androlog**en.info**

Zeitschrift für Urologie und Männerheilkunde

8. Jahrgang • Dezember 2010

mit Uro-Onkologie

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom
Androgenrezeptor-Expression im Primärtumor als Prädiktor für Progression und Tod

Kolorektales Krebsrisiko unter Androgendeprivation

Hämoglobinverlust unter Androgendeprivationstherapie

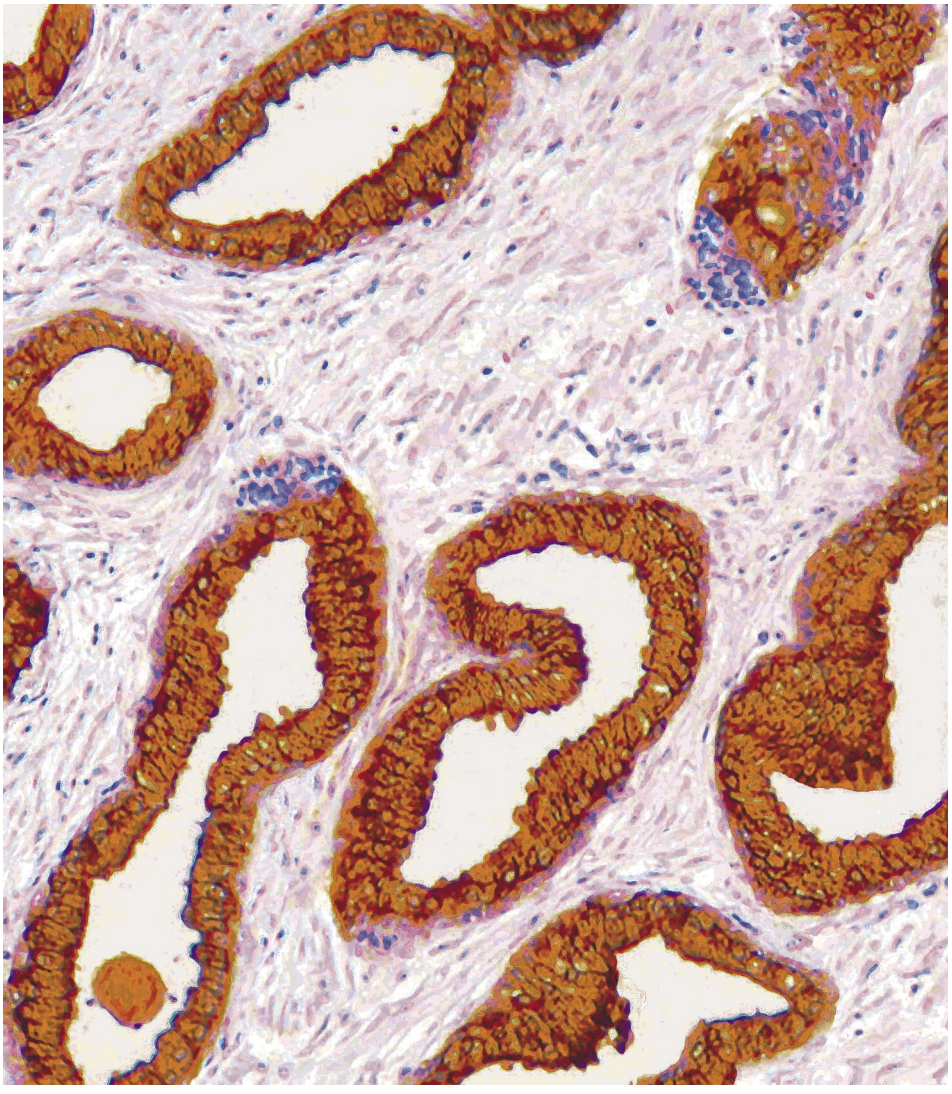
Andrologie/Urologie

PDE5-Inhibitoren
Bewährte, neue und potenzielle Therapieoptionen

Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern mit Morbus Crohn

LUTS-Progression bei älteren Männern

Prävalenz der Harninkontinenz bei Männern



*auch im Internet: www.androlog**en.info***

Anzeige

Inhalt

Andrologie/Urologie

136_PDE5-Inhibitoren 2010
Bewährte, neue und potenzielle Therapieoptionen

Fachliteratur

139_Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern mit Morbus Crohn

139_Metaanalyse: Testosteron und metabolisches Syndrom

140_LUTS-Progression bei älteren Männern

140_Prävalenz der Harninkontinenz bei Männern

141_Prostatischer Harnröhrenknick und Blasenauslass-obstruktion bei Patienten mit LUTS

141_Speichersymptome photoselektiver Vaporisation der Prostata

Uro-Onkologie

142_Prostatakarzinom
Androgenrezeptor-Expression im Primärtumor als Prädiktor für Progression und Tod

Fachliteratur

144_Kolorektales Krebsrisiko unter Androgendeprivation

144_Abnahme der roten Blutkörperchen unter Androgen-deprivationstherapie

145_Veränderung der Knochenfeinstruktur unter Androgen-deprivation

145_Effekt von NSAID und Statinen auf den PSA-Spiegel

Berichte vom Andrologen-Kongress

146_EU-Stiftung: Männliche Fruchtbarkeit im Visier

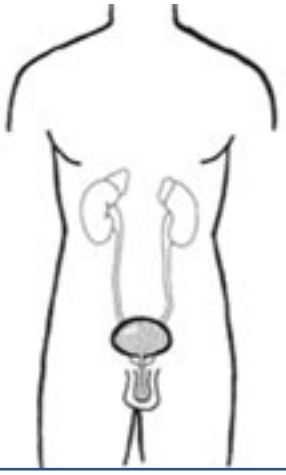
146_Männliche Keimzellen als Ursache für epigenetische Störungen bei ART-Kindern

146_Forschungsstipendium zur Männergesundheit

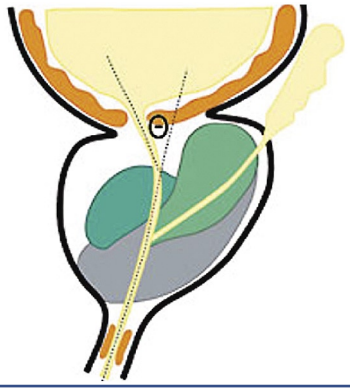
Meldung

147_Fortgeschrittenes Prostatakarzinom
Ergebnisse der Abiraterone-Studie machen Hoffnung

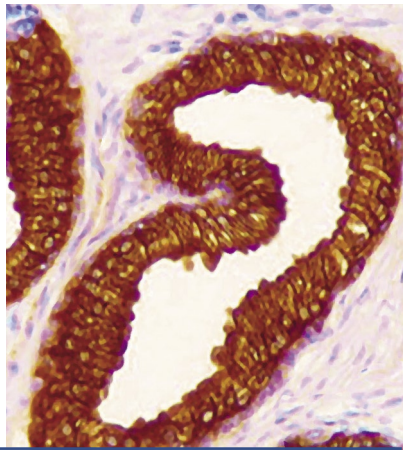
147_Impressum



142_Uro-Onkologie



141_Prostatischer Harnröhrenknick



Titelbild: Prostatakrebs (immunhisto-chemische Färbung).

PDE5-Inhibitoren 2010

Bewährte, neue und potenzielle Therapieoptionen

Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren waren ursprünglich zur Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten konzipiert worden. Ihre eigentliche Popularität verdanken sie aber ihrem Erfolg in der Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion (ED). In den letzten Jahren haben sich PDE5-Inhibitoren über die Behandlung von ED-Patienten hinaus als vielseitiger anwendbar erwiesen. Ein nahezu erschöpfender Überblick zu den aktuellen und potenziellen Anwendungsmöglichkeiten der PDE5-Inhibitoren findet sich bei Giovannoni et al. (2010) [1].

