIN hingegen eine erhöhte Expression des Androgenrezeptors nachgewiesen. In solchen transformierten TA-Zellen wird die Proliferation durch aktivierte Androgenrezeptoren gefördert. Während Androgenrezeptoren in der gesunden Prostata eine Schlüsselrolle für die homöostatische Regulierung von Regeneration und Überleben innehaben, induzieren sie bei Prostatakrebs unkontrolliertes Wachstum, wobei die Umstellung von parakrinen auf autokrine Signalwege eine Rolle spielt [5].

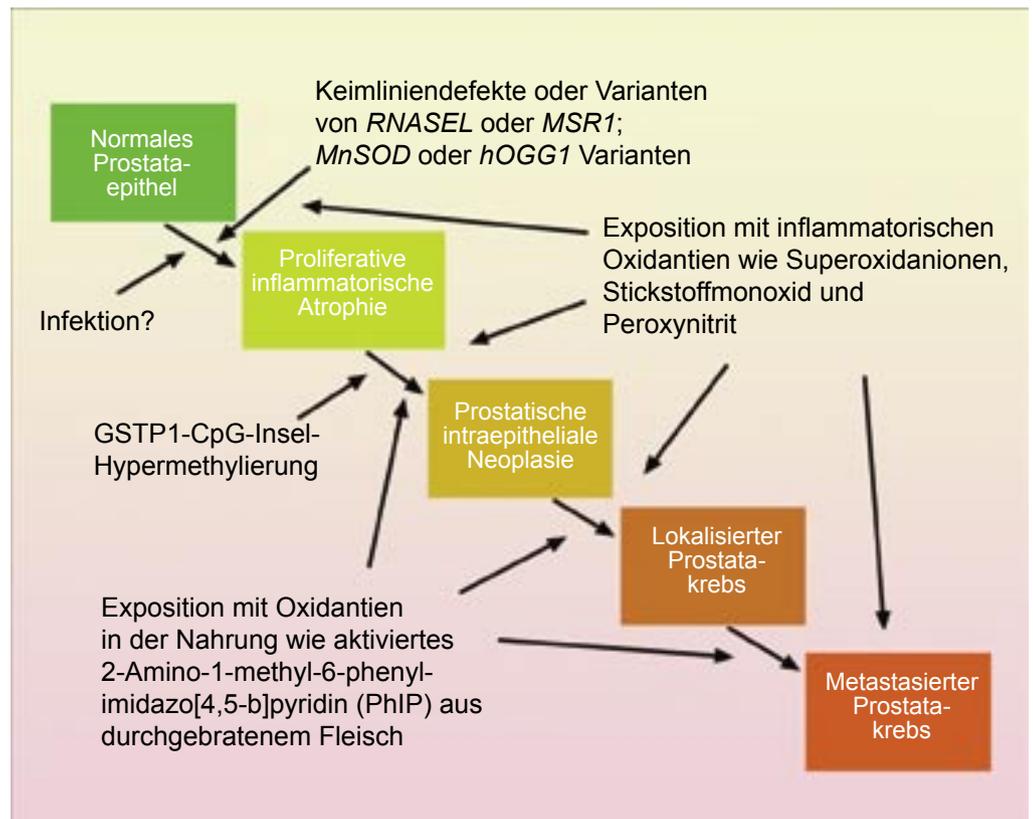
Rekurrente Genfusionen eines Androgen-regulierten 5'-Gens mit einem Gen aus der *ETS*-Familie (Gruppe onkogen wirkender Transkriptionsfaktoren) sind ein weiteres Beispiel für die Bedeutung von Androgenen bei der Entstehung von Prostatakrebs (siehe andrologen.info Dezember 2008).

In Prostatakarzinomen induziert der aktivierte Androgenrezeptor unkontrolliertes Wachstum. Dem wird nach dem so genannten Sättigungskonzept erst bei Erreichen eines Serum-Testosteronspiegels von Kastrationsniveau Einhalt geboten. Bei höheren Serum-Testosteronspiegeln bis in den oberen physiologischen Bereich wird da-

von ausgegangen, dass stets maximale Wachstumsstimulierung erfolgt.

### 5 $\alpha$ -Reduktase im gesunden und malignen Prostatagewebe

Durch die Aktivität von 5 $\alpha$ -Reduktase wird die androgene Stimulation der Prostata erheblich gesteigert.



**Abb. 1:** Pathogenese von Prostatakrebs: Genetische (*RNASEL*, *MSR1*, *MnSOD*, *hOGG1*), epidemiologische (Infektion, inflammatorische Oxidantien, Oxidantien in der Nahrung, Elektrophile) Beiträge und somatische Veränderungen des Genoms (*GSTP1*-CpG-Insel-Hypermethylierung) driving neoplastische Transformation und maligne Progression via proliferative inflammatorische Atrophie und prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) zum lokalisierten sowie weiter zum metastasierten Prostatakrebs (Nelson et al. 2004 [3]).

***RNASEL*** gilt als Kandidat-Suszeptibilitätsgen für Prostatakrebs. Es kodiert für eine latente Komponente einer Endoribonuklease in einem durch Interferon induzierbaren RNA-Abbaupfad, die bei viraler Infektion aktiviert wird.

***GSTP1*** kodiert für die Glutathion-S-Transferase (GST;  $\pi$ -Klasse). GST katalysieren die Konjugation von Glutathion an verschiedene reaktive Verbindungen wie Oxidantien und schützen auf diese Weise vor der Entwicklung von Krebs. Die somatische Inaktivierung von *GSTP1* weist auf die Rolle der Prostataentzündung bei der Entstehung von Prostatakrebs hin und unterstützt die These, dass proliferative inflammatorische Atrophie eine Vorstufe von Prostatakrebs ist.

***MSR1*** kodiert für Untereinheiten eines homotrimeren Makrophagen-Scavenger (Straßenkehrer)-Rezeptors, der bakterielle Lipopolysaccharide, Lipoteichonsäure sowie oxidierte Lipoproteine binden kann, und als Kandidat-Suszeptibilitätsgen für Prostatakrebs gilt.

***MnSOD*** (Mangan-Superoxid-Dismutase-Gen) kodiert für ein mitochondriales Enzym, das Zellen vor oxidativen Schäden schützt und mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko in Verbindung gebracht wird.

***hOGG1*** kodiert für ein Enzym, das oxidative Schäden im Genom repariert. Varianten des Gens sind mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko assoziiert.

Das Enzym katalysiert die Reduktion von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT), dem in der Prostata hauptsächlich wirksamen, potenteren Androgen als Testosteron.

Von 5 $\alpha$ -Reduktase existieren zwei Isoenzyme, Typ 1 und Typ 2. Über ihr Vorkommen und ihre Verteilung in der Prostata gibt es zum Teil widersprüchliche Befunde. Während 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 1 in der gesunden Prostata übereinstimmend sowohl in Stroma- als auch in Epithelzellen lokalisiert wurde, sind die Befunde über das Vorkommen von 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 2 in Epithelzellen widersprüchlich.

Aus immunhistochemisch behandelten Gewebeschnitten von hyperplastischen Prostatae ließ sich auf eine niedrige Expression von 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 1 und eine sehr hohe Expression von 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 2 schließen. Ferner wurde in verschiedenen Stadien von Prostatakrebs eine deutliche Zunahme

beider Isoenzyme von PIN über primäre und rezidivierende Prostatakarzinome bis hin zu Metastasen registriert [6] (**Abb. 2**).

#### Effekt der 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitoren auf intraprostatiche Androgenspiegel

Von den beiden 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitoren Finasterid und Dutasterid hemmt ersterer den Typ 2 und letzterer beide Isoenzyme. Durch die duale 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibition wird eine weitergehende und gleichbleibendere DHT-Suppression als nur mit der Inhibition des Typ 1 erreicht.

Bei Männern, die mit einem 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitor behandelt werden, sinkt der intraprostatiche Spiegel an DHT zwar stärker als nach Kastration, doch es erhöht sich im Gegenzug die intraprostatiche Konzentration an Testosteron. Der Nettoeffekt auf die prostatiche Funktion ist bei der Kastration höher als bei der Behand-

lung mit einem 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitor. Eine Steigerung der Effektivität lässt sich durch die Kombination beider Methoden erreichen.

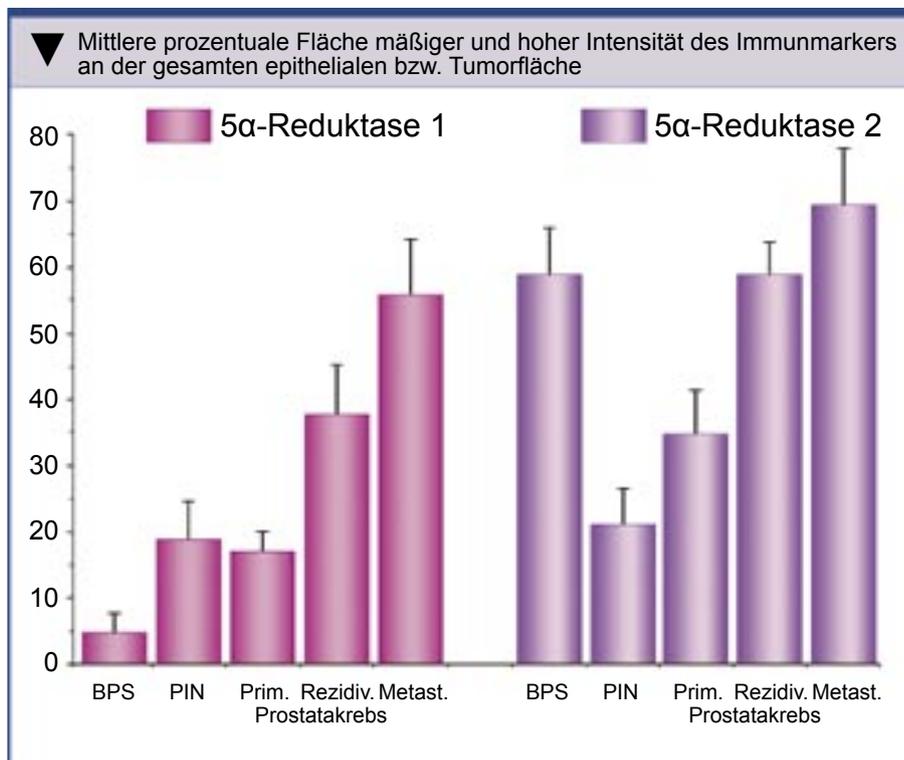
#### PCPT: 25 % weniger Prostatakrebs bei Patienten mit niedrigem Prostatakrebsrisiko

In der siebenjährigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) wurde eine gegenüber Placebo ca. 25 %ige Reduktion des Prostatakrebsrisikos bei prophylaktischer Einnahme von Finasterid ermittelt. Die Teilnehmer waren Männer mit niedrig eingeschätztem Risiko für Prostatakrebs, deren PSA-Konzentration, und bei der Rekrutierung  $\leq 3,0$  ng/ml betrug, und bei denen die digitale rektale Untersuchung keine Auffälligkeiten ergab. Wir erinnern uns, dass die eigentlich auf neun Jahre konzipierte Studie 15 Monate früher beendet wurde, weil die Beweise für das Erreichen einer reduzierten Prävalenz von Prostatakrebs überwältigend waren. Die Veröffentlichung erfolgte im Jahr 2003 [7].

Der Wermutstropfen in der Auswertung der PCPT-Daten war aber eine prozentual höhere Anzahl schlecht differenzierter Karzinome mit dem Gleason-Grad 7-10 bei den Fällen in der Finasterid-Gruppe. Als Erklärung hierfür wurde in erster Linie die verbesserte Entdeckung von Prostatakarzinomen und insbesondere von schlecht differenzierten Foci angeführt (detection bias). Eine nochmalige ausführliche Bewertung der PCPT-Daten findet sich in einem aktuell publizierten Übersichtsartikel von Thompson et al. zur Chemoprävention von Prostatakrebs [8].

#### REDUCE: 23 % weniger Prostatakrebs bei Patienten mit hohem Prostatakrebsrisiko

In der vierjährigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten



**Abb. 2:** Immunhistochemische Färbung von 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 1 und 2 in hyperplastischem Prostagewebe und in prostatichen intraepithelialen Neoplasien (PIN), primären wie auch rezidivierenden Prostatakarzinomen sowie Metastasen (Thomas et al. 2005 [6]).

Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) Studie wurde unter Phase-III-Kriterien geprüft, inwieweit der duale 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitor Dutasterid die Inzidenz von Prostatakrebs in einem Kollektiv von Männern mit hohem Prostatakrebsrisiko zu senken vermag. Daher wurden 50- bis 75-jährige Teilnehmer rekrutiert, deren PSA-Spiegel bei den bis 60-Jährigen zwischen 2,5 und 10,0 ng/ml und bei den über 60-Jährigen zwischen 3,0 und 10,0 ng/ml lag (mittlerer PSA-Wert: 5,9 ng/ml). Ferner war eine negative Biopsie während der sechs Monate vor Aufnahme in die Studie gefordert. Primärer Endpunkt in REDUCE war die Anzahl der durch Biopsie entdeckten Prostatakarzinome. Zu den sekundären Endpunkten zählte insbesondere der Gleason Score bei den diagnostizierten Tumoren.

Dutasterid verringerte das Prostatakrebsrisiko innerhalb von vier Jahren gegenüber Placebo um 23 %. Insgesamt wurde bei 1 516 Patienten (22,5 %) ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Von diesen Patienten hatten 857 ein Placebo erhalten und 659 waren mit Dutasterid behandelt worden. Alle Prostatakarzinome hatten einen Gleason Score  $\geq 5$ . Die Mehrheit der Prostatakarzinome wurde in den ersten beiden Jahren der Studie entdeckt. Allerdings betrug die Risikoreduktion weiterhin 23,5 % als die zweite Runde der Biopsien im vierten Jahr durchgeführt wurde. Ferner zeigten Subgruppenanalysen, dass die Risikoreduktion bei allen Risikogruppen einheitlich war.

Als erfreulicher Aspekt der Ergebnisse von REDUCE ist festzuhalten, dass keine Erhöhung der schlecht differenzierten Karzinome registriert wurde. Der Anteil an Karzinomen vom Gleason Score 7-10 betrug in der Placebogruppe 6,8 % und in der Dutasterid-Gruppe 6,7 %. Bei den Tumoren vom Gleason Grad 8-10 wurde ein Verhältnis von 0,6 % zu 0,9 % registriert.

An Nebenwirkungen traten am häufigsten eine geringgradige Verringerung der Libido und erektile Dysfunktion auf. Nur 4,3 % der Teilnahme beendeten die Einnahme von Dutasterid vorzeitig [9].

### SELECT: Keine Reduktion des Prostatakrebsrisikos mit Selen plus/oder Vitamin E

Die Konzipierung der Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) basierte auf epidemiologische, molekularbiologische und klinische Indizien für eine Reduktion des Prostatakrebsrisikos durch die Antioxidantien.

Als Hazard Ratios wurden nach fünfeinhalbjähriger Beobachtung für Selen 1,04, für Vitamin E 1,13 und für die Kombination von Selen und Vitamin E 1,05 ermittelt [10]. Statt einer Reduktion des Prostatakrebsrisikos wurde für Vitamin E eine nicht signifikante Risikoerhöhung errechnet. Bei der Interpretation des Ergebnisses für Selen sollte berücksichtigt werden, dass die Ausgangsspiegel des Selens bei den Teilnehmern mit 135 ng/ml bereits relativ hoch lagen. In Deutschland werden meist deutlich niedrigere Werte gemessen.

Als Ergänzung zu SELECT lief eine molekularbiologisch geprägte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-IIA-Präprostatektomie-Studie, in der zelltypspezifische Effekte von Selen und Vitamin E untersucht wurden. Es zeigten sich zahlreiche Veränderungen im Genexpressionsmuster. Bemerkenswert ist eine erhöhte Konzentration an p53-Tumorsuppressorprotein in Tumorzellen nach Behandlung mit Selen [11].

### Aktueller Stand zur Chemoprävention von Prostatakrebs

In einem kürzlich publizierten Cochrane Review wurde die Schlussfolgerung gezogen, 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitoren hätten das Potenzial, vor Prostatakrebs zu schützen [12].

In der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom findet sich folgendes Statement:

Die Einnahme von 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern reduziert die Häufigkeit des Nachweises von Prostatakarzinomen und Präneoplasien (PIN). Allerdings existieren keine Hinweise zur Auswirkung auf tumorspezifische Mortalität oder Gesamtmortalität.

Der PSA-Wert wird durch 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer abgesenkt.

In Deutschland sind 5 $\alpha$ -Reduktaseinhibitoren in der Prävention des Prostatakarzinoms nicht zugelassen.

jfs ◀

### Literatur

- [1] Andriole GL, 2009. Overview of pivotal studies for prostate cancer risk reduction, past and present. *Urology* 73 (Suppl 5A):36-43.
- [2] Fitzpatrick JM, Schulman C, Zlotta AR, Schröder FH, 2009. Prostate cancer: a serious disease suitable for prevention. *BJU Int* 103:864-870.
- [3] Nelson WG, De Marzo AM, De Weese TL, Isaacs WB, 2004. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 172:S6-S12.
- [4] Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, 2008. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 100:170-183.
- [5] Tindall DJ, Rittmaster RS, 2008. The rationale for inhibiting 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. *J Urol* 179:1235-1242.
- [6] Thomas LN, Lazier CB, Gupta R, et al. 2005. Differential alterations in 5 $\alpha$ -reductase type 1 and type 2 levels during development and progression of prostate cancer. *Prostate* 63:231-239.
- [7] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. 2003. The influence of finasterid on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349:215-224.
- [8] Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. 2009. Chemoprevention of prostate cancer. *J Urol* 182:499-508.
- [9] Andriole GL, 2009. Headline results of the REDUCE trial: the effect of dutasteride on prostate cancer risk reduction. Chicago: 107th Annual Meeting, American Urological Association; 2009.
- [10] Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. 2009. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 301:39-51.
- [11] Tsavachidou D, McDonnell TJ, Wen S, et al. 2009. Selenium and vitamin E: cell- and intervention-specific tissue effects in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 101:306-320.
- [12] Wilt TJ, MacDonald R, Hagerly K, et al. 2008. Five-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007091.

## Überleben bei adipösen Männern mit Prostatakrebs

Zur Untersuchung der Frage, ob Adipositas ein prognostischer Faktor bei behandeltem Prostatakrebs ist, wurden an einem großen Kollektiv von Männern mit Prostatakrebs Zusammenhänge zwischen dem Body Mass Index (BMI) und der Notwendigkeit von Sekundärbehandlungen, dem krankheitsspezifischen Überleben sowie dem Gesamtüberleben analysiert (Davies BJ, et al. 2009):

**E**rgebnisse populationsbasierter Kohortenstudien weisen den BMI als unabhängigen Risikofaktor für die mit Prostatakrebs im Zusammenhang stehende Mortalität aus. Andere Studien fanden diesbezüglich keinen Unterschied zwischen normal- und übergewichtigen Männern.

Für die aktuelle Studie wurden aus einer Datenbank Männer mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom, sowie bekanntem BMI und kliniko-pathologischen Charakteristika identifiziert. Beziehungen zwischen der Notwendigkeit für Sekundärtherapien, der Gesamt- und der krebspezifischen Mortalität und dem BMI wurden anhand univariater und multivariater Modelle analysiert.

Die Analyse basiert auf den Daten von 7 247 Prostatakrebs-Patienten,

deren Alter bei der Diagnosestellung  $65,8 \pm 8,4$  Jahre betrug. Von den Männern waren 28,8 % normalgewichtig (BMI  $<25 \text{ kg/m}^2$ ), 50 % übergewichtig (BMI  $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ ), 16 % adipös (BMI  $30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$ ) und 4,8 % sehr adipös (BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ).

Während der Nachbeobachtungszeit ( $51,3 \pm 38,5$  Monate) ereigneten sich 1 044 Todesfälle, von denen 220 auf die Krebserkrankung zurückzuführen waren.

Die einzelnen BMI-Kategorien unterschieden sich bezüglich des Anteils der Patienten, bei denen eine Sekundärtherapie erforderlich wurde, und der Gesamtmortalität, nicht aber der krankheitsspezifischen Mortalität. Eine erhöhte Gesamtsterblichkeit für adipöse Prostatakrebs-Patienten ergab sich in multivariaten Analysen mit Korrekturen für Alter, klinischen Risiko-

status, konservative versus chirurgische Therapie und Diabetes mellitus bei höherem Alter, bei Hochrisiko-Krankheit, bei konservativer Behandlung und bei Vorliegen eines Diabetes mellitus.

**FAZIT:** Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Gesamt- und Prostatakrebs-spezifischen Überlebens in Abhängigkeit vom BMI registriert.

→ Adipöse Männer in einem Alter, in dem Prostatakrebs normalerweise erst auftritt, haben vielfach ein erhöhtes Risiko an Komorbiditäten zu versterben. Um verlässliche Daten zu Adipositas und Mortalität bei Männern mit Prostatakrebs zu erhalten, müssen solche Komorbiditäten in den diesbezüglichen Analysen berücksichtigt werden. In der aktuellen Studie wurde das für Diabetes mellitus gezeigt. Wie BA Inman in einem Kommentar bemerkt, können Männer, die an Diabetes sterben, nicht auch noch in die Statistik für Krebsmortalität eingehen, auch wenn ihre Tumorkrankheit schwer war. *jfs* ◀

**Davies BJ, Smaldone MC, Sadetsky N, et al. 2009.** The impact of obesity on overall and cancer specific survival in men with prostate cancer. *J Urol* 182:112-117.

**Inman BA, 2009.** Editorial comment. *J Urol* 182:117.

## Prostatakrebs bei einem PSA-Spiegel unter 2,5 ng/ml

Zur Klärung der Frage, welche klinische Relevanz Prostatakarzinome haben, die bei einem PSA-Spiegel unter 2,5 ng/ml entdeckt werden, sollten Tumor-Charakteristika von Prostatakarzinomen beschrieben werden, bei denen der PSA-Spiegel bei der Diagnosestellung unter 2,5 ng/ml lag (Meeks JJ, et al. 2009):

**I**n der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) wurde bei 15 % der Teilnehmer mit einem PSA-Wert unter 4,0 ng/ml und ohne auffälligen Befund bei der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) im Biopsie-Gewebe ein Prostatakarzinom entdeckt.

Im Placebo-Arm der PCPT waren nur 33 % der Prostata-Tumoren, die bei einem PSA-Wert unter 2,5 ng/ml entdeckt wurden, klinisch nicht signifikant.

Für die aktuelle Studie wurden zwischen 2003 und 2008 von ei-

nem der Autoren insgesamt 1 278 radikale retropubische Prostatektomien (RRP) durchgeführt. Bei 77 dieser Patienten lag präoperativ ein PSA-Spiegel unter 2,5 ng/ml vor. Die Indikation zur Prostata-Biopsie war bei 51 Männern ein auffälliger DRU-Befund, bei zwölf Männern eine hohe PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, bei vier Männern Hämatospermie und bei vier Männern ein anormaler Befund anlässlich eines transrektalen Ultraschalls bei benignen Prostatahyperplasie.

Von den 77 Männern (mittleres Alter 57 Jahre) mit Prostatakrebs und einem PSA-Spiegel  $<2,5 \text{ ng/ml}$  (Mittel:  $1,63 \text{ ng/ml}$ ) hat-

ten 66 einen Tumor im klinischen Stadium T2. Bei der Diagnosestellung kamen acht Tumoren auf eine Gleason-Summe  $\geq 7$ . Weitere zwölf Tumoren wurden bei der RRP auf die Gleason-Summe  $\geq 7$  heraufgestuft. Bei sieben Patienten lag eine extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors vor und bei sechs Patienten waren die Schnittränder positiv.

In Fällen mit tastbarem Tumor war das Tumolvolumen deutlich größer als bei nicht tastbaren Tumoren, und es bestand der Trend zu aggressive-

ren Tumor-Charakteristika. Anhand der Kriterien für klinische Signifikanz würden nur 20 % der Tumoren als klinisch nicht signifikant eingestuft (46 der nicht palpablen und 20 % der palpablen Tumoren).

**FAZIT:** Trotz eines niedrigen PSA-Spiegels von unter 2,5 ng/ml hatten zahlreiche Tumoren aggressive pathologische Charakteristika.

→ Die Mehrheit der Tumoren wurde aufgrund eines verdächtigen DRU-Befundes entdeckt. Demzufolge war

eine klinische Signifikanz dieser Tumoren von vornherein anzunehmen. Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass Prostatakarzinome, die aufgrund eines auffälligen DRU-Befundes entdeckt werden, überproportional häufig die Gleason-Summe 8 bis 10 aufweisen. Somit liefert die DRU auch nützliche Informationen für das Staging und die Prognose. *jfs* ◀

**Meeks JJ, Loeb S, Helfand BT, et al. 2009.** Characteristics of prostate cancers detected at prostate specific antigen levels less than 2,5 ng/ml. J Urol 181:2515-2519.