Die Einführung von Sildenafil im Jahr 1998 war ein revolutionierender Schritt in der Behandlung der erektilen Dysfunktion. Zwischenzeitlich gibt es mit Tadalafil, Vardenafil, Udenafil und Mirodenafil weitere PDE5-Inhibitoren von denen letztere beiden einsweilen nur in Korea erhältlich sind. Mit den Substanzen werden vergleichbar gute Erfolgsraten bei Männern Mit ED unterschiedlicher Ätiologie erreicht. Neben der Einnahme eines Präparats bei Bedarf ist für Tadalafil (5 mg) auch die einmal tägliche Therapie zugelassen. Aktuelle Daten aus einer Placebo-kontrollierten Studie belegen die Verlässlichkeit dieser Behandlungsmethode über 12 Wochen [2].

Körperliche Aktivität steigert Effektivität der PDE5-Hemmer bei ED

Körperliche Aktivität gilt anerkanntermaßen als präventiver Faktor für kardiovaskuläre Krankheiten. Diesbezüglich wurde in einer Interventionsstudie ein erheblicher Beitrag körperlicher Aktivität zum Behandlungserfolg bei ED mit PDE5-Inhibitoren ermittelt [3]:

Die Studie wurde mit 60 Patienten durchgeführt, die sich aufgrund von ED neu in ärztliche Behandlung begeben hatten. Die Männer wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt: In Behandlungsgruppe erhielten sie einen PDE5-Hemmer und wurden angewiesen regelmäßig drei oder mehr Stunden wöchentlich aerobes Training zu absolvieren. In der Kontrollgruppe wurde nur mit einem PDE5-Hemmer behandelt. Zu Beginn der Prüfung und nach drei Behandlungsmonaten wurde der International Index of Erectile Function (IIEF)-15 Score ausgefüllt.

Die Dauer der körperlichen Aktivität in der Behandlungsgruppe betrug 3,4 Stunden pro Woche und in der Kontrollgruppe 0,43 Stunden pro Woche. Nach dreimonatiger Behandlung war die erektile Funktion in der Behandlungsgruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe (p=0,003; **Abb. 1**).

Höhere Scores in der Behandlungsgegenüber der Kontrollgruppe wurden auch in den IIEF-Domänen sexuelles Verlangen (7,18 vs. 6,46), Zuversicht (4,07 vs. 3,53) Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr (11,25 vs. 9,85) und Gesamtzufriedenheit (8,07 vs. 7,17) registriert.

Verlängerung der ejakulatorischen Latenzzeit

Bei Ejaculatio praecox wurden Therapieerfolge mit Verhaltenstherapien, al-

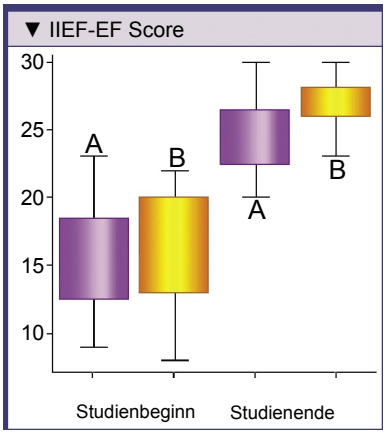


Abb. 1: Veränderungen des Scores der Erektionsfunktionsdomäne (EF) des Internatinal Index of Erectile Function (IIEF) nach dreimonatiger Behandlung von ED-Patienten mit einem PDE5-Hemmer (**A**) oder mit einem PDE5-Hemmer plus körperlicher Aktivität (**B**) [3].

pha-adrenergen Rezeptorantagonisten, trizyklischen Antidepressiva, Lokalanästhetika, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sowie insbesondere auch mit Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern erzielt. Diesbezüglich wurde unter Laborbedingungen mit Vardenafil eine signifikante und mit Sildenafil wie auch Tadalafil eine trendmäßide Verlängerung der ejakulatorischen Latenzzeit gegenüber Placebo ermittelt [4, 5]:

In einem doppelblinden Verfahren erhielten 80 Männer mit lebenslang bestehender Ejaculatio praecox entweder Vardenafil (10 mg), Sildenafil (50 mg), Tadalafil (20 mg) oder Placebo. Die Patienten waren 22 bis 39 Jahre alt und litten median seit 60 (7 bis 180) Monaten unter frühzeitigen Ejakulationen. Die Auslösung der Ejakulation mit Messung der ejakulatorischen Latenzzeit erfolgte unter standardisierten Bedingungen durch Anwendung eines penilen Vibrators bei autovisueller sexueller Stimulation. Ferner wurde die Qualität der Rigidität vor und bis 20 Minuten nach der Ejakulation mittels RigiScan bestimmt.

Die mediane ejakulatorische Latenzzeit unter Placebo betrug 48,5 Sekunden, bei Sildenafil-Einnahme 53,5 Sekunden, bei Tadalafil-Einnahme 70,0 Sekunden und bei Vardenafil-Einnahme 82,5 Sekunden. Eine statistisch signifikante Verlängerung gegenüber Placebo wurde nur mit Vardenafil erreicht (p=0,019). Während der postejakulatorischen Refraktärperiode war die Zeit bis zur letzten registrierten Rigidität an der Basis des Penis nur mit Vardenafil und Sildenafil länger als mit Placebo. Damit bestätigen sich Befunde, bei denen mit Vardenafil eine deutliche Verlängerung der intravaginalen ejakulatorischen Latenzzeit erreicht worden war.

Stimulation der Leydig-Zellfunktion durch PDE5-Inhibitoren

Von pharmazeutischen Substanzen, durch die die sekretorische Aktivität der Leydig-Zellen stimuliert wird, sollte sich die Spermatogenese bei einer Subpopulation idiopathisch infertiler Männer günstig beein ussen lassen. In diesem Zusammenhang wurde eine signifikant erhöhte sekretorische Aktivität der Leydig-Zellen nach Einnahme eines PDE5-Hemmers bei infertilen Männern mit Oligoasthenozoospermie nachgewiesen. Die Daten lassen vermuten, dass PDE5-Hemmer bei idiopathisch infertilen Männern zu einer erhöhten Spermien-Konzentration und Spermien-Motilität beitragen könnten [6]:

Insgesamt 75 solcher Männer wurden auf vier Gruppen randomisiert: In Gruppe A erhielten sie Vardenafil (10 mg/d), in Gruppe B Sildenafil (50 mg/d), in Gruppe C L-Carnitin (1000 mg/d), und die Männer in Gruppe D blieben als Kontrollen unbehandelt. Vor und nach 12-wöchiger Behandlung wurden jeweils die Spiegel an Insulin-like-3 Factor (INSL3) im Serum bestimmt. Diese waren im Serum bei den Patienten in Gruppe A und B deutlich angestiegen. Zugleich wurden bei den mit einem PDE5-Hemmer behandelten Männern eine höhere Spermienkonzentration, vermehrt motile Spermien und ein höherer Anteil an morphologisch normalen Spermien registriert als bei den Kontrollen wie auch den mit L-Carnitin behandelten Männern.

Ferner wurde anhand eines Rattenmodells die Wirkung von Sildenafil auf die testikuläre Testosteronproduktion untersucht. Hierbei ließ sich via den cAMP- und den cGMP-Signalweg eine Erhöhung des Serum-Testosteronspiegels mittels Inhibition der PDE5-Aktivität erreichen [7].

Besserung BPH-bedingter LUTS

Verschiedentlich wurde in den letzten Jahren über vorteilhafte Effekte der PDE5-Inhibitoren bei Männern mit Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) in Verbindung mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) berichtet. Aktuell wurden Daten einer Studie publiziert, in der Männer mit BPH-assoziierten LUTS mit oder ohne ED zwölf Wochen lang täglich Tadalafil in unterschiedlicher Dosierung oder Placebo eingenommen hatten. Unabhängig vom Vorliegen einer ED verbesserten sich der International Prostate Symptom Score (IPSS, **Abb. 2**), die Bewertung der IPSS-Frage in Verbindung mit der Lebensqualität und der BPH Impact Index [8].

Über Mechanismen, die zur Linderung von LUTS bei Einnahme eines PDE5-Inhibitors führen, besteht noch weitgehend Unklarheit. Diesbezüglich wurden in einer koreanischen Untersuchung bei BPH Patienten nach einmaliger Gabe von Tadalafil oder Udenafil die Spiegel an zyklischem Adenosin- und zyklischem Gunosinmonophosphat (cAMP, cGMP) im Plasma wie auch im prostatischen Gewebe bestimmt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der beiden Signalmoleküle, der im prostatischen Gewebe stärker ausgeprägt war als im Plasma [9].