## Expression von Zytochrom-P450 3A4 in Prostatakarzinomen

Das Zytochrom-P450-Enzym CYP3A4 katalysiert die Hydroxylierung und damit Inaktivierung von Testosteron sowohl in der Leber als auch in der Prostata. Aktuell wurde untersucht, ob die Expression von CYP3A4 in Prostatakarzinomen verändert ist, und ob dem klinische Signifikanz beizumessen ist, sollte durch Bestimmung der CYP3A4-Expression in Proben aus resektierten Prostatakarzinomen untersucht werden (Fujimura T, et al. 2009):

**G**ewebeproben von 107 aufeinanderfolgenden Prostatektomien wurden immunohistochemisch analysiert. Zwei Untersucher ermittelten unabhängig voneinander auf den gefärbten Gewebeschnitten den Anteil positiver Zellen und deren Farbdensität. Aus der Summe beider Größen ergab sich ein Gesamtscore der Immunoreaktivität (0-8). Ferner wurde eine Beziehung zwischen CYP3A4-Status und kliniko-pathologischen Merkmalen hergestellt.

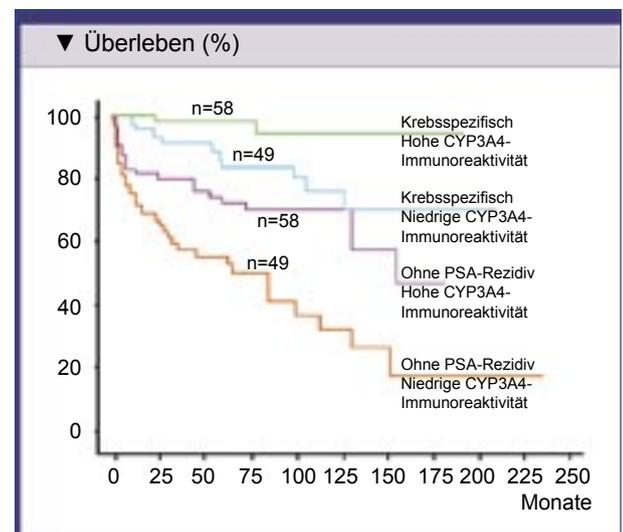
Im Prostatagewebe wurde Immunoreaktivität mit dem Antikörper gegen CYP3A4 im Drüsenepithel beobachtet. Benigne Gewebeanteile waren deutlich intensiver markiert als Krebszellen (Scores:  $4,5 \pm 2,1$  versus  $3,6 \pm 2,6$ ;  $p < 0,001$ ). Die CYP3A4-Immunoreaktivität stand in umgekehrter Beziehung zum Gleason Score ( $p = 0,0001$ ).

Keine Korrelation bestand indes mit kliniko-pathologischen Merkmalen wie Alter, Serum-PSA-Spiegel und Tumorstadium.

Bei einer niedrigen CYP3A4-Immunoreaktivität bestand eine signifikant schlechtere Prognose als bei hoher CYP3A4-Immunoreaktivität (**Abb.**).

**FAZIT:** Zytochrom-P450 3A4 wird in Prostatakarzinomen gegenüber benignem Prostataepithel in deutlich geringerem Maße exprimiert.

→ Die erniedrigte Expression von CYP3A4 in Prostatakarzinomen beeinflusst möglicherweise den Effekt einer Androgendeprivationstherapie (ADT). Auch bei Serum-Testosteronspiegeln unter Kastrationsniveau bleiben die Konzentrationen an Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) im Prostatagewebe hoch genug, um den Androgenrezeptor zu aktivieren. Bei einer ver-



PSA-Rezidiv-freies bzw. Prostatakrebs-spezifisches Überleben bei Prostatakrebs-Patienten in Abhängigkeit von der CYP-Immunoreaktivität im resektierten malignen Prostatagewebe (Immunoreaktivität [IR] Score  $\geq 4$  bzw. IR  $\leq 3$ ) (Fujimura T, et al. 2009).

minderten Aktivität von Testosteron abbauenden Zytochrom-P450-Enzymen könnte dieser Effekt noch stärker ausgeprägt sein.

Ähnliche Effekte wie CYP3A4 hat das prostatistische Zytochrom-P450-Enzym CYP2B6. Es inhibiert das Tumorstadium und ist ein prognostischer Faktor bei Prostatakrebs.

*jfs* ◀

**Fujimura T, Takahashi S, Urano T, et al. 2009.** Expression of cytochrome P450 3A4 and its clinical significance in human prostate cancer. Urology 74:391-397.

## Beeinflussen Androgen-Deprivationstherapien das Risiko für Diabetes und kardiovaskuläre Krankheiten?

Ein Großteil der Prostatakrebs-Patienten unterzieht sich für mindesten zwei bis drei Jahre einer Androgendeprivationstherapie (ADT). Bei dieser Behandlung sind Nebenwirkungen wie eine verschlechterte Lebensqualität, Sexualstörungen, Fatigue, Anämie und ein Verlust an Knochenmineraldichte verbunden mit einem erhöhten Frakturrisiko zu gewärtigen. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren auch über ein erhöhtes Risiko für Diabetes, kardiovaskuläre Krankheiten und plötzlichen Herztod für Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT berichtet. Während sich die diesbezügliche Datenlage für Diabetes zu stabilisieren scheint, werden erhöhte Risiken insbesondere für Myokardinfarkt und kardiovaskuläre Mortalität von einigen Untersuchern in Frage gestellt.

### Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus

Aus epidemiologischen und klinischen Studien geht hervor, dass Hypogonadismus beim Mann ein Risikofaktor für die Entwicklung von Insulinresistenz und vielfach von nachfolgendem Diabetes mellitus ist. Im Einklang damit wurde in verschiedenen kleineren Studien ein Zusammenhang zwischen ADT und Störungen der Glukose-Homöostase wie auch Insulinresistenz beobachtet.

Erste Daten zur Erhöhung des Risikos für Diabetes (Hazard Ratio, [HR] 1,44;  $p=0,001$ ) bei Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT berichteten Keating et al. (2006) [1]. Hierin bestätigen sich Ergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen ADT und metabolischem Syndrom herstellen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Lage et al. (2007). Sie ermittelten für ADT-Patienten ein relatives Risiko (RR) von 1,36 nach 18-monatiger Behandlung mit der Diagnose eines Diabetes mellitus konfrontiert zu werden [2]. Die Patienten von Lage et al. waren allerdings im Durchschnitt um zehn Jahre jünger als die in der Studie von Keating et al.

Aktuelle Daten aus einer Matched-Pair-Analyse mit jeweils 19 079 Anwendern bzw. Nichtanwendern einer ADT bestätigen den Zusammenhang von Androgendeprivation und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabe-

tes mellitus Typ 2: Als korrigiertes Hazard Ratio für ADT-Anwender gegenüber Nichtanwendern einer ADT wurde 1,26 ( $p=0,001$ ) ermittelt [3].

### Risiko für kardiovaskuläre Morbidität

Keating et al. (2006) ermittelten erhöhte Risiken bei einer ADT für koronare Herzkrankheiten (HR, 1,16;  $p=0,001$ ) und Myokardinfarkt (HR, 1,11;  $p=0,03$ ). Die mittlere Beobachtungszeit der Patienten betrug 4,5 Jahre [1].

Ein um 20 % erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität (ohne Spezifizierung) bei Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT ermittelten Saigal et al. (2007). Bemerkenswerterweise wurde dieses erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Morbidität während der ersten 12 Behandlungsmonate registriert [4].

Die Ergebnisse von Alibhai et al. (2009) lassen kein erhöhtes akutes Myokardinfarkt-Risiko (HR, 0,91; 95% CI, 0,84-1,00) für Anwender einer ADT erkennen [3].

### Risiko für kardiovaskulär bedingte Mortalität

Bereits Ende der 1990er Jahre war erkannt worden, dass die kardiovaskuläre Mortalität bei Prostatakrebs-Patienten nahezu die der krebspezifischen Mortalität erreichte. In späteren Untersuchungen wurde dann auch zwischen der kardiovaskulären Mortalität bei An-

wendern und Nichtanwendern einer ADT unterschieden:

- In einem Übersichtsartikel zu negativen Effekten einer ADT berechneten Taylor et al. (2009) das kardiovaskulär bedingte Mortalitätsrisiko für Prostatakrebs-Patienten, die sich einer ADT unterziehen, aus vier einschlägigen Studien (zwei retrospektive Kohortenstudien und zwei randomisierte klinische Prüfungen): RR, 1,17; 95% CI, 1,07-1,29 [5].
- In der größten obig berücksichtigten Studie ermittelten Keating et al. (2006) ein signifikant erhöhtes Risiko bei einer ADT für plötzlichen Herztod (HR, 1,16;  $p=0,004$ ) [1].
- Im Gegensatz zu obiger Studie wird aktuell von Alibhai et al. (2009) von keinem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod bei ADT-Anwendung berichtet (HR, 0,96; 95% CI, 0,83-1,10) [3].

jfs ◀

[1] Keating NL, O'Malley J, Smith MR, 2006. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 24:4448-4456.

[2] Lage MJ, Barber BL, Markus RA, 2007. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer. *Urology* 70:1104-1108.

[3] Alibhai SMH, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. 2009. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 27:3452-3458.

[4] Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. 2007. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 110:1493-1500.

[5] Taylor LG, Canfield SE, Du XL, 2009. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer* 115: 2388-2399.

## Fallbericht – Testosteron bei unbehandeltem, gut differenziertem Prostatakarzinom

Keineswegs konform mit den Empfehlungen hat ein US-Urologe dem Wunsch eines 84-jährigen Patienten mit einem diagnostizierten, unbehandelten Prostatakarzinom nachgegeben und zur Therapie von Erektionsproblemen sowie Anorgasmie eine Testosterontherapie eingeleitet. Es handelt sich um die erste Beschreibung eines solchen Falles (Morgentaler A, 2009):

Es steht außer Zweifel, dass zum Wachstum eines Prostatakarzinoms eine gewisse Menge an Androgenen notwendig ist. Exakte Schwellenwerte sind nicht bekannt. Offenbar sind dabei die intraprostatatischen Androgenkonzentrationen ausschlaggebend. Mehrere kleinere Studien legen zudem nahe, dass eine Testosterongabe bei hypogonadalen Männern mit kurativ behandeltem Prostatakarzinom das Rezidivrisiko nicht erhöht.

Der 84-jährige Patient, ein noch praktizierender Rechtsanwalt, trieb dreimal wöchentlich Sport und befand sich in einem gutem Allgemeinzustand. Er klagte über Erektionsprobleme, die sich bei der Behandlung mit Sildenafil nicht gebessert hatten. In der Anamnese war einzig die Einnahme von Kumarin wegen Vorhofflimmern erwähnenswert. Die körperliche urologische Untersuchung ergab eine moderat vergrößerte Prostata ohne knotige Veränderungen. Im Biopsiegewebe fand sich in zwei von sechs Stanzungen ein Pros-

tatakarzinom (Gleason-Summe 6). Der Patient lehnte eine Behandlung des Karzinoms ab und erbat trotz Aufklärung über mögliche Risiken eine Behandlung seiner hypogonadalen Beschwerden mit Testosteron. Der Urologe leitete wunschgemäß die Behandlung mit Testosteron ein, initial wurden 5 g Gel appliziert und dann auf 10 g täglich auftitriert. Alle zwei bis drei Monate wurden die Hormonspiegel und der PSA-Wert bestimmt.

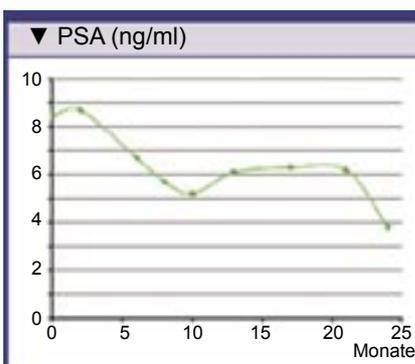
Zwei Monate nach der Biopsie entwickelte sich bei dem Patienten eine Dranginkontinenz, die antibiotisch erfolgreich behandelt wurde – ebenso eine Harnwegsinfektion mit *Escherichia coli*. Unter der Hormongabe besserten sich die Erektionsprobleme und die Libido. Der Patient fühlte sich insgesamt kraftvoller. Die Anorgasmie blieb bestehen. Im Serum wurde eine Konzentration von 4,0 ng/ml an Gesamttestosteron gemessen. Der Anteil des freien Testosterons lag mit 7,4 pg/ml (Normwert: 10-55 pg/ml) sehr niedrig. Unter der

Substitution stieg der Testosteronspiegel vom unteren in den mittleren Normbereich an (6,99 ng/ml). Das freie Testosteron erreichte einen Wert von 17,1 pg/ml. Der Ausgangs-PSA von 8,7 ng/ml verringerte sich auf 5,7 und 5,2 ng/ml nach acht bzw. zehn Monaten. Dann stieg er leicht an auf 6,2-6,3 ng/ml und blieb über acht Monate stabil (Abb.). Aufgrund von Miktionsbeschwerden wurde nach 21 Monaten Dutasterid verordnet, das der Patient allerdings bereits nach einem Monat wieder absetzte. Nach 24 Monaten lag der PSA-Wert bei 3,8 ng/ml. Es kam zu keinerlei tastbaren Veränderungen oder anderen Nebenwirkungen der Therapie. Eine erneute Biopsie lehnte der Patient ab.

**FAZIT:** In dem Fall des Patienten, der bei nachgewiesenem Prostatakarzinom eine Testosterontherapie erhielt, wurde keine klinische oder biochemische Progression des Malignoms beobachtet.

→ Die internationalen Empfehlungen definieren ein bekanntes Prostatakarzinom eindeutig als Kontraindikation für eine Testosterongabe bei manifestem Hypogonadismus. Der Urologe rechtfertigt seine Vorgehensweise allerdings sehr geschickt: „Auch unter den leitlinienkonform therapierten Männern mit Altershypogonadismus dürfte ein beträchtlicher Anteil – nach einer Untersuchung bis 15 % – ein undiagnostiziertes Prostatakarzinom aufweisen. Trotzdem liegen bisher keine Berichte über eine höhere Prostatakrebs-Inzidenz bei langfristiger Hormongabe vor“. Es wurde sogar ein leichter Abfall des PSA über den Therapiezeitraum von zwei Jahren registriert. Der Autor sieht darin eine Bestätigung der so genannten Sättigungs-Hypothese, wonach sich Veränderungen der Serum-Testosteronkonzentration oberhalb des Kastrationsniveaus nicht auf das Wachstum von Prostatakarzinomen auswirken. **Le** ◀

**Morgentaler A, 2009.** Two years of testosterone therapy associated with decline in prostate-specific antigen in a man with untreated prostate cancer. *J Sex Med* DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01066.x



PSA-Spiegel vom Ausgangswert bis zum 24. Monat der Testosteronsubstitution bei einem 84-jährigen Patienten nach der Diagnose eines Prostatakarzinoms, das unbehandelt blieb. Im 21. Monat wurde Dutasterid hinzu gegeben und nach etwa einem Monat wieder abgesetzt (nach Morgentaler A, et al. 2009).

## Serum-PSA-Spiegel bei Männern mit Leberzirrhose

Zur Klärung der diskrepanten Datenlage bezüglich Auswirkungen einer Leberzirrhose auf den PSA-Spiegel, wurden die PSA-Spiegel bei Patienten, die für eine Lebertransplantation anstanden, und nicht-zirrhösen Männern unter Berücksichtigung des Alters und des Schweregrades der Leberfunktionsstörung verglichen (Vicentini FC, et al. 2009):

In Blutproben von 113 Patienten mit Leberzirrhose wurden Bestimmungen der PSA- und Testosteronspiegel vorgenommen. Zum Vergleich standen die Daten von 661 gesunden Kontrollprobanden zur Verfügung. Der Schweregrad der Leberfunktionsstörung ergab sich anhand des Child-Pugh Score. Bei einem auffälligen Befund der digital rektalen Untersuchung und/oder hohem PSA-Spiegel wurde eine Prostatabiopsie vorgenommen.

Das mittlere Alter der Männer mit und ohne Leberzirrhose betrug 55 Jahre bzw. 58 Jahre. Dieser Unterschied im Altersdurchschnitt wirkte sich bei der Altersstratifizierung (<50 Jahre, 50 bis 59 Jahre, ≥60 Jahre) nicht aus.

Der mittlere PSA-Spiegel der Männer mit und ohne Leberzirrhose betrug 0,3 (0,04-9,9) ng/ml bzw. 1,3 (0,04-65,8) ng/ml;  $p < 0,0001$ ). Der Unterschied war in allen Altersgruppen signifikant.

Bei der Stratifizierung der Zirrhose-Patienten nach dem Child-Pugh Score (A, B und C) ließ sich eine deutliche Abhängigkeit des PSA-Spiegels vom Schweregrad der Leberfunktionsstörung erkennen. Die mittleren PSA-Spiegel der Patienten mit dem Child-Pugh Score A, B und C waren 0,6 ng/ml (n=20), 0,3 ng/ml (n=41) bzw. 0,2 ng/ml (n=18). Der Abfall der PSA-Spiegel korrelierte mit einem Abfall der Testosteronspiegel.

Bei vier Leberzirrhose-Patienten wurde eine Prostatabiopsie vorgenommen.

In zwei Fällen ergab die Histologie ein Prostatakarzinom. Die Patienten wurden von der Transplantationsliste gestrichen.

**FAZIT:** Patienten mit Leberzirrhose hatten einen ca. vierfach niedrigeren PSA-Spiegel als Männer ohne Leberzirrhose.

→ Prostataspezifisches Antigen wird in der Leber metabolisiert, so dass intuitiv davon auszugehen wäre, dass der PSA-Spiegel bei Vorliegen von Leberfunktionsstörungen ansteigt.

Niedrige Testosteronspiegel werden bei einer Reihe chronischer Krankheiten beobachtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen PSA-Spiegel und Testosteronspiegel ist neueren Erkenntnissen zufolge nicht plausibel.

Es stellt sich die Frage, inwieweit ein Prostatakarzinom bei Leberzirrhose-Patienten deren Kandidatur für eine Lebertransplantation in Frage stellt. *jfs* ◀

**Vicentini FC, Botelho LAA, Hisano M, et al. 2009.** Are total prostate-specific antigen serum levels in cirrhotic men different from those in normal men. *Urology* 73:1032-1035.

## Beziehung zwischen Sexualhormonspiegeln und der Pflegeabhängigkeit bei gebrechlichen älteren Menschen

Bei Bewohnern eines New Yorker Pflegeheims sollte über einen Zeitraum von zwei Jahren der Grad der Pflegeabhängigkeit in Alltagsangelegenheiten bewertet und dessen Verbindung mit den Spiegeln an Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Estron im Serum analysiert werden (Breuer B, et al. 2001):

Es handelt sich um eine Querschnittsstudie, an der sich 370 Heimbewohner (64 Männer, 306 Frauen), bei denen im Untersuchungszeitraum eine Blutentnahme aus medizinischen Gründen erforderlich war, beteiligten. Die Spiegel an Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Estron im Serum wurden mit dem Grad der Abhängigkeit bei Alltagsverrichtungen – wie er aus den Pflegebe-

richten hervorgeht – korreliert. Bewertet wurden Mobilität sowie die Selbständigkeit beim Essen, bei Toilettengängen und beim Transfer (vom Bett in den Sessel usw.).

Der Zusammenhang zwischen Hormonspiegeln und Abhängigkeit unterschied sich bei Männern und Frauen grundlegend. Für Männer galt allgemein, dass niedrigere Spiegel an Sexualhormonen das Angewiesensein auf Hilfe verstärkten. Insbe-

sondere bestand eine inverse Beziehung zwischen dem Testosteronspiegel und der Abhängigkeit bei Toilettengängen, dem Transfer sowie trendmäßig der Mobilität. Stärker abhängige Frauen hatten höhere Spiegel an Estron und DHEA sowie trendmäßig auch an Androstendion.

**FAZIT:** Bei männlichen Bewohnern eines Pflegeheims standen höhere Spiegel an Sexualhormonen mit mehr Eigenständigkeit bei der Verrichtung von Alltagsstätigkeiten in Verbindung. Für Frauen galt das Gegenteil.

→ Bei Männern wirken sich höhere Sexualhormonspiegel im hohen Alter hinsichtlich der Führung eines selbständigen Lebens positiv aus. *jfs* ◀

**Breuer B, Trungold S, Martucci C, et al. 2001.** Relationships of sex hormone levels to dependence in activities of daily living in the frail elderly. *Maturitas* 39:147-159.

## Tromsø-Studie: Endogene Sexualhormon-Spiegel und venöse Thromboembolien

Da verschiedene Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit niedrigen Testosteronspiegeln stehen, sowohl für arterielle als auch für venöse Thromboembolien prädestinieren, sollte der Einfluss von Testosteron auf die Inzidenz venöser Thromboembolien untersucht werden (Svartberg J, et al. 2009):

**E**pidemiologische Daten zeigen Verbindungen niedriger Testosteronspiegel mit einer Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Adipositas, Blutlipiden, Bluthochdruck, linksventrikulärer Masse, Diabetes mellitus und Atherosklerose. Ferner stehen niedrige Testosteronspiegel im Zusammenhang mit erhöhten Risiken für kardiovaskuläre und Krebserkrankungen wie auch mit der Gesamtsterblichkeit.

Von 1 350 Teilnehmern der Tromsø-Studie standen die Daten von Sexualhormonbestimmungen aus den Jahren 1994 und 1995 zur Verfügung. Angaben zu venös-thromboembolischen Er-

eignissen waren bis zum 1. September 2007 registriert.

Das mittlere Alter betrug  $63 \pm 7$  Jahre und der BMI  $26,1 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup>. Etwa jeder Dritte rauchte und 19 % gaben an, eine kardiovaskuläre Krankheit zu haben.

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10,4 Jahren traten 63 Fälle von venöser Thromboembolie (4,5 pro 1 000 Personenjahre) auf. Bei Männern  $\geq 70$  Jahre bestand das 2,5-fach erhöhte Risiko für venöse Thromboembolien gegenüber Männern im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. In alterskorrigierten Analysen ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen

den Spiegeln an Gesamt- und freiem Testosteron wie auch Estradiol und dem Risiko für venöse Thromboembolien. Das galt für Analysen mit Hormonspiegeln als kontinuierliche Variable genauso wie für die Analyse mit Hormonspiegeln nach Quintilen.

**FAZIT:** In der prospektiven, bevölkerungsbasierten Studie standen weder die Testosteron- noch der Estradiolspiegel mit dem Risiko für venöse Thromboembolien in Verbindung.

→ Weder niedrige noch hohe Testosteronspiegel beeinflussten das Risiko für venöse Thromboembolien. Das ist ein Indiz dafür, dass auch bei Testosteron-Therapien diesbezüglich keine negativen Auswirkungen auf das Hämostase-System zu erwarten sind. *jfs* ◀

**Svartberg J, Brækkan SK, Laughlin GA, Hansen J-B, et al. 2009.** Endogenous sex hormone levels in men are not associated with risk of venous thromboembolism: the Tromsø-study. *Eur J Endocrinol* 160: 833-838.

## Estradiolspiegel und Mortalität bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz

Bei Männern mit systolischer chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction (VLEF) sollte die Beziehung zwischen zirkulierendem Estradiol und Mortalität prospektiv untersucht werden (Jankowska EA, et al. 2009):

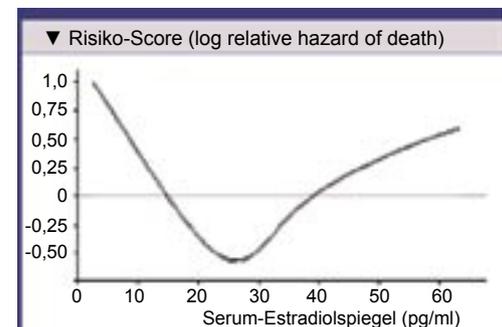
**E**ine Rolle für Estrogene in der Pathophysiologie kardiovaskulärer Krankheiten – einschließlich der chronischen Herzinsuffizienz – scheint gesichert. Sowohl bei Männern mit niedrigem als auch bei Männern mit hohem Estradiolspiegel wurden vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse registriert.

Die prospektive Beobachtungsstudie wurde mit 561 Männern (mittleres Alter: 58 Jahre) mit chronischer Herzinsuffizienz und einer durchschnittlichen Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction von 28 % durchgeführt. Die Teilnehmer wurden nach Quintilen der Serum-Estradiolkonzentration aufgeteilt.

Während des dreijährigen Follow-up verstarben 171 der 501 Patienten (34 %). Die Mortalität war in den Quintilen mit niedrigem Estradiolspiegel wie auch in den Quintilen mit hohem Testosteronspiegel gegenüber der mittleren Quintile deutlich erhöht (**Abb.**).

**FAZIT:** Bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction bestand zwischen Mortalität und Höhe des Estradiolspiegels ein U-förmiger Zusammenhang.

→ Die Studie verdeutlicht den Einfluss des zirkulierenden Estradiols auf das kardiale Risiko. Nach den aktuellen Daten hinge



Risiko-Score für Mortalität in Abhängigkeit von der Serum-Estradiolkonzentration bei Männern mit systolischer chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction (VLEF) während eines dreijährigen Follow-up (nach Jankowska EA, et al. 2009).

die Reaktion auf eine Estradiol-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von der Ausgangskonzentration des Hormons ab. Allerdings wäre eine solche Therapie nach gegenwärtiger Datenlage nicht gerechtfertigt. *jfs* ◀

**Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, et al. 2009.** Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA* 301: 1892-1901.