An Gewebeproben von menschlichen Harnblasen wurde die Sildenafil-induzierte Relaxation der Carbachol-kontrahiereten glatten Detrusormuskulatur untersucht. Bei dem Relaxationsmechanismus spielen cGMP-, cAMP- und K^+-Kanalabhängige Signalwege eine Rolle. Die Beteiligung von Stickstoffmonoxid (NO) erwies sich hingegen als untergeordnet [10].

Metaanalyse: PDE5-Inhibitoren bei pulmonaler Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist eine progressive, den Organismus aufs Äußerste schwächende Krankheit, bei der es zu einem pathologisch anwachsenden Widerstand im Lungenkreislauf kommt. In zwei Studien mit Sildenafil und einer Studie mit Tadalafil wurde die Wirksamkeit von PDE5-Inhibitoren bei Lungenhochdruck bei insgesamt 950 Patienten geprüft. Aus der gemeinsamen Analyse ergibt sich gegenüber Placebo keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (Relatives Risiko 0,30, 95% CI 0,08-1,08). Hingegen wurden deutliche Verbesserungen bei der 6-min-Gehstrecke erreicht. Die hohe Dosierung der PDE5-Inhibitoren in dieser Indikation war mit signifikant vermehrten Nebenwirkungen wie Sehstörungen, Dyspepsie, Erröten, Kopf- und Gliederschmerzen verbunden [11].

Für viele Mens chen aus Bergregionen ist die durch das Leben in großer

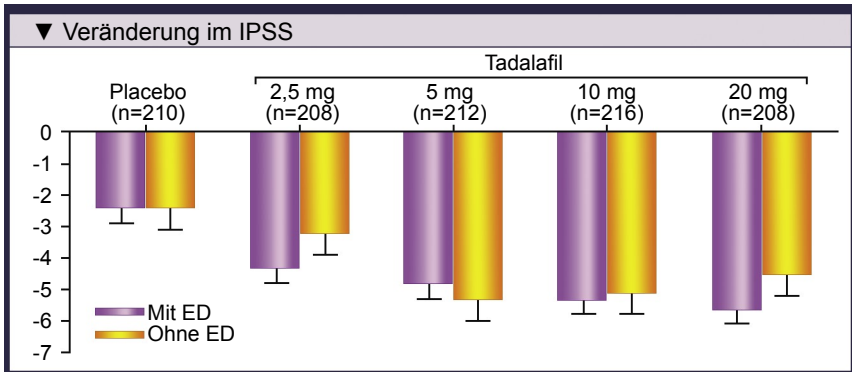


Abb.2: Veränderung des IPSS bei Männern mit BPH-bedingten LUTS mit oder ohne ED unter der Behandlung mit unterschielichen Tadalafil-Dosierungen sowie Placebo [8].

Höhe bedingte pulmonale Hypertonie ein ernshaftes gesundheitliches Problem. In einer Reihe von Untersuchungen wurden PDE5-Inhibitoren bei der Höhe-bedingten pulmonalen Hypertonie getestet. In einer Metaanalyse wurden Daten von 10 randomisierten, kontrollierten Studien aufgearbeitet. Hiebei zeigte sich, dass PDE5-Inhibitoren eine Senkung der Höhe-assoziierten pulmonaten Hypertonie bewirken können, ohne den systemischen Blutdruck und den Puls signifikant zu beeinträchtigen [12].

Antifibrotische Therapieoption bei Induratio penis plastica?

Induratio penis plastica (IPP) ist eine lokalisierte fibrotische Erkrankung der Tunica albuginea und steht im Zusammenhang mit Risikofaktoren für eine Fibrose der Corpora cavernosa. Ihre pharmakologischen Behandlungsmethoden erweisen sich als weitgehend erfolglos. Anhand menschlichen Probenmaterials und Tiermodellen wurde eine Überexpression verschiedener profibrotischer Faktoren (TGFβ1, PAI1, reaktive Sauerstoffverbindungen, etc.) identifiziert, deren Induzierung vermutlich auf Traumata in der Tunica albuginea zurückzuführen ist. Es resultiert eine Anhäufung von Myofibroblasten und exzessive Kollagenablagerung. In dieser Situation wird ein endogener antifibrotischer Mechanismus aktiviert, der zur Überexpression der induzierbaren NO-Synthetase führt, so dass sich erhöhte Spiegel an NO und cGMP einstellen. Dieser Prozess ließ sich in einem Rattenmodell durch kontinuierliche Gabe eines PDE5-Inhibitors verstärken und so der Entwicklung eines fibrotischen Plaques in der Tunica albuginea entgegenwirken [13].

Verstärkte Angiogenese durch Vardenafil im Tierversuch

Labormäuse mit einer durch Resektion der rechten Arteria femoralis herbeigeführten Ischämie der hinteren Gliedmaße, wurden täglich mit 10 mg/kg Vardenafil behandelt. Hierbei wurde eine durch den PDE5-Inhibitor verstärkte Ischämie-induzierte Angiogenese festgestellt. Zugleich kam es zur Mobilisierung von endothelialen Vorläuferzellen durch einen Proteinkinase G-abhängigen Hypoxie-induzierten Faktor-1 (HIF-1)/vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)- Reaktionsweg. Die Autoren schließen daraus auf therapeutisches Potenzial der PDE5-Inhibition in der Behandlung ischämischer kardiovaskulärer Krankheiten [14]. *rm* ◄

Literatur:

[1] Giovannoni MP, Vergelli C, Graziano A, Piaz VD, 2010. PDE5 inhibitors and their applications. Curr Medicin Chem :17:2564-2587.

[2] Shabsigh R, Donatucci C, Costabile R, et al. 2010. Reliability of efficacy in men with erectile dysfunction treated with tadalafil once daily after initial success.Int J Impot Res 22:1-8.

[3] Maio G, Saraeb S, Marchiori A, 2010. Physical activity and PDE-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled trial. J Sex Med 7: 2201-2208.

[4] Gökçe A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O, 2010. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lefelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study. BJU Int doi:10.111/j.1464-410X.2010.09646.x.

[5] Gökçe A, Demirtas A, Halis F, Ekmekcioglu O, 2010. In vitro measurement of ejaculatory latency time (ELT) and the effects of vardenafil on ELT on lifetime premature ejaculators: placebo-controlled, double-blind cross-over laboratory setting. Int Urol Nephrol doi:10.1007/s11255-010-9710-2

[6] Dimitriadis F, Tsambalas S, Tsounapi P, et al. 2010. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: a randomized trial. BJU Int 106:1181-1185.

[7] Andric SA, Janjic MM, Stojkov NJ, Kostic TS, 2010. Sildenafil treatment in vivi stimulates Leydig cell steroidogenesis via the cAMP/cGMP signaling pathway. Am J Physiol Endocrinol Metab 299:E544-E550.

[8] Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG, et al. 2010. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with and without erectile dysfunction. Urology 75:1452-1459.

[9] Zhao C, Kim SH, Lee SW, et al. 2010. Activity of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. BJU Int Nov 5 [Epub ahead of print].

[10] Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, et al. 2010. Signalling pathways involved in sildenafil-induced relaxation of human bladder dome smooth muscle. Br J Pharmacol 160:1135-1143.

[11] Reyerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD, 2010. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a sytematic review and meta-analysis. Respir Res 11:12.

[12] Jin B, Luo XP, Ni HC, Shi HM, 2010. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for high-altitude pulmonary hypertension: a meta-analysis. Clin Drug Investig 30:259-265.

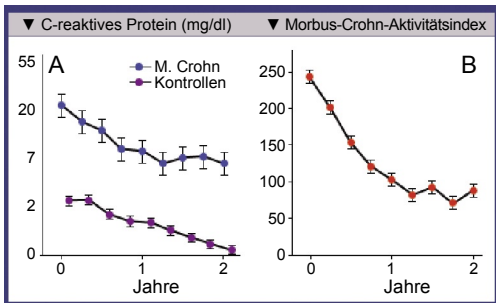
[13] Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J, 2010. Treatment of Peyronie´s disease with PDE5 inhibitors: an antifibrotic strategy. Nat Rev Urol 7:215-221.