## Gesundheitsindikatoren bei jungen Männern und ihre Beziehung zum Ausbildungsstand der Eltern

Stehen kardiovaskuläre Risikofaktoren bei jungen Männern wie Body Mass Index (BMI), Lipidprofil, körperliche Fitness und Rauchgewohnheiten in Beziehung zum Ausbildungsstand der Eltern? Diese Frage stand im Mittelpunkt einer Untersuchung über biologische und verhaltensbedingte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten bei norwegischen Rekruten (Stea TH, et al. 2009):

Bei den Kindern und jungen Erwachsenen der meisten europäischen Länder zeigt sich der Trend zu einem wenig gesundheitsbewussten Lebensstil verbunden mit Übergewicht und Adipositas. Ferner liegen umfangreiche Daten zur Verbindung zwischen sozio-ökonomischen Faktoren und Gesundheitsindikatoren vor.

Bei 750 neu einberufenen norwegischen Rekruten wurden der Body Mass Index (BMI), das Gesamtcholesterin, das Low Density Lipoprotein (LDL) und das High Density Lipoprotein (HDL) bestimmt. Ferner wurde der Raucherstatus ermittelt,

und die Rekruten unterzogen sich verschiedenen Fitness-Tests.

### BMI und Lipidprofil junger Männer mit Ausbildungsniveau des Vaters korreliert

Nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren 34,8 % der Rekruten übergewichtig (BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>) oder adipös (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>). Übergewicht und Adipositas waren negativ mit dem HDL und positiv mit dem LDL korreliert. Ferner stand der BMI im umgekehrten Verhältnis zum Abschneiden bei den Fitness-Tests. Bei Rauchern waren

insbesondere die Leistungen im Ausdauerlauf unterdurchschnittlich.

Der Ausbildungsstand des Vaters – nicht aber der der Mutter – stand im umgekehrten Verhältnis zum BMI der jungen Männer wie auch zu den Konzentrationen an Gesamtcholesterin und LDL. Auf die Rauchgewohnheiten und die physische Fitness hatte das Bildungsniveau im Elternhaus keinen Einfluss.

**FAZIT:** Der Ausbildungsstand der Väter hatte einen wesentlichen Einfluss auf BMI und Lipidprofil ihrer erwachsenen Söhne.

→ Jungen in einem Elternhaus mit niedrigem Sozial- und Bildungsniveau werden offenbar wenig zu einem gesundheitsbewussten Lebensstil angehalten, während in besser gestellten Familien (Einkommen und Bildungsniveau der Eltern) mehr auf einen vernünftigen Lebensstil geachtet wird und meist auch Wert auf eine sportliche Erziehung gelegt wird. *jfs* ◀

**Stea TH, Wandel M, Mansoor MA, et al. 2009.** BMI, lipid profile, physical fitness and smoking habits of young male adults and the association with parental education. *Eur J Public Health* 19:46-51.

## Körperliche Aktivität und metabolisches Syndrom in der älteren Bevölkerung

In einer bevölkerungsbasierten Studie in der Region Augsburg wurde ermittelt, welche Dauer und Intensität körperlicher Betätigung erforderlich sind, um bei älteren Personen der Entwicklung eines metabolischen Syndroms vorzubeugen (Hahn V, et al. 2009):



Adipositas und eine sitzende Lebensweise gelten als die hauptsächlichen Risikofaktoren für die Entwick-

lung eines metabolischen Syndroms und/oder eines Diabetes mellitus Typ 2.

Anhand von Daten der bevölkerungsbasierten kooperativen Gesundheitsforschung der Region Augsburg Survey 4 (KORA S4)-Studie mit 1 653 Teilnehmern (842 Männer)

im Alter von 55 bis 74 Jahren wurden die Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms untersucht.

Nach Definition der International Diabetes Federation (IDF) liegt ein metabolisches Syndrom vor, wenn der Bauchumfang 94 cm oder mehr beträgt und zugleich zwei der folgenden vier Faktoren erfüllt sind:

- Serum-Triglyzeride >150 mg/dl,
- Serum-HDL 40 mg/dl,
- Blutdruck 130/85 mmHg bzw. antihypertensive Medikation,
- Nüchternblutzucker 110 mg/dl oder diagnostizierter Diabetes mellitus.

Im Studienkollektiv erfüllten 57 % der Männer und 48 % der Frauen die

Kriterien für ein metabolisches Syndrom nach IDF-Kriterien. Mehr als 80 % der Teilnehmer gingen pro Tag länger als 30 Minuten spazieren. Angaben zu sportlichen Aktivitäten:

- Keine 43,2 %;
- ≤1 h unregelmäßig 15,3 %;
- ≤1 h regelmäßig 24,5 %;
- ≥2 h regelmäßig 17,0 %;

Anhand von Regressionsanalysen zeigte sich, dass sich das Risiko eines metabolischen Syndroms durch regelmäßige sportliche Ak-

tivität (≥1 h pro Woche) deutlich senken lässt. Bei beiden Geschlechtern war die Prävalenz eines metabolischen Syndroms umso geringer, je intensiver regelmäßig Sport betrieben wurde. Andererseits bestand keine diesbezügliche signifikante Assoziation bei Freizeitaktivitäten wie Gehen oder Radfahren, auch wenn sie täglich mehr als eine Stunde betrieben wurden. Gleiches galt für unregelmäßige sportliche Aktivitäten.

**FAZIT:** Älteren Leuten sollte geraten werden, neben körperlichen Freizeitaktivitäten auch regelmäßig intensiv Sport zu betreiben, um der Entwicklung eines metabolischen Syndroms vorzubeugen. *jfs* ◀

**Hahn V, Halle M, Schmidt-Trucksäss A, et al. 2009.** Physical activity and the metabolic syndrome in elderly German men and women. Results from the population based KORA Survey. *Diabetes Care* 32:511-513.

## Erhöhen Adipositas und Rauchen in der späten Adoleszenz das Mortalitätsrisiko bei Männern?

Von Forschern des Karolinska Instituts in Stockholm wurden die kombinierten Effekte von Übergewicht und Rauchen in der späten Adoleszenz auf das Sterberisiko bei erwachsenen Männern untersucht (Neovius M, et al. 2009):

**A**dipositas wie auch Rauchen gehören zu den bedeutendsten Lebensstil bedingten Risikofaktoren für frühzeitiges Ableben in den westlichen Industrienationen.

Die Daten für die aktuelle Untersuchung stammten von 16 bis 20 Jahre alten schwedischen Männern, die in den Jahren 1969-70 zur Musterung als Wehrpflichtige angetreten waren. Anhand der in Schweden jedem Einwohner zugeteilten persönlichen Identifikationsnummer wurden Wehrpflichtigen- und Todesursachenregister miteinander abgeglichen.

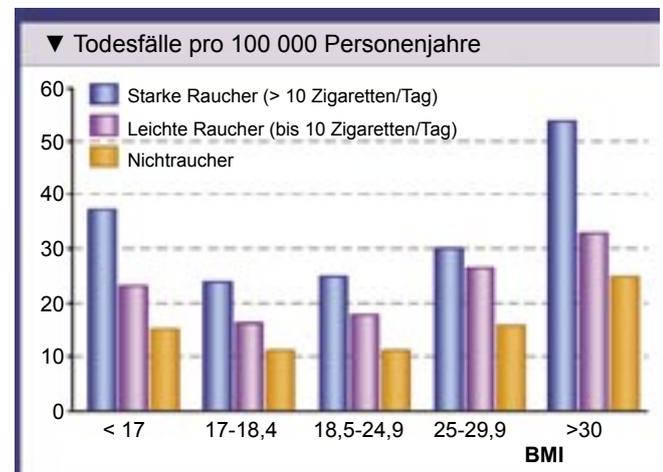
### Adipositas und Rauchen in der Adoleszenz ähnlich hoch mit Risiko behaftet

In die Analysen gingen die Daten von 45 920 Wehrpflichtigen ein. Während der beobachteten 1,7 Millionen Personenjahre kam es zu 2 897 Todesfällen.

Verglichen mit normalgewichtigen Nichtraucher lag die Sterberate bei Rauchern von bis zu zehn Zigaretten pro Tag um 56 % höher und bei starken Rauchern (>10 Zigaretten pro Tag) um 110 %. Bei den Übergewichtigen (BMI 25-29,9) ergaben sich durch leichtes und starkes Rauchen Erhöhungen des Sterberisikos von 133 % bzw. 155 %, und entsprechend für die adipösen Jugendlichen (BMI ≥30) von 188 % bzw. 374 %. Übergewicht und Adipositas führten auch bei Nichtrauchern zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos von 36 % bzw. 114 %.

Die Erhöhung des Mortalitätsrisikos durch den synergistischen Effekt von Adipositas und starkem Rauchen war zwar nicht statistisch signifikant, doch es ergab sich durch das Zusammenwirken beider Faktoren ein Zusatzrisiko von 1,5.

**FAZIT:** Waren männliche Jugendliche im Alter von 16 bis 19 Jahren übergewichtig oder adipös, hatten



Kombinierte Effekte von BMI und Rauchen auf die Inzidenzrate für Mortalität (Neovius M, et al. 2009).

späterhin ein ähnlich hohes Mortalitätsrisiko, als wenn sie mäßig bzw. stark rauchten.

→ Die Ergebnisse lassen erkennen, wie gesundheitspolitisch bedeutend präventive Maßnahmen zur Vermeidung von Übergewicht wie auch die Aufklärung über die Gefahren des Rauchens bereits im Kindes- und Adoleszentenalter sind. Die pandemische Ausbreitung von Adipositas betrifft Kinder und Jugendliche in vielen Teilen der Welt stärker als die Erwachsenen. *jfs* ◀

**Neovius M, Sundström J, Rasmussen F, 2009.** Combined effects of overweight and smoking in late adolescence on subsequent mortality: nationwide cohort study. *BMJ* 2009; 338:b496 doi:10.1136/bmj.b496

## Testosteronsubstitution und arterielle Steifigkeit bei hypogonadalen älteren Männern

Sowohl Alter als auch Testosteronmangel gelten als ursächliche Faktoren einer Gefäßpathologie, die durch zunehmende arterielle Steifigkeit gekennzeichnet ist. Inwieweit sich eine Testosteronsubstitutionstherapie auf verschiedene Parameter der arteriellen Steifigkeit auswirkt, wurde bei einer Kohorte hypogonadaler älterer Männer vor und nach dem Testosteronausgleich untersucht (Yaron M, et al. 2009):

An der Studie beteiligten sich 18 ältere Männer in Alter von  $62,5 \pm 8,3$  Jahren mit einem erworbenen Hypogonadismus und 12 Kontrollprobanden. Die Beurteilung der arteriellen Steifigkeit erfolgte durch Messung

der Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity [PWV]), der Bestimmung des Augmentation Index (AIx) sowie die der Elastizität der großen und kleinen arteriellen Gefäße (C1 und C2).

### Erniedrigung der Pulswellengeschwindigkeit unter Testosteronausgleich

Gemessen an der Pulswellengeschwindigkeit war die arterielle Steifigkeit bei den hypogonadalen Männern deutlich stärker ausgeprägt als bei den Kontrollprobanden ( $9,06 \pm 2,26$ ; m/sek versus  $6,78 \pm$  m/sek). Trendmäßig machte sich das auch beim AIx bemerkbar, während bei C1 und C2 kaum Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen bestanden.

Unter der Anwendung von Testosteron-Gel erhöhte sich bei den hypogonadalen Männern der Spiegel an Ge-

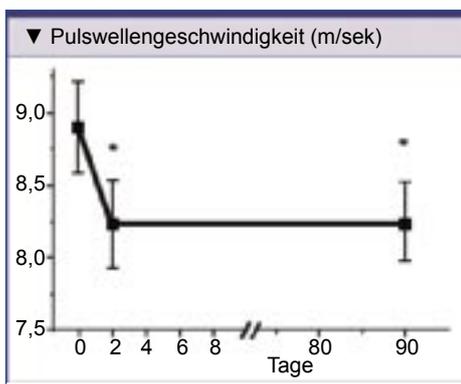
samttestosteron nach drei Monaten von  $4,76 \pm 2,01$  nmol/l auf  $23,33 \pm 8,77$  nmol/l.

Die Pulswellengeschwindigkeit verringerte sich unter der Testosteronsubstitutionstherapie innerhalb von 48 Stunden von ausgangs  $8,9 \pm 0,31$  m/sek auf  $8,24 \pm 0,3$  m/sek ( $p=0,03$ ) und blieb während der gesamten Behandlungsdauer auf dem verringerten Niveau (Abb.). Ferner verbesserte sich die Elastizität der großen Arterien deutlich, während bei C2 und AIx keine Veränderungen registriert wurden.

**FAZIT:** Hypogonadismus steht bei älteren Männern in Verbindung mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit, die sich bei Testosteronausgleich signifikant bessert.

→ Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen, dass bei Männern der altersbedingte Elastizitätsverlust der arteriellen Gefäße in Verbindung mit einem Testosteronmangel verstärkt ausgeprägt ist. Ferner wurde erstmals nachgewiesen, dass der Ausgleich des Testosterondefizits bei hypogonadalen Männern zu einer akuten und anhaltenden Verbesserung der elastischen Eigenschaften von Arterien führt. *jfs* ◀

**Yaron M, Greenman Y, Rosenfeld JB, et al. 2009.** Effect of testosterone replacement therapy on arterial stiffness in older hypogonadal men. Eur J Endocrinol doi:10.1530/EJE-09-0052



Effekt des Testosteronausgleichs auf die Pulswellengeschwindigkeit des Blutes bei hypogonadalen Männern (Yaron M, et al. 2009).

## Ist Testosteronmangel an der Entwicklung von Anämie bei Typ-2-Diabetikern beteiligt?

Diabetiker leiden häufig unter Anämie und haben dadurch ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Da bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 häufig auch niedrige Testosteronspiegel vorliegen, wurde nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Anämie und niedrigen Testosteronspiegeln bei Typ-2-Diabetikern gefahndet (Grossmann M, et al. 2009):

An der Querschnittsstudie beteiligten sich 464 Männer mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Als Anämie galten  $13,7$  g Hb/dl bei

Männern  $<60$  Jahre und  $13,2$  g Hb/dl bei Männern  $\geq 60$  Jahre.

Bei 108 (23 %) der Studienteilnehmer lag eine Anämie vor. Diese stand im

Zusammenhang mit dem Vorliegen und der Schwere einer chronischen Nierenerkrankung, mit einer systemischen Entzündung, mit fortgeschrittenem Alter sowie einer verringerten Verfügbarkeit von Eisen.

Testosteronspiegel  $<10$  nmol/l fanden sich häufiger bei Patienten mit Anämie (53 %) als bei nicht anämischen Patienten (41 %). Ferner betraf Anämie in Verbindung mit niedrigen Testosteronspiegeln überwiegend Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung, Patienten mit eingeschränkter Verfügbarkeit von Eisen, Patienten mit systemischen Entzündungsprozessen sowie die über 65-

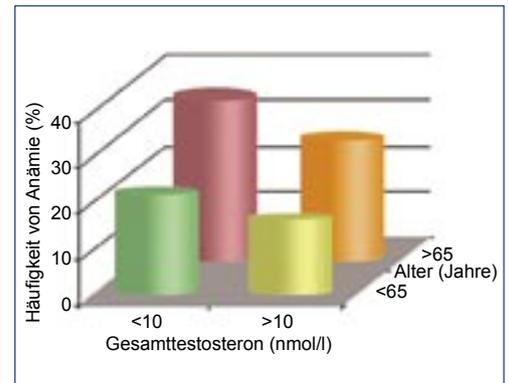
jährigen Patienten (**Abb.**). Die Ergebnisse waren ähnlich, wenn niedrige Spiegel an berechnetem freien Testosteron (<0,23 nmol/l) vorlagen.

**FAZIT:** Das häufige Auftreten von Anämie bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 steht neben chronischer Niereninsuffizienz auch im Zusammenhang mit Testosteronmangel.

→ Diabetiker leiden häufig unter Anämie. Die erhöhte Prävalenz wird teilweise auf zugleich bestehende chronische Nierenerkrankungen zurückgeführt. Sie ist jedoch größer als bei nicht diabetischen Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen.

Aufgrund klinischer und experimenteller Befunde ist gesichert, dass Testosteron die Hämatopoese beeinflusst. Das spricht für die direkte Beteiligung eines Testosteronmangels an der Entwicklung einer Anämie und nicht für eine Beeinflussung des Testosteronspiegels durch Anämie. Bekannt ist zudem, dass Hypogonadismus und die Anwendung von Antiandrogenen in Verbindung mit normozytärer, normochromatischer Anämie stehen *jfs* ◀

**Grossmann M, Panagiotopoulos S, Sharpe K, et al. 2009.** Low testosterone and anaemia in men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol „Postprint“*; doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03357.x



Anämie fand sich häufiger bei Diabetes-Patienten mit einem Spiegel an Gesamttestosteron <10 nmol/l, deren Alter unter dem des Durchschnitts der Kohorte von 65 Jahren lag (Grossmann M, et al. 2009).

## Psychiatrische Merkmale bei Jungen mit Klinefelter-Syndrom

Das KS wurde sowohl bei Kindern als auch bei Männern vielfach mit Sprachstörungen, Lernproblemen und kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht. Doch es wurde bislang keine systematische Untersuchung darüber vorgenommen, inwieweit bei Kindern und Adoleszenten mit Klinefelter-Syndrom (KS) psychiatrische Probleme bestehen. Mithilfe strukturierter Bewertungsverfahren sollte bei Schulkindern mit KS ein Screening zur Erfassung eines möglichst breiten Spektrums an psychiatrischen Problemen und Störungen durchgeführt werden (Bruining H, et al. 2009):

**M**it 51 jungen KS-Patienten (6 bis 19 Jahre) wurden Befragungen durchgeführt. Alle Teilnehmer unterzogen sich Tests zur Klassifizierung einer gestörten Sprachentwicklung. Psychiatrische Interviews und Beobachtungen wurden im Hinblick auf ein hypokinetisches Syndrom (ADHD; attention-deficit/hyperactivity disorder), psychotische Störung, psychotische Symptome und Störungen des autistischen Spektrums (ASD; autism spectrum disorder) durchgeführt.

Sprachstörungen wurden bei 33 der 51 Jungen (65 %) festgestellt. Am zweithäufigsten wurde ein hyperkinetisches Syndrom diagnostiziert (32/51). Bei 22

dieser Jungen überwog das Aufmerksamkeitsdefizit.

Psychotische Störungen (ohne weitere Spezifikation) fanden sich in 8 % der KS-Fälle. Psychotische Symptome – hauptsächlich auditive Halluzinationen und paranoide Täuschungen – wurden von 23 Jungen (45 %) berichtet. Sie verursachten in der Regel aber keine weiteren Probleme oder Funktionsstörungen. Störungen aus dem autistischen Spektrum traten bei 14 Jungen (20 %) auf.

	Häufung von Sprachstörungen, ADHD und ASD				
	Sprachstörung		Keine Sprachstörung		Gesamt
	ASD	Kein ASD	ASD	Kein ASD	
ADHD	7	11	5	9	32
kein ADHD	2	13	0	4	19
Gesamt	9	24	5	13	51

Die Häufung der drei häufigsten Störungen (Sprache, ADHD, ASD) geht aus der **Tabelle** hervor.

**FAZIT:** Bei Kindern mit Klinefelter-Syndrom scheint das Risiko für Probleme in der sozialen und sprachlichen Entwicklung sowie der emotionalen und Verhaltenskontrolle erhöht zu sein.

→ Die Ergebnisse dieser ersten Umfrage zu psychiatrischen Merkmalen bei Kindern und Adoleszenten mit KS weisen auf das Risiko einer ernststen Entwicklungspsychopathologie hin. Es können Beeinträchtigungen in den Bereichen Kommunikation und Sozialisierung wie auch desorganisiertes Verhalten vorliegen. Solche Jungen und Adoleszenten sind anfällig für Isolation und emotionale Probleme. Sie bedürfen unter Umständen der Führung und Behandlung.

Die Befunde sind geeignet medizinisches Personal im Umgang mit solchen jungen Patienten auf mögliche Störungen wie die eines hyperkinetischen Syndroms und des autistischen Spektrums vorzubereiten. Andererseits ist zu bedenken, dass nur 10 % bis 25 % der zu erwartenden KS-Diagnosen vor der Pubertät gestellt werden *jfs* ◀

**Bruining H, Swaab H, Kas M, van Engeland H, 2009.** Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 123:e865-e870.

## Sexualität bei Männern mit angeborener Herzkrankheit

Mit einer Fragebogen-Umfrage sollte die Prävalenz von erektiler Dysfunktion (ED) bei Patienten mit angeborener Herzkrankheit wie auch deren Auswirkung auf physische und psychologische Belange in Bezug auf Sexualität ermittelt werden (Vigl M, et al. 2009):

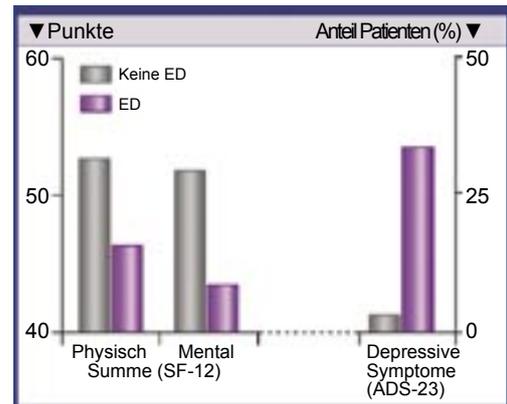
Die Studie wurde mit 332 aufeinanderfolgenden Patienten im Alter von 18 bis 59 Jahren (Mittel: 26 Jahre) des Deutschen Herzzentrums München durchgeführt. Das Vorliegen einer ED wurde anhand der sechs Fragen zur erektilen Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF) geprüft. Zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität diente die 12-Punkte-Health-Survey-Kurzform (SF-12). Inwieweit Depressionen vorlagen wurde mit der "Allgemeinen Depressionsskala" erfasst.

Unter 40-jährige Männer mit angeborenem Herzfehler leben seltener in einer Partnerschaft mit sexuellen Beziehungen als ihre gleichaltrigen Geschlechtsgenossen in der allgemeinen Bevölkerung. Bei den Patienten bestanden häufig Ängs-

te vor und während eines Geschlechtsverkehrs (9,9%). Es traten insbesondere Dyspnoen (9,0%), das Gefühl von Arrhythmien (9,0%) und Schmerzen in der Brust (5,1%) auf.

Bei zehn der Patienten lag der IIEF-Score unter 23 Punkten, dem Schwellenwert für ED. Diese Männer erreichten auf der SF-12-Skala insgesamt nur geringere Punktzahlen als jene ohne ED. Ferner litten sie vermehrt unter Depressionen (Abb.).

**FAZIT:** Ernsthafte sexuelle Probleme wie erektile Dysfunktion – mit allerdings erheblichen Auswirkungen auf das subjektive Wohlbefinden – traten nur bei einem relativ kleinen Teil der zum Teil schwer eingeschränkten Patienten auf.



Lebensqualität und Depressivität in Abhängigkeit vom Vorliegen einer erektilen Dysfunktion (ED) bei Patienten mit angeborener Herzkrankheit: Mittelwerte der Summe auf der physischen und mentalen 12-Punkte-Health-Survey-Kurzform (SF-12)-Skala und der Anteil von Männern mit mehr als 23 Punkten auf der "Allgemeinen Depressionsskala" (ADS) bei Patienten mit und ohne ED (Vigl M, et al. 2009).

→ Bei Männern mit angeborener Herzkrankheit sollte bewusst nach Sexualproblemen gefragt werden, zumal es sich großenteils um jüngere Patienten handelt. *jfs* ◀

**Vigl M, Hager A, Bauer U, et al. 2009.** Sexuality and subjective wellbeing in male patients with congenital heart disease. *Heart* 95:1179-1183.

## Erektile Dysfunktion: Vorbote koronarer Herzkrankheiten?

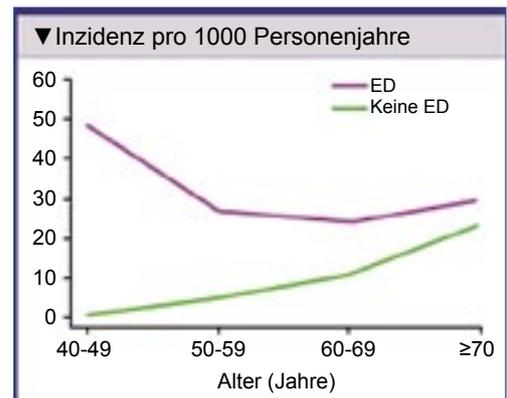
Die Diagnose erektile Dysfunktion (ED) kann auf das Vorliegen bzw. ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung schwerwiegender Krankheiten hindeuten. Diesbezüglich untersuchte ein multidisziplinäres Team amerikanischer Forschungsinstitute den Zusammenhang zwischen ED und dem langfristigen Risiko für koronare Herzkrankheiten (KHK), wie auch die Frage, welche Rolle das Alter in dieser Beziehung spielt (Inman BA, et al. 2009):

An der bevölkerungsbasierten, longitudinalen Studie beteiligten sich 1 402 Männer, bei denen zu Studienbeginn keine KHK vorlag. Von Januar 1996 bis Dezember 2005 wurde bei allen Teilnehmern in zweijährigen Abständen ein Screening auf ED durchgeführt.

Zu Beginn der Studie betrug der Anteil der Männer mit ED: 2,4 % bei den 40-49-jährigen, 5,6 % bei den 50-59-jährigen, 17,0 % bei dem 60-69-jähri-

gen und 38,8 % bei den über 70-jährigen. Im Laufe der Nachbeobachtung entwickelten insgesamt 231 Männer neu eine ED.