[14] Sahara M, Sata M, Morita T, et al. 2010. A phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil enhances angiogenesis through a protein kinase G-dependent hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol 30:1315-1324.

Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern mit Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Krankheit des Verdauungstraktes. Bei betroffenen Patienten wurden verschiedentlich erniedrigte Plasma-Testosteronspiegel gefunden. In einer Pilotstudie sollten Effekte einer Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern mit Morbus Crohn ermittelt werden.

Dreizehn Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 45 bis 67 Jahren mit einem mittleren Plasma-Testosteronspiegel von 9,0±1,4 nmol/l wurden 110 Männer vergleichbaren Alters mit urologischen Problemen und ebenfalls erniedrigtem Plasma-Testosteronspiegel (1,4±1,4 nmol/l) gegenübergestellt. Beide Gruppen erhielten für 24 Monate parenterales Testosteron-Undecanoat. Der Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) wurde zwischen den Patientenkollektiven verglichen. Als Indikator der Schwere des Morbus Crohn wurde der Morbus-Crohn-Aktivitätsindex alle drei Monate bestimmt.



Nach ein und zwei Jahren lag der Testosteronspiegel sowohl bei den Patienten mit Morbus Crohn als auch bei den Kontrollen im Mittel konstant zwischen ca. 5 ng/ml und ca. 5,6 ng/ml. Die Patienten mit M. Crohn hatten einen mittleren CRP-Spiegel von 22,7 mg/dl, während er bei den Kontrollen lediglich 3,5 mg/dl betrug. In beiden Gruppen sank der CRP-Spiegel unter der Testosteronsubstitution signifikant (**Abb. A**). Der Morbus-Crohn-Aktivitätsindex erniedrigte sich in der Patientengruppe nach der Normalisierung des Testosteronspiegels signifikant von ausgangs 243±19 auf 89±9 (**Abb. B**). *Red.* ◄

Nach Normalisierung des Plasma-Testosteronspiegels sanken bei hypogonadalen Patienten mit Morbus Crohn der Morbus-Crohn-Aktivitätsindex und das C-reaktive Protein.

Auch wenn die Pilot-Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse doch so vielversprechend, dass sie in einer größeren Untersuchung kontrolliert werden sollten.

Haider A, Kurtz W, Giltay EJ, et al. 2010. Administration of testosterone to elderly hypogonadal men with Crohn´s disease improves their Crohn´s disease activity index: a pilot study. Horm Mol Biol Clin Invest [Epub ahead of print].

Metaanalyse: Testosteron und metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist vielfach mit der Entwicklung eines Hypogonadismus verbunden. Doch auch wenn dieser Zusammenhang inzwischen sehr gut nachgewiesen ist, kann die Rolle einer Testosteron-Substitutionstherapie beim metabolischen Syndrom noch nicht im gleichen Maße dokumentiert werden. Diesbezüglich wurden anhand von Querschnitts- und prospektiven Studien die Verbindung von Testosteron und metabolischem Syndrom systematisch analysiert und zugleich aus randomisierten, kontrollierten Studien eine Metaanalyse zu metabolischen Effekten einer Testosteron-Substitutionstherapie angefertigt.

Insgesamt 20 publizierte (13 Querschnitts-, 3 longitudinale und 4 randomisierte, kontrollierte) Studien und eine nicht publizierte randomisierte, kontrollierte Studie wurden identifiziert und ausgewertet.

Patienten mit metabolischem Syndrom hatten im Vergleich zu gesunden Männern signifikant niedrigere Serum-Testosteronspiegel – ungeachtet der jeweils verwendeten Definition eines metabolischen Syndroms. Gleiches galt bei gesonderter Analyse von Männern mit und ohne erektile Dysfunktion. In einer Meta-Regressionsanalyse wurde ein verstärkter Abfall des Testosteronspiegels bei Diabetikern mit metabolischem Syndrom ermittelt.

Die gemeinsame Analyse der randomisierten, kontrollierten Studien ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer Testosteron-Substitutionstherapie und der Reduktion des Nüchternblutzuckerspiegels (HOMA-Index), der Triglyzeride und des Bauchumfangs. Zudem wurde eine Erhöhung des High Density Lipoprotein (HDL)-Spiegels beobachtet. Keine Signifikanz wurde für die Reduktion des Gesamtcholesterins, des Blutdrucks und des Body Mass Index errechnet. *Red.* ◄

Die Autoren fassen die Ergebnisse der Metaanalyse kurz und bündig zusammen: testosterone = more fitness, less fatness.

Zugleich werden weitere randomisierte, kontrollierte Studien zur Testosteronsubstitution bei metabolischem Syndrom angemahnt.

Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. 2010. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. J Sex Med doi: 10:1111j.1743-6109.2010.01991.x.

Progression von LUTS bei älteren Männern

Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) entwickeln sich bei einem sehr hohen Prozentsatz älterer Männer. Sie stehen im Zusammenhang mit einer zum Teil erheblichen Beeinträchtigung der unabhängigen Lebensführung. Bislang gibt es nur unzureichende Daten zur Progression von LUTS bei älteren Männern. Diesem Mangel sollte im Rahmen einer prospektiven Studie abgeholfen werden.

Die Analyse umfasst Daten von 5 697 Männern (73,5±5,8 Jahre; keine Bewohner eines Alten- oder P egeheims), die an der Osteoporotic Fractures in Men Study teilnehmen. Anhand des American Urological Association Symptom Index (AUA-SI) wurden LUTS beim Eintritt in die Studie und nach zweijährigem Follow-up bewertet.

Zu Beginn der Studie lag der mittlere AUA-SI im Gesamtkollektiv bei 8,3 ±6,3 Punkten und erhöhte sich während der Nachbeobachtung um 1,1±5,0 Punkte. Bei 3 092 Teilnehmern lag der Ausgangswert bei sieben oder weniger Punkten. Von diesen Männern hatten 883 (29 %) nach zwei Jahren einen um mindestens acht Punkte erhöhten AUA-SI. Das Risiko der Progression stieg mit dem Alter an.

Von 2 605 Männern mit einem Ausgangswert von acht oder mehr Punkten berichteten 622 (24 %) nach zwei Jahren eine Verschlechterung um mindestens vier Punkte.

Von 2 200 Männern, deren Ausgangs-AUA-SI bei sieben oder darunter lag, und die zuvor nicht wegen benigner Prostatahyperplasie behandelt worden waren, blieben 94 % weiterhin ohne Behandlung. Bei 2 % der Männer war eine Operation an der Prostata erforderlich. *Red.* ◄

Fast 30 % der Männer ab 65 Jahren ohne oder mit leichten Beschwerden der unteren Harnwege entwickelten innerhalb von zwei Jahren klinisch signifikante LUTS.

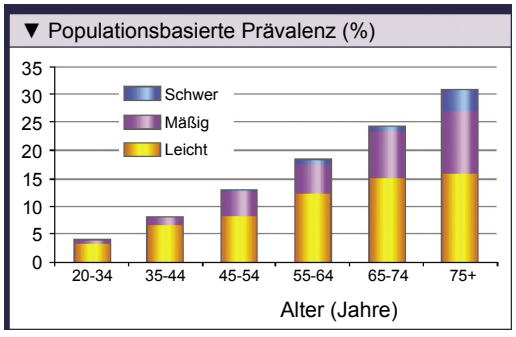
Eine Erhöhung des Symptom-Index um 8 oder mehr Punkte bedeutet für die betroffenen Männer eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. Die klinisch bedeutsame Verschlechterung bei einem hohen Anteil der Männer macht deutlich, dass LUTS nicht zuletzt aufgrund des hohen Progressionsrisikos eine nicht zu unterschätzende Herausforderung für die allgemeine Gesundheit darstellen.

Parsons JK, Wilt TJ, Wang PY, et al. 2010. Progression of lower urinary tract symptoms in older men: a community based study. J Urol 183:1915-1920.