Während der zehnjährigen Nachbeobachtung entwickelten 156 Teilnehmer (11,1 %) eine KHK (23 Herzinfarkte, 123 angiographische Anomalien, 10 plötzliche Herztode). Nach Einberechnung häufiger kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie, BMI und Raucherstatus wurde



Inzidenz einer KHK in Abhängigkeit vom Vorliegen einer ED gestaffelt nach Altersgruppen (Inman, et al. 2009).

für Männer ein etwa 80 % höheres KHK-Risiko ermittelt als für Männer ohne ED. Bei jüngeren Männern war ED ein starker Prädiktor für die Entwicklung von KHK, während ein solcher Zusammenhang bei älteren

Männern nicht statistisch signifikant war (Abb.).

**FAZIT:** Erektile Dysfunktion und koronare Herzkrankheiten scheinen unterschiedliche Manifestationen einer gemeinsamen zugrundeliegenden vaskulären Pathologie zu sein.

→ Insbesondere jüngere Männer mit ED stellen eine „viel versprechende“ Klientel für das Screening auf kardiovaskuläre Risikofaktoren dar, während eine ED bei älteren Männern diesbezüglich nur geringe prognostische Relevanz hat.

Ponholzer et al. (2005) ermittelten, dass das KHK-Risiko für Männer mit mäßiger bis schwerer ED in einem Zehnjahreszeitraum um 65 % höher sein würde als für Männer ohne ED.

Thompson et al. (2005) kamen bei einer selektionierten Population während eines fünfjährigen Follow-up im Rahmen der PCPT auf eine um 45 % erhöhte Wahrscheinlichkeit eines koronaren Ereignisses bei Männern mit ED.

Die oft frühzeitigere Manifestation einer systemischen Atherosklerose als ED denn als KHK oder zerebrovaskuläre Krankheit kann mit dem geringeren Durchmesser der penilen Arterien zusammenhängen. Er liegt mit 1 bis 2 mm deutlich unter dem der Koronararterien (3-4 mm) und dem der Halsschlagadern (5-7 mm). Andererseits ist nicht geklärt, inwieweit ED und KHK auf einen allmählich voranschreitenden Prozess, der zum Gefäßverschluss führt, zurückzuführen sind. Bezüglich der Entwicklung von Gefäßkrankheiten kommt insbeson-

dere auch der endothelialen Dysfunktion eine Rolle zu.

Alter ist der stärkste Prädiktor für ED und der hauptsächliche Risikofaktor für arterielle Gefäßpathologien insbesondere in Form zunehmender Gefäßrigidität. Durch systolische Hypertonie kommt es vielfach auch im Schwellkörpergewebe zur Degeneration kleiner Arterien mit der Folge ischämisch bedingter Gewebeschäden. *jfs* ◀

**Inman BA, St Sauver JL, Jacobson DJ, et al. 2009.** A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary disease. *Mayo Clin Proc* 84:108-113.

**Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, et al. 2005.** Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? *Eur Urol* 48:512-518.

**Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. 2005.** Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 294:2996-3002.

## 10 Jahre Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V.



**S**exuelle Funktionsstörungen belasten Paarbeziehungen: Während Männer am häufigsten an Erektionsproblemen und Störungen der Ejakulation leiden, klagen Frauen über Libido-, Orgasmus- und Erregungsstörungen. Seit zehn Jahren bietet das Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V. (ISG) am Universitätsklinikum Freiburg Informationen über Sexualität und Gesundheit an.

### Befriedigendes Sexualleben wichtig für glückliche Partnerschaft

Eine Anfang Juni 2009 vom EMNID-Institut im Auftrag des ISG durchgeführte repräsentative Umfrage bei 1 002 Bundesbürgern (486 Männer, 516 Frauen) zeigt, dass für 79 % der befragten Frauen und Männer ein befriedigendes Sexualleben sehr wichtig für eine glückliche Partnerschaft ist. Guter Sex hat einen ähnlich hohen Stellenwert und trägt zu einer zufriedenen und erfüllten Beziehung bei wie Vertrauen (99 %), gute Kommunikation (97 %), gemeinsame Interessen (88 %), finanzi-

elle Sicherheit (86 %) sowie gemeinsame Freunde (80 %), berichtete PD Dr. Michael Berner (Freiburg) beim Jubiläumssymposium in Hamburg.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass Sex sowohl für Frauen als auch für Männer einen hohen Stellenwert hat. Bei Männern liegt er mit 83 % etwas höher als bei Frauen, von denen nur 75 % angegeben haben, dass für sie ein erfüllendes Sexualleben wichtig sei, berichtete Berner.

### Sexualfunktionsstörungen können erfolgreich behandelt werden

„Mit zunehmendem Alter nehmen Erektionsstörungen zu“, erklärte Prof. Ulrich Wetterauer, 1. Vorsitzender des ISG. Über 30 % der 60- bis 70-Jährigen leiden an einer erektilen Dysfunktion (ED), welche häufig als Komorbidität zu anderen Krankheiten wie zum Beispiel Diabetes entsteht. Diabetiker haben sogar ein 60 %iges Risiko an ED zu erkranken. Doch nur etwa 10 % der von sexuellen Funktionsstörungen Betroffenen wurden in den letzten drei Jahren bei

Routineuntersuchungen nach ihrer sexuellen Gesundheit befragt. Darin zeigt sich, dass in der klinischen Praxis hinsichtlich der Aufklärung über sexuelle Funktionsstörungen Verbesserungsbedarf besteht. Dieser verbreitete Aufklärungsmangel sollte stärker beachtet werden, zumal über 30 % der Männer aller Altersgruppen mit ihrer Sexualität unzufrieden sind. Grundsätzlich gebe es für jeden Mann Erfolg versprechende medikamentöse und psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten, durch die ein zufriedenes und glückliches Sexualleben wieder möglich gemacht werde, so Wetterauer.

### Aufklärung und Beratung beim ISG

Unter [www.isg-info.de](http://www.isg-info.de) können Betroffene anonym und kostenlos eine erste Beratung zu sexuellen Funktionsstörungen erhalten sowie medizinisches Informationsmaterial anfordern. Das Informationsangebot thematisiert hauptsächlich sexuelle Funktionsstörungen bei Männern, richtet sich jedoch mit zunehmender Nachfrage auch an weibliche Betroffene. *nk* ◀

Quelle: Jubiläumssymposium: „Glück zurück – 10 Jahre Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V.“, am 24. Juni 2009 in Hamburg. Veranstalter: ISG, Freiburg

## Andro-Endokrinologie kompakt

# Abklärung des Sexualhormon-Status bei Diabetikern

Der männliche Hypogonadismus ist Wegbereiter einer Reihe von kardiometabolischen Komplikationen. Das Spektrum der dokumentierten Risiken umfasst Insulinresistenz, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Dyslipidämien, Entzündungen, Hypertonie und Atherosklerose [1]. In der urologischen/andrologischen Praxis sind insbesondere Diabetiker eine Gruppe von Patienten, bei denen niedrige Testosteronspiegel mit und ohne Verbindung zu Sexualproblemen vermehrt vorkommen [2].

**B**ei Männern entwickelt sich ein Diabetes mellitus Typ 2 häufiger als bei Frauen, so dass auf eine geschlechtsspezifische Ätiologie von Glukosestoffwechselstörungen in Verbindung mit Störungen des männlichen

Diabetiker sind signifikant häufiger hypogonadal als altersgleiche gesunde Männer.

Sexualhormonhaushalts geschlossen werden kann. Eine Reihe von Untersuchungen, in denen die Testosteronspiegel von Diabetikern und Nicht-Diabetikern verglichen wurden, liefern hinreichend Beweise für einen solchen Zusammenhang. In einer Metaanalyse bei Typ-2-Diabetikern lagen die Serum-Testosteronspiegel im Mittel um 0,77 ng/ml unter denen von nicht-diabetischen Kontrollen [3]. Dem wird in den neuen Leitlinien zum Altershypogonadismus mit der Empfehlung, bei Diabetes-Patienten auch den Testosteronspiegel zu bestimmen, Rechnung getragen.

Für eine kausale Beziehung zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und der Entwicklung

Für Männer mit niedrigem Testosteronspiegel ist das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, signifikant erhöht.

eines Diabetes mellitus sprechen auch Daten aus Studien: In einer Metaanalyse aus vier prospektiven Studien, bei der die Teilnehmer dichotom in Männer mit hohem und Männer mit niedrigem

Testosteronspiegel eingeteilt wurden, hatten die Männer mit hohen Testosteronspiegeln ein um 42 % geringeres Risiko, einen Diabetes

mellitus zu entwickeln [3]. Ähnliche Daten liegen auch für die inverse Beziehung zwischen Testosteronspiegeln und der Entstehung eines metabolischen Syndroms vor.

Auch Insulinresistenz – aus der sich häufig ein manifester Diabetes mellitus entwickelt – steht im Zusammenhang mit niedrigen Testosteronspiegeln. Diese Verbindung wurde als Adipositas-vermittelt beschrieben: Niedrige Spiegel an freiem und bioverfügbarem Testosteron waren invers mit verschiedenen Indizes der Insulinresistenz korreliert. Allerdings schwächte sich der Zusammenhang nach Korrektur für regionales und Gesamtfettgewebe ab [4]. In einer aktuell veröffentlichten Studie wurde bei älteren Männern auch ein von zentraler Adipositas unabhängiger Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und Insulinresistenz beobachtet [5].

Das Körperfett ist Vermittler zwischen Testosteron und Insulinresistenz.

Als von Adipositas und Körperfettverteilung unabhängig erwies sich die Beziehung zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und einem manifesten Diabetes mellitus: Bei 1 419 Teilnehmern der Tromsø-Studie bestand bei Diabetikern eine signifikante Korrelation zwischen der Konzentration an Gesamttestosteron und dem Prozentsatz an glykosyliertem Hämoglobin (HbA1C) [6]. Desgleichen erwies sich Diabetes

Diabetes ist unabhängig von Adipositas mit niedrigen Testosteronspiegeln assoziiert.

in der Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) als unabhängig von Adipositas mit niedrigem freien und bioverfügbarem Testosteron assoziiert [7].

In der urologischen Praxis finden sich unter den Patienten mit erektiler Dysfunktion zumeist auch etliche Diabetiker. Nicht selten handelt es sich um Männer, die auf die Therapie mit einem Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer nicht zufriedenstellend ansprechen. Die Patienten weisen zudem oft die typischen Merkmale eines manifesten Hypogonadismus wie Müdigkeit, Vitalitätsverlust, unerklärliche körperliche Leistungseinbußen und sexuelle Unlust auf. Bei der obligatorischen Bestimmung des Serum-Testosteronspiegels fallen solche Männer dann meist durch Werte im insuffizienten Bereich auf. Um das ursprüngliche Anliegen der Patienten, die Behebung erektiler Probleme zu erreichen, bedarf es vielfach zunächst des Testosteronausgleichs [8]. Zudem sollte ED-Patienten mit niedrigem Testosteronspiegel, bei denen keine Informationen über etwaige Glukosestoffwechselstörungen vorliegen, entsprechend den Richtlinien zu einem Diabetes-Screening geraten werden [9].

Häufig wirken PDE5-Hemmer bei ED-Patienten mit Diabetes erst nach Ausgleich eines Testosterondefizits zufriedenstellend.

Red. ◀

- [1] **Maggio M, Basaria S, 2009.** Welcoming low testosterone as a cardiovascular risk factor. *Int J Impot Res* 21:261-264.
- [2] **Rice D, Brannigan RE, Campbell RK, et al. 2008.** Men's health, low testosterone and diabetes. Individualized treatment and a multidisciplinary approach. *Diabetes Educ* 34(Suppl 5):97S-112S.
- [3] **Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S, 2006.** Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295:1288-1299.
- [4] **Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Bayko EJ, 2004.** Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance. Influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care* 27:761-769.
- [5] **Yeap BB, Chubb SA, Hyde Z, et al. 2009.** Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men. *The Health in Men Study. Eur J Endocrinol* DOI:10.1530/EJE-09-0348
- [6] **Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J, Jorde B, 2004.** The association of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. *The Tromsø Study. Diabetes Metab* 30:29-34.
- [7] **Selvin E, Feinleib M, Zhang L, et al. 2007.** Androgens and Diabetes in men. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 30:234-238.
- [8] **Shabsigh R, Kaufman J, Steidle J, Padma-Nathan H, 2004.** Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 172:658-663.
- [9] **Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al. 2009.** ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 12:5-12.