Prävalenz der Harninkontinenz bei Männern

Harninkontinenz ist längst auch als Problem der älter werden Männerpopulation erkannt worden. Ihre Prävalenz in der männlichen Bevölkerung der USA sollte anhand großer Umfragen ermittelt und begleitende Faktoren identifiziert werden.

Daten von 5 297 Männern ab 20 Jahren, die an zwei Zyklen der National Health and Nutrition Examination Survey teilgenommen hatten wurden analysiert. Das Vorliegen einer Harninkontinenz wurde anhand des validierten Incontinence Severity Index bewertet.



In der Gesamtpopulation gaben 4,5 % der Männer an, unter mäßiger/schwerer Harninkontinenz zu leiden. Die Prävalenz nahm von 0,7 % bei den 20 bis 34 Jahre alten Männern auf 16 % bei den über 75-jährigen zu (**Abb.**).

In der Querschnittsstudie wurden keine unabhängigen Risikofaktoren für Harninkontinenz bei Männern identifiziert. Andererseits standen einige Faktoren in signifikantem Zusammenhang mit Inkontinenz: Alter (pro 10 Jahre, Odds Ratio [OR] 1,8), Major Depression, OR 2,7, Hypertonie, OR 1,3 und benigne Prostatahyperplasie, OR 1,2. *Red.* ◄

Jeder sechste Mann über 75 Jahre leidet unter mäßiger bis schwerer Harninkontinenz – häufig im Zusammenhang mit einer Major Depression, Hypertonie und/oder benigner Prostatahyperplasie.

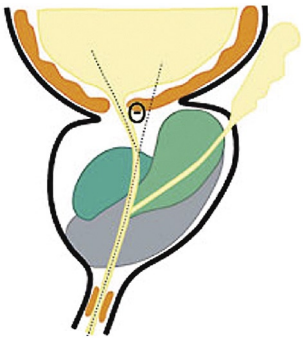
Die Identifizierung von Faktoren, die vielfach in Verbindung mit Harninkontinenz auftreten, kann dazu beitragen, betroffene Männer gezielt nach Inkontinenz-Symptomen zu befragen, die erfahrungsgemäß von Patienten kaum angesprochen werden.

Markland AD, Goode PS, Redden DT, et al. 2010. Prevalence of urinary incontinence in men: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. J Urol 184:1022-1027.

Prostatischer Harnröhrenknick und Blasenauslassobstruktion bei Patienten mit LUTS

Pharmazeutische Substanzen, durch die die sekretorische Aktivität der Leydig-Zellen stimuliert wird, sollten die Spermatogenese bei einer Subpopulation idiopathisch infertiler Männer günstig beeinflussen. Diesbezüglich wurde der Einfluss von Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern auf die Funktion der Leydig-Zellen bei infertilen Männern mit Oligoasthenozoospermie untersucht.

Bei den Patienten einer retrospektiven Studie (n=260) mit LUTS und/oder BPH im Alter von 50 bis 87 Jahren waren der International Prostate Symptom Score (IPSS) und der Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Spiegel bestimmt, sowie eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) und urodynamische Untersuchungen einschließlich einer Druck ussmessung durchgeführt worden.



Bei Männern mit einem prostatischen Harnröhrenknick ≥35° war ein höherer PSA-Spiegel (p=0,043), ein größeres Prostatavolumen (p<0,001), ein höherer maximaler urethraler Verschlussdruck (p=0,004), ein höherer Detrusordruck bei Qmax (p=0,008) und ein höherer Blasenauslassobstruktionsindex (Detrusordruck bei Qmax – 2 Qmax) (p=0,032) gemessen worden als bei Männern mit einem prostatischen Harnröhrenknick ≤35°. Der prostatische Harnröhrenknick korrelierte nicht mit dem Grad der infravesikalen prostatischen Protrusion. Hingegen bestand eine positive Korrelation zwischen dem prostatischen Harnröhrenknick und dem Blasenauslassobstruktionsindex. *Red.* ◄

Bei infertilen Männern mit Oligoasthenozoospermie ist die sekretorische Aktivität der Leydig-Zellen nach Einnahme eines PDE5-Hemmers signifikant erhöht.

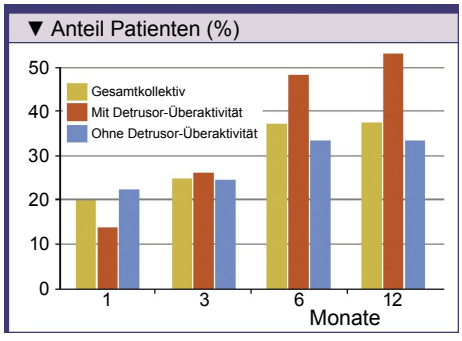
Die Daten lassen vermuten, dass PDE5-Hemmer bei idiopathisch infertilen Männern zu einer erhöhten Spermien-Konzentration und Spermien-Motilität beitragen könnten.

Ku JH, Ko DW, Cho JY, Oh S-J, 2010. Correlation between prostatic urethral angle and bladder outlet obstruction index in patients with lower urinary tract symptoms. Urology 75:1467-1471.

Speichersymptome nach BPH-veranlasster photoselektiver Vaporisation der Prostata

Speichersymptome wie überaktive Blase verursachen vielfach einen hohen Leidensdruck und beeinträchtigen die Lebensqualität. Diesbezüglich wurde bei Männern mit benigner Prostatahyperplasie (BPH)-bedingten Speichersymptomen die Auswirkungen einer photoselektiven Vaporisation der Prostata auf die Intensität ihrer Beschwerden registriert.

An der Studie waren 149 Männer beteiligt, die sich aufgrund von BPH-Symptomen einer photoselektiven Vaporisation der Prostata unterzogen hatten. Die Wirksamkeit der Maßnahme wurde 12 Monate anhand des International Prostate Symptom Score (IPSS) und der 3-Day Frequency-Volume Charts (FVC) überprüft. Die Patienten wurden in zwei Gruppen mit (n=39) oder ohne (n=110) Detrusor-Überaktivität eingeteilt.



Männer mit Detrusor-Überaktivität hatten im Mittel höhere PSA-Spiegel als Männer ohne Detrusor-Überaktivität. Anhand der IPSS- und FVC-Ergebnisse lässt sich eine signifikante Reduktion der Speichersymptome in beiden Gruppen erkennen. Ab dem 6. Monat nach der Behandlung zeigte sich bei den Männern mit Detrusor-Überaktivität eine im Vergleich zu den Männern ohne Detrusor-Überaktivität eine zunehmend größere Reduktion der Speichersymptome. Zudem hatten anteilmäßig mehr Patienten mit Detrusor-Überaktivität eine signifikante Besserung der Speichersymptome (**Abb.**). *Red.* ◄

Nach einer photoselektiven Vaporisation der Prostata bei Männern mit benigner Prostatahyperplasie besserten sich Speicher- und Entleerungssymptome signifikant.

Für Patienten mit LUTS/BPH haben die Ergebnisse insofern Bedeutung, als Speichersymptome im Vergleich zu Blasenentleerungssymptomen als belastender empfunden werden.

Cho MC, Kim HS, Lee CJ, et al. 2010. Influence od detrusor overactivity on storage symptoms following potassium-titanyl-phosphate photoselective vaporization of the prostate. Urology 75:1460-1466.

Prostatakarzinom

Androgenrezeptor-Expression im Primärtumor als Prädiktor für Progression und Tod

Seit der Erkenntnis, dass Wachstum und Progression von Prostatakrebs androgenabhängig sind, gehören Androgendeprivationstherapien zum therapeutischen Standardarmamentarium. Das Ansprechen auf eine endokrine Therapie ist indes individuell unterschiedlich. Ursächlich hierfür kann die Höhe des Spiegels an Androgenrezeptoren im Tumorgewebe sein. In einer Reihe von Untersuchungen an Patienten mit lokalisiertem und mit fortgeschrittenem/metastasiertem Prostatakrebs bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expression von Androgenrezeptoren und dem Progressions- wie auch Mortalitätsrisiko. Verschiedene Strategien zur endokrinen Behandlung bei Prostatakrebs machen den Androgenrezeptor selbst zum therapeutischen Ziel.

Zelluläre Signalwege über den Androgenrezeptor spielen eine zentrale Rolle beim Wachstum und der Progression von Prostatakrebs. Insofern wird der Expressionsrate des Androgenrezeptors besondere Bedeutung beigemessen. Ihre Erhöhung in Prostatatumorzellen kann als prognostischer Marker für die Progressionsneigung der Krankheit dienen, zumal Mutationen und Genamplifikationen des Androgenrezeptors bei frühem Prostatakrebs selten beobachtet werden.

Hohe Androgenrezeptor-Spiegel ⟶ hohe Progressionsrate nach radikaler Prostatektomie

Die Ergebnisse einer Reihe von Studien, in denen nach radikaler Prostatektomie im Tumorgewebe die Spiegel an Androgenrezeptoren und/oder Androgenrezeptor-mRNA bestimmt worden sind, lassen erkennen, dass eine vermehrte Expression der Androgenrezeptoren mit einem erhöhten Progressionsrisiko verbunden ist [1-3]:

Anhand eines erhöhten Verhältnisses der Androgenrezeptor-Expressionsrate im Tumor- zu gesundem Prostatagewebe in Prostatektomieproben kann auf ein frühzeitiges biochemisches Rezidiv geschlossen werden [1].

In einer Studie mit 640 Fällen von Prostatakrebs, bei denen vom resektierten Prostatagewebe Mikroarrays angefertigt worden sind, standen hohe Androgenrezeptor-Spiegel im Zusammenhang mit einer erhöhten Proliferationsrate, verschiedenen Markern für eine aggressive Krankheit wie klinischem Sta-

Die Androgenrezeptor-Expression beeinflusst das Prostatakrebs-spezifische Überleben bei kastrierten Patienten mit metastasierter Krankheit

dium, positiven Lymphknoten, extrakapsuläre Ausdehnung, Invasion der Samenbläschen, und Gleason Score sowie mit einer verkürzten Zeitdauer bis zum biochemischen Rezidiv [2].

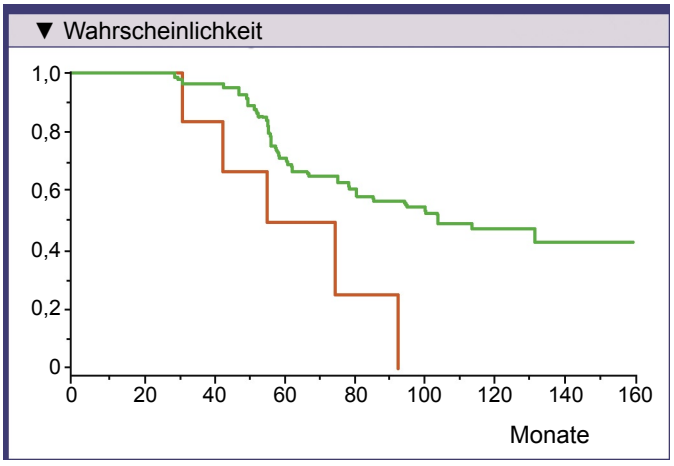
Auch in einem japanischen Studienkollektiv wurde bei Prostatakrebs-Patienten mit lokalisiertem Tumor und hoher Androgenrezeptor-Expression eine erhöhte Progressionsrate beobachtet. Die gleiche prognostische Bedeutung kam dem Ki67-Markierungsindex und dem p53-Status zu [3].

Androgenrezeptor-Expression und Prostatakrebs-spezifisches Überleben in der metastasierten Situation

Donovan et al. (2010) untersuchten, inwieweit die Expression von Androgenrezeptoren im Primärtumor bei metastasierter Krankheit mit dem Prostatakrebs-spezifischen und Gesamtüberleben im Zusammenhang steht [4]. Hierzu wurde das Krankheitsergebnis von 104 kastrierten Prostatakrebs-Patienten, bei denen sich Metastasen entwickelt hatten, in Relation zu den morphometrischen und immunhistochemischen Befunden aus Hämatoxylin & Eosin-gefärbten Gewebeschnitten analysiert. Bei einem erhöhten Spiegel an nuklearen Androgenrezeptoren im Primärtumor bestand das erhöhte Risiko für eine verkürzte Prostatakrebs-spezifische Überlebenszeit (**Abb.**). Hierin zeigt sich, dass Merkmale des Primärtumors bei Prostatakrebs auch bei fortgeschrittener Krankheit prognostisch bedeutsam sein können und lassen sich möglicherweise für therapeutische Entscheidungen nutzen.

Androgenrezeptor als therapeutisches Ziel

Androgendeprivationstherapien sind nicht kurativ. Das Ansprechen bzw. die Dauer des Ansprechens auf die Behandlung mit GnRH-Agonisten/Antagonisten, Androgenrezeptor-Antagonisten und Orchiektomie ist auch von intrinsischen Tumoreigenschaften wie der in den Tumorzellen vorhandenen Menge an Androgenrezeptoren – den intrazellulären Mediatoren der Androgeneffekte – abhängig. Aber auch im so genannten kastrationsresistentem Stadium bleibt der Androgenrezeptor vermutlich ein mögliches Ziel für fortführende Behandlungskonzepte. Verschiedene Ansätze verfolgen Strategien zur Hemmung der Aktivität der Androgenrezeptoren oder streben eine Verringerung der Androgenspiegel an.



Wahrscheinlichkeit des Prostatakrebs-spezifischen Überlebens gesondert für Patienten mit hohem (rot; n=6) und niedrigem („normalem"; grün; n=60) Spiegel an Androgenrezeptoren im Prostatatumorgewebe [4].

Vom Androgenrezeptor wurden durch Deletion oder Mutation spezifischer Aktivatorfunktion-Domänen verschiedene Varianten erzeugt, durch die die Androgenrezeptor-Aktivität in Prostatakrebszellen inhibiert wird. Mit einer Variante, bei der die Gesamte Aktivatorfunktion-1 (AF-1)- und Teile der AF-5-Domäne deletiert sind, werden bis zu 95 % der Androgenaktivität gehemmt [5].

In vorklinischen Untersuchungen führte eine Reduzierung des Spiegels an Androgenrezeptoren mittels Hammerkopf-Ribozymen und Antisense-Oligonukleotiden zu einer verringerten Proliferationsrate von Prostatakrebszellen [6]. *rm* ◄

Literatur:

[1] Rosner IL, Ravindranath L, Furusato B, et al. 2007. Higher tumor to benign ratio of the androgen receptor mRNA expression associates with prostate cancer progression after radical prostatectomy. Urology 70:1225-1229.

[2] Li R, Wheeler T, Dai H, et al. 2004. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. Am J Surg Pathol 28:928-934.

[3] Inoue T, Segawa T, Shiraishi T, et al. 2005. Androgen receptor, Ki67, and p53 expression in radical prostatektomy specimens predict treatment failure in Japanese population. Urology 66:332-337.

[4] Donovan MJ, Osman I, Khan FM, et al. 2010. Androgen receptor expression is associated with prostate cancer-specific survival in castrate patients with metastatic disease. BJU Int 105:462-467.

[5] Butler LM, Centenera MM, Neufing PJ, et al. 2006. Suppression of androgen receptor signaling in prostate cancer cells by an inhibitory receptor variant. Mol Endocrinol 20:1009-1024.

[6] Scher HI, Buchanan G, Gerald W, et al. 2004. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. Endocr Relat Cancer 11:459-476.

Kolorektales Krebsrisiko bei Prostatakrebs-Patienten unter Androgendeprivation

Prostatakrebs-Patienten unterziehen sich heute vielfach einer Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)-Agonisten/Antagonisten oder durch Kastration. Sie haben dabei eine Reihe von Nebenwirkungen zu gewärtigen. Da aus tierexperimentellen Befunden eine protektive Wirkung von Androgenen vor kolorektalem Krebs hervorgeht, wurde in einer epidemiologischen Studie das kolorektale Krebsrisiko für Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT untersucht.

Anhand der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare Datenbank wurden 107 859 Männer identifiziert, bei denen zwischen 1993 und 2002 Prostatakrebs diagnostiziert worden war. Deren Daten wurden nach Fällen durchforstet, in denen sich zudem ein kolorektales Karzinom entwickelt hatte.