## Effektiv bei Testosteronmangel\*



**Androtop® Gel 25 mg, Androtop® Gel 50 mg, Gel im Beutel. Wirkstoff:** Testosteron. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: 25 mg Testosteron in 2,5 g Gel bzw. 50 mg Testosteron in 5 g Gel. **Sonstige Bestandteile:** Carbomer 980, Isopropylmyristat (Ph. Eur.), Ethanol 96 %, Natriumhydroxid, Gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Testosteronsubstitution bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde. **Gegenanzeigen:** bekanntes Prostatakarzinom oder Brustkrebs bzw. bei Verdacht auf diese Erkrankungen, bekannte Überempfindlichkeit gegen Testosteron oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Bei der empfohlenen Dosis von 5 g Gel pro Tag werden als häufigste Nebenwirkungen Hautreaktionen beobachtet (10 %): Reaktionen an der Anwendungsstelle, Erytheme, Akne, trockene Haut. Folgende Nebenwirkungen sind bei 1 - <10 % der mit Androtop® Gel in kontrollierten klinischen Studien behandelten Patienten aufgetreten: Häufig: Veränderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide), Kopfschmerzen, Prostatabeschwerden, Gynäkomastie, Mastodynie, Schwindel, Parästhesie, Amnesie, Hyperästhesie, Stimmungsschwankungen, Hypertonie, Diarrhoe, Haarausfall, Nesselsucht. Bei Patienten, die wegen eines Hypogonadismus behandelt werden, entwickelt sich häufig eine Gynäkomastie, die persistieren kann. Andere bekannte Nebenwirkungen, die in der Literatur nach oraler Gabe oder parenteraler Anwendung von Testosteron beschrieben sind: Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Kalzium, anorganischen Phosphaten und Wasser) bei längerer Behandlung und/oder hoher Dosierung. Muskelkrämpfe, Nervosität, Depression, Feindseligkeit, Schlafapnoe. Sehr selten Gelbsucht und Veränderung von Leberfunktionstests. Verschiedene Hautreaktionen einschließlich Akne, Seborrhoea und Haarausfall. Libidoveränderungen, häufigere Erektionen. Eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron unterdrückt oder verringert reversibel die Spermatogenese und führt dadurch zu einer Verkleinerung der Hoden. Eine Testosteron-Ersatztherapie bei Hypogonadismus kann in Einzelfällen zu lang anhaltenden, schmerzhaften Dauererektionen (Priapismus), Prostataanomalien, Prostatakarzinom und Harnverhalten führen. Es liegen keine in sich schlüssigen Daten über das Auftreten eines Prostatakarzinoms in Verbindung mit einer Testosteronbehandlung vor. Eine langfristige Therapie oder eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron kann gelegentlich zu Wasserretention und Ödemen führen. Überempfindlichkeitsreaktionen können auftreten. Eine weitere selten auftretende Nebenwirkung bei Verwendung von stark überhöhten Dosen Testosteron: Auftreten von Neoplasien in der Leber. Aufgrund des Alkoholgehaltes können häufige Anwendungen Hautreizungen und trockene Haut hervorrufen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Laboratoires Besins International, 3, rue du Bourg l'Abbe, 75003 Paris; Solvay Arzneimittel GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover. **Verschreibungspflichtig.** Stand der Information 02/2008 Solvay Arzneimittel GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover, Telefon: 0511 857-2400, e-mail: solvay.arzneimittel@solvay.com

Internet:  
www.solvay-arzneimittel.de  
Copyright: Solvay Arzneimittel GmbH



\* Quellen: Wang C et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:2085-2098; Wang C et al., *Clin Endocrinol*, 2001; 54:739-750; Swerdloff RS et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85:4500-4510

Fortschritt aus Überzeugung®

## Patientenbroschüre informiert über Therapieoptionen bei starken Schmerzen

Eine neue Patientenbroschüre der Aktion Schmerz 60plus informiert über Therapieoptionen bei starken Schmerzen. Die wissenschaftlichen Beiratsmitglieder der Aktion geben hilfreiche Tipps zur Behandlung starker Bewegungs- und Tumorschmerzen. Die Broschüre informiert über die analgetische Therapie mit starken retardierten Opioiden. Es wird erläutert, warum sie nicht nur die Schmerzen effektiv lindern, sondern im Vergleich zu schwächeren Analgetika auch in der Langzeitanwendung besonders gut verträglich sind. Damit will die Aktion Schmerz 60plus Ärzte unterstützen, bei Patienten die Angst vor starken Opioiden abzubauen.

Als weiteres Thema wird das Risiko von Arzneimittelinteraktionen beleuchtet. Denn aufgrund von Polymedikation sind hierdurch insbesondere ältere Menschen mit verschiedenen Grunderkrankungen sowie Krebspatienten gefährdet. Doch es gibt starke Opiode wie Palladon®, die unabhängig vom Cytochrom P450 metabolisiert werden und Schmerzen sicher lindern. Mit ihnen ist das Risiko von Arzneimittelinteraktionen deutlich verringert.

„Die Broschüre soll anhand hilfreicher Informationen und Tipps dazu beitragen, dass Schmerzpatienten ihren Alltag wieder bewältigen können und damit Lebensqualität zu-

rückgewinnen“, sagt Dr. Uwe Junker, Beiratsmitglied der Aktion Schmerz 60plus. Denn viele Patienten haben Angst, ihren Schmerzen hilflos ausgeliefert zu sein.

Wenn jede Bewegung schmerzt, werden kranke Menschen zunehmend inaktiver und ziehen sich mehr und mehr zurück. Am Ende steht häufig die soziale Isolation. „Doch das muss nicht sein, denn mit adäquaten Analgetika können sogar stärkste Schmerzen effektiv gelindert werden – auch wenn völlige Schmerzfreiheit nicht immer zu erreichen ist“, so Junker. Ärzte können die Broschüre für ihre Patienten kostenfrei auf [www.schmerz60plus.de](http://www.schmerz60plus.de) herunterladen oder direkt bei Mundipharma, Postfach 1350, 65553 Limburg anfordern. ◀

Quelle: Mundipharma, Limburg/Lahn

## Zulassung für Everolimus beim fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Mit Everolimus (RAD001, Afinitor®) steht Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma - RCC) ab sofort eine neue Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung bezieht sich auf die Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs bei Patienten nach Versagen der Therapien mit Sunitinib oder Sorafenib. Die neue Substanz Everolimus ist der erste oral verfügbare mTOR-Inhibitor mit einem dualen Wirkmechanismus: Sie hemmt das Wachstum und die Gefäßneubildung von Tumoren.

Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Wirkstoffs wurden in der internationalen, kontrollierten Phase-III-Studie (RECORD-1) nachgewiesen. Die Studienteilnehmer hatten bereits eine Vortherapie mit einem VEGF-Hemmer. Sie wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten täglich entweder 10 mg Everolimus oder Placebo jeweils in Kombination mit „best supportive care“. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. In der Everolimus-Gruppe war das mediane progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo mehr als doppelt so lange: 4,9 Mo-

nate vs. 1,9 Monate ( $p < 0,001$ ). Das Risiko von Krankheitsprogression oder Tod reduzierte sich signifikant um 67 % ( $p < 0,001$ ). Die Nebenwirkungen verliefen zumeist mild oder moderat und waren gut therapierbar.

Die europäischen Leitliniengremien haben bereits vor der Zulassung auf die positiven Daten der RECORD-1-Studie reagiert. Everolimus wird nun als medikamentöse Standardtherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom nach Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor empfohlen. ◀

Quelle: Presseveranstaltung „Zulassung von Afinitor beim Nierenzellkarzinom: Therapeutische Lücke nach Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie geschlossen“ am 17.08.09 in Nürnberg. Veranstalter: Novartis Oncology.

## Histrelin-Implantat: Neue Therapieoption beim Prostatakarzinom

Die Palette der Arzneistoffe zur endokrinen Behandlung von Männern mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist erweitert worden: Seit Juli 2009 steht hierfür ein Histrelinacetat (Vantas® 50 mg Implantat, Anbieter: Orion Pharma) zur Verfügung. Das Implantat enthält ein zylindrisch geformtes, ca. 3 cm langes Hydrogel-Reservoir mit 50 mg des Wirkstoffs. Es wird subkutan durch einen kleinen Hautschnitt un-

ter Lokalanästhesie auf der Innenseite des Oberarms eingesetzt. Aus dem Depot werden kontinuierlich über zwölf Monate täglich durchschnittlich 50 µg Histrelin ins Gewebe freigesetzt. Dank der innovativen Galenik erfolgt das besonders gleichmäßig, so dass ein konstant niedriger Testosteronspiegel (unter 20 ng/dl) erreicht wird. Nach einem Jahr wird das Implantat entfernt und bei Bedarf durch ein neues ersetzt.

Bedingt durch die Applikation können leichte Reaktionen wie Blutergüsse, Erytheme und Schwellungen an der Implantationsstelle auftreten. Durch den niedrigen Testosteronspiegel kann es zu Hitzewallungen, Beeinträchtigung der Libido und der Sexualfunktion, Verlust an Muskelmasse und körperlicher Leistungsfähigkeit und Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels kommen. ◀

Quelle: Pressegespräch „Vantas® Implantat: Neue Therapieoption beim Prostatakarzinom“ am 02. Juli 2009 in Hamburg. Veranstalter: Orion Pharma

## Ein neues Radiopharmazeutikum gegen Knochenmetastasen

**A**lpharadin™ (Radium-223-Chlorid) ist ein neuartiges Radiopharmazeutikum, das auf der Wirkung von Alpha-Strahlung basiert. Es bewirkt eine hochspezifische Bestrahlung von Knochenmetastasen, indem sehr konzentrierte Strahlendosen direkt gegen Tumorzellen gerichtet werden, wobei das Umgebungsgewebe einer sehr geringen Strahlung ausgesetzt ist. Alpharadin wird derzeit in einer weltweiten Phase-III-Studie für die Behandlung von Knochenmetastasen bei Män-

nern mit hormonrefraktärem Prostatakrebs getestet. Bayer Schering Pharma und Algeta ASA, Oslo/Norwegen, werden das Krebsmedikament Alpharadin™ gemeinsam entwickeln und vermarkten. Zudem prüfen beide Unternehmen derzeit die Möglichkeit, Alpharadin auch in der Behandlung bei Knochenmetastasen von anderen Tumorarten zu untersuchen. ◀

Quelle: Bayer Schering Pharma

## Erste Schmelztablette für die ED-Behandlung

**B**ayer Schering Pharma hat die EU-Zulassung für Vardenafil (Levitra®) als Schmelztablette in der 10 mg-Dosierung eingereicht. Diese neue Darreichungsform ermöglicht im Vergleich zu anderen PDE5-Hemmern eine unkomplizierte Einnahme ohne Wasser – die Schmelztablette löst sich innerhalb von Sekunden im Mund auf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Levitra in der 10 mg-Dosierung als Schmelztablette wurde in zwei klinischen Phase-III-Studien nachgewiesen. Die neue Darreichungsform ist ebenso wirksam und sicher wie das bewährte Produkt als Filmtablette. ◀

Quelle: Bayer Schering Pharma

## Best Practice Award: „Mehr Dialog bei Krebs“

**Z**um dritten Mal schreibt Novartis Oncology den Best Practice Award „Mehr Dialog bei Krebs“ aus. Gesucht werden Konzepte zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Ärzten, Pflegekräften und Krebspatienten. Die eingereichten Projekte sollten zum Beispiel den Arzt-Patienten-Dialog fördern, das Beratungs- und Betreuungsangebot verbessern oder die Compliance sicherstellen. Eine unabhängige Jury wählt unter allen Einreichungen die drei Gewinnerprojekte nach festgelegten Kriterien aus. Hierzu zählen der konkrete Nutzen für die Patienten, die Dialog-Orientierung, der Innovationscharakter und die Realisierbarkeit der Projekte.

Der Best Practice Award ist mit insgesamt 8.000 Euro dotiert. Die Preisverleihung findet im Rahmen des 29. Deutschen Krebskongresses im Februar 2010 in Berlin statt.

Die Teilnahmebedingungen sowie das Anmeldeformular unter: [www.novartisocology.de](http://www.novartisocology.de) oder bei [holger.minning@hillandknowlton.com](mailto:holger.minning@hillandknowlton.com) ◀

## IMPRESSUM

[andrologen.info](http://andrologen.info)

7. Jahrgang 2009  
[www.andrologen.info](http://www.andrologen.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)  
Nadja Klafke (nk)  
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:  
M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:  
Dr. R. Leinmüller (Le)  
Dr. R. Manz (RM)  
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. U. Wetterauer  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:  
Maria Weber

Anzeigenpreise:  
Es gelten die Mediadaten vom  
01. Januar 2009

Druckauflage: 4 500  
(IVW-geprüft 2. Quartal 2009)



Druck:  
Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen  
Erscheinungsweise:  
6 x im Jahr

Abonnement:  
Jahresabonnement (6 Ausgaben)  
Euro 90,- (inkl. Porto und Versand),  
Einzelheft: Euro 15,-  
für Studenten Euro 45,-  
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder  
per email: [abo@andrologen.info](mailto:abo@andrologen.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