Die Inzidenzrate von kolorektalem Krebs war bei orchiektomierten Männern am höchsten (6,3 pro 1000 Personenjahre), gefolgt von Männern, die mit einem GnRH-Agonisten therapiert worden waren (4,4 pro 1000 Personenjahre) und Männern ohne ADT (3,7 pro 1000 Personenjahre). Mit zunehmender Dauer einer ADT erhöhte sich das kolorektale Krebsrisiko für Prostatakrebs-Patienten nach Korrekturen für verschiedene Tumorcharakteristika statistisch signifikant (p=0,010).

Für die Behandlung mit einen GnRH-Agonisten ergab sich im Vergleich zu keiner ADT ein deutlich erhöhtes Risiko für kolorektalen Krebs (Hazard Ratio [HR] 1,31, 95% CI 1,12-1,53). Gleiches galt für orchiektomierte Patienten (HR 1,37, 95% CI 1,14-1,66). *Red.* ◄

Für Prostatakrebs-Patienten erhöht sich unter einer Androgendeprivationstherapie das Risiko für kolorektalen Krebs. Dieses Risiko stieg mit zunehmender Dauer der Androgendeprivation signifikant an.

Gillessen S, Templeton A, Marra G, et al. 2010. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst Nov 10. [Epub ahead of print].

Abnahme der roten Blutkörperchen unter einer Androgendeprivationstherapie

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) wird heute bei metastasiertem und nicht metastasiertem Prostatakrebs eingesetzt. Dabei ist mit Nebeneffekten wie Hämoglobinverlust und unvorteilhaften Veränderungen der Körperzusammensetzung zu rechnen. Aufgrund ihrer Rolle bei der Hämatopoiese wurde aktuell die Aktivität der Wachstumshormon (GH)/Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1 (IGF-1)-Achse unter einer ADT untersucht.

Blut von 83 Patienten mit lokalem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs wurde zu Beginn und nach sechs Monaten einer ADT analysiert. Die Männer erhielten den GnRH-Agonisten Goserelin-Acetat sowie perorales nichtsteroidales Flutamid oder Bicalutamid.

Die Behandlung mit Flutamid wurde von 28 Patienten wegen erhöhter Serum-Transaminasen (24) oder Diarrhoe (4) vorzeitig abgebrochen. Nach sechsmonatiger ADT war der IGF-1-Spiegel im Mittel von 18±5 nmol/l auf 21±6 nmol/l angestiegen (p<0,001). Dieser Anstieg erfolgte, ohne dass parallel eine Veränderung der GH-Konzentration im Serum beobachtet wurde (1,5± 2,3 µg/l vs. 0,9±0,9 µg/l; p=0,691). Die IGF-1-Bestimmungen ergaben bei Patienten, die eine anti-androgene Therapie fortsetzten, einen deutlichen Anstieg des IGF-1-Spiegels, während der IGF-1-Anstieg bei jenen, die Flutamid abgesetzt hatten, nicht signifikant ausfiel. Die Konzentrationen an Erythropoietin und Interleukin-6 veränderten sich unter der ADT nicht.

Vor Beginn der ADT – nicht aber nach sechsmonatiger Therapie – korrelierte der IGF-1-Spiegel mit der Erythrozytenzahl, der Hämoglobin-Konzentration und dem korpuskulären Volumen. Während der ADT sank die Hämoglobin-Konzentration und die Erythrozytenzahl nahm ab. *Red.* ◄

Bei Männern mit Prostatakrebs sanken unter einer ADT die Erythrozytenzahl und die Hämoglobinkonzentration, obwohl der IGF-1-Spiegel angestiegen war.

Die Suppression der Hämatopoiese unter einer ADT lässt sich offenbar nicht allein auf die fehlende Stimulation via Testosteron-aktivierte Androgenrezeptoren zurückführen, sondern hat auch Ursachen in einer entkoppelten GH/IGF-1-Achse. Ferner ist zu schließen, dass im Knochenmark IGF-1 und/oder sein Rezeptor nicht funktionstüchtig sind.

Hara N, Nishiyama T, Takizawa I, et al. 2010. Decline of red cell count in patients receiving androgen deprivation therapy for localized prostate cancer: impact of ADT on insulin-like growth factor-1 and erythropoiesis. Urology 75:1441-1445.

Veränderung der Knochenfeinstruktur unter Androgendeprivation

Bei Prostatakrebs-Patienten kommt es unter einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zu einer Abnahme der Knochenmineraldichte und somit gesteigerter Anfälligkeit für Knochenbrüche. Aktuell wurden Auswirkungen einer ADT auf die Mikroarchitektur der Knochen untersucht.

An der zwölfmonatigen prospektiven Beobachtungsstudie beteiligten sich 26 Männer mit nicht metastasiertem Prostatakrebs, die sich einer ADT unterzogen. Veränderungen der Mikroarchitektur des distalen Radius und der distalen Tibia nach einjähriger ADT wurden mit hochau ösender peripherer, quantitativer Computer-Tomographie untersucht.

Unter der ADT hatte die volumetrische Knochenmineraldichte nach 12 Monaten im distalen Radius insgesamt um 5,2±5,4 % abgenommen. Mit -3,4±3,1 % war das hauptsächlich auf kortikale Flächeverluste zurückzuführen. Die Anzahl der Trabekel, nicht aber ihre Dicke, hatte abgenommen. An der distalen Tibia hatte sich die gesamte volumetrische Knochenmineraldichte um 4,2±2,7 % verringert. Der Hauptverlust lag ebenfalls im kortikalen Bereich des Knochens. Auch in der distalen Tibia kam es zu einer Abnahme der Trabekel, wobei die trabekuläre Dicke zunahm.

Der Spiegel an Gesamttestosteron aber nicht der an Estradiol stand unabhängig im Zusammenhang mit der kortikalen volumetrischen Knochendichte der Tibia. *Red.* ◄

Der Mangel an Sexualsteroiden unter einer Androgendeprivationstherapie verursacht bei Prostatakrebs-Patienten die Zerstörung der kortikalen und trabekulären Mikroarchitektur im Knochen.

Hamilton EJ, Ghasem-Zadeh A, Ginatti E, et al. 2010. Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. J Clin Endocrinol Metab 95: doi: 10.1210/jc2010-0902

Effekt von NSAID und Statinen auf den PSA-Spiegel

Chronische intraprostatische Entzündungsprozesse spielen epidemiologischen Daten zufolge eine Rolle in der Ätiologie von Prostatakrebs. In diesem Zusammenhang gibt es uneinheitliche Befunde, wonach Aspirin, andere nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID) und Statine das Risiko für Prostatakrebs und dessen Progression verringern. Dem wurde bei Männern mit neu diagnostiziertem Prostatakrebs durch Messung des PSA-Spiegels sowie der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit nachgegangen.

Aus 140 Teilnehmern einer Prostatakrebs-Präventionsstudie mit Selen, bei denen ein Prostatakrebs neu diagnostiziert worden war, wurden die Anwender von Aspirin, anderen NSAID wie auch Statinen identifiziert und Verbindungen zum PSA-Spiegel bei der Diagnosestellung und der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit im Verlauf eines Follow-up von 3,2 Jahren analysiert.

Im Studienkollektiv gaben 35,7 % der Männer an, aktuell Aspirin einzunehmen. Die Anwender von anderen NSAID oder Statinen waren mit 14,3 % bzw. 19,3 % geringer vertreten. Bei den Aspirin-Anwendern waren die Ausgangs-PSA-Spiegel signifikant niedriger als bei Nicht-Anwendern (5,17 ng/ml vs. 7,58 ng/ml, p=0,001). Gesondert nach Männern, die in ihrem Leben nie oder jemals Raucher waren, bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang nur bei den Niemals-Rauchern. Die Einnahme von NSAID oder Statinen hatte keinen Ein uss auf den PSA-Spiegel (baseline). Für alle Medikamente war die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit bei den Anwendern gegenüber den Nicht-Anwendern insignifikant verringert. *Red.* ◄

Die Einnahme von Aspirin hatte insbesondere bei Männern, die in ihrem Leben nie geraucht hatten, einen PSA-senkenden Effekt.

Die Ergebnisse berechtigen allerdings nicht zu der Schlussfolgerung, dass Aspirin hinsichtlich der Entwicklung von Prostatakrebs protektiv wirkt. Sie bestätigen aber frühere Befunde, wonach Aspirin die akkurate Bestimmung der Serum-PSA-Konzentration beeinträchtigen kann.

Algotar AM, Thompson PA, Ranger-Moore J, et al. 2010. Effect of aspirin, other NSAIDs, and statins on PSA and PSA velocity. Prostate 70:883-888.

EU-Stiftung: männliche Fruchtbarkeit im Visier

Hamburg
29. bis 31.
Oktober 2010

Geht es mit der männlichen Fruchtbarkeit tatsächlich „bergab" oder handelt es sich um regionale Trends – möglicherweise aber auch nur um ein rein methodisches Problem?

„Die Liste der Publikationen zum Thema wird zwar lang und länger, die meisten Studien sind jedoch nicht optimal angelegt", erläuterte Prof. Hans-Christian Schuppe (Gießen). Seiner Ansicht nach müssten noch eine ganze Reihe fehlender Puzzlesteine in die Gesamt-Analyse einbezogen werden. Die reine Samenqualität ist nicht ausreichend. Die „time to pregnancy" wertete er zwar als guten Ansatz, darüber hinaus sollten jedoch noch weitere Kriterien einbezogen werden.

Dass es sich bei der vermeintlich sinkenden männlichen Fertilität um ein kritisch-sensibles Thema handelt, hat auch die European Science Foundation erkannt und den Forschungsbedarf herausgestellt (http://www.esf.org/publications/science-policy-briefings.html): „Der seit kurzem beobachtete schnelle Anstieg männlicher Fertilitätsprobleme weist eher auf einen Ein uss von Faktoren aus der Umwelt oder die Bedeutung eines geänderten Lebensstils hin als auf genetische Faktoren. Das heißt, es dürfte sich um vermeidbare Noxen handeln, die einer Prävention zugängig sind – sobald sie identifiziert sind." Die Stiftung hat dazu die Bildung von nationalen und internationalen Netzwerken angeregt, bei denen auch das Team von Prof. Stefan Schlatt (Münster) beteiligt ist. ◄

Männliche Keimzellen als Ursache für epigenetische Störungen bei ART-Kindern

Epigentische Störungen sind bei Kindern nach assistierter Reproduktion wohl häufiger als bei spontan konzipierten. Lange wurde die suboptimale In-vitro-Kultur als Ursache verdächtigt. Inzwischen zeigen sieben Studien, dass die Ursache auch beim subfertilen Mann – exakt: seinen Spermatozoen – liegen kann. Eine niedrige Spermiendichte und geringe Progressiv-Motilität gehen mit gestörten epigenetischen Mustern einher.

In Münster hat Dr. Andeas Poplinski dazu in einer Pilotstudie die Spermien von 148 subfertilen Männern und 33 fertilen Kontrollen verglichen. Analysiert wurde der Methylierungsgrad eines paternal (H19) und eines maternal (MEST) geprägten Gens. Es fand sich eine klare Assoziation der gestörten Methylierung bei niedriger Spermiendichte (<40 Mio), bei verminderter progressiver Beweglichkeit (<40 %) und gestörter Morphologie (<5 % normal geformte Spermien). Dabei war das paternal geprägte Gen schwächer, das materale dagegen stärker methyliert als bei den Kontrollen. Ein Ein uss des Alters auf die Epigenetik war nach Worten des Referenten nicht zu sehen.

Die Gruppe hat außerdem geprüft, ob die Imprintingmuster stabil sind. Das scheint der Fall zu sein, wie eine Pilotstudie bei jeweils vier Ejakulaten von fünf Männern mit Normozoospermie ergab: Trotz individueller Schwankungen in der Samendichte blieb die DNS-Methylierung im Zeitraum von sechs Wochen stabil. Weitere Untersuchungen müssen dies jedoch noch bei größeren Fallzahlen bestätigen.

Inzwischen haben sieben unabhängige Gruppen Studien vorgelegt, die eine Assoziation von Epimutationen und Samen-Parametern zeigen. In allen Untersuchungen besteht eine Korrelation mit der Samendichte, in drei Studien mit der Morphologie und in zwei Untersuchungen mit der Motilität, berichtete Prof. Jörg Gromoll (Münster). Damit scheint inzwischen klar, dass die Ursachen für aberrante Methylierungsmuster bei ART-Kindern auch in den Keimzellen des Mannes liegen können und nicht nur eine Folge der Kulturbedingungen sein dürften. ◄

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Forschungsstipendium zur Männergesundheit

Das Forschungsstipendium zur Männergesundheit, das von Bayer Vital und der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA) gestiftet und vergeben wird, ist für junge Forscherinnen und Forscher gedacht, die sich mit Projekten zum Thema Männergesundheit beschäftigen. In diesem Jahr geht die Förderung in Höhe von 10 000 Euro an Dr. Thomas Greither vom Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie des Universitätsklinikums Halle (Saale). Dr. Monika Hermanns, Klinische Projektleiterin bei Bayer Vital, übergab den Preis auf der DGA-Jahrestagung in Hamburg.

Dr. Thomas Greither untersucht den Zusammenhang zwischen Altershypogonadismus, der Ausbildung eines metabolischen Syndroms und dessen Folgeerkrankungen wie Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen. Seiner These nach ist ein Absinken des Testosteronspiegels ursächlich für eine verstärkte Entstehung von Fettzellen im Bereich des Weichteilgewebes (Adipogenese der viszeralen mesenchymalen Vorläuferzellen) und den damit verbundenen beschriebenen Folgeerkrankungen. Eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung der Zellen des Fettgewebes (Adipozytendifferenzierung) spielen die microRNAs, so seine Hypothese. Ziel der Untersuchung ist hierbei die Beschreibung eines potenziellen Signalweges, der die negativen Folgeerscheinungen des Altershypogonadismus kausal beein usst. *Red.* ◄

Forschungsstipendium zur Männergesundheit 2010.
V.l.n.r.: Prof. Dr. Stefan Schlatt (DGA), Preisträger Dr. Thomas Greither, Dr. Monika Hermanns (Bayer Vital).

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Substanzielle Ergebnisse der Abiraterone-Studie machen Hoffnung

In einer klinischen Studie, die auf dem letzten ESMO-Kongress in Mailand präsentiert wurde, verlängerte Abiraterone das Überleben von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. „Eine Lebensverlängerung von fast vier Monaten ist bei einem derart ausgeprägten Tumorleiden deutlich und substanziell. Die Studie beweist die Wirksamkeit und macht Hoffnung für die weitere Entwicklung“, sagte Prof. Michael Stöckle, der 2. Vize-Präsident der DGU. Der Hersteller des neuen Medikaments kündigte an, Abiraterone Patienten noch vor der Zulassung zur Verfügung zu stellen, die die Eingangsbedingungen der Studie erfüllten.

An der Phase-III-Studie waren rund 1 200 Patienten in 13 Ländern beteiligt, bei denen trotz antihormoneller Therapien und Docetaxel-Chemotherapie die Tumorzellen wieder wuchsen. Zwei Drittel der Studienteilnehmer erhielten Abiraterone kombiniert mit Prednison, ein Drittel Placebo plus Prednison. Die Patienten in der Abiraterone-Gruppe lebten 14,8 Monate, in der Placebo-Gruppe 10,9 Monate. Auch ein längeres progressionsfreies Überleben bei Abiraterone gegenüber Placebo sowie eine deutlich höhere Ansprechquote bei der Senkung des PSA wurden als weitere erste Ergebnisse auf dem Jahreskongress der ESMO in Mailand hervorgehoben. Die Verträglichkeit des oralen Präparats wird auch für ältere Patienten als gut eingestuft. In der Studie wurden keine signifikant unterschiedlichen Toxizitäten zwischen Abiraterone und Placebo beobachtet.

Bei den Studienteilnehmern waren die Prostatakarzinome kastrationsresistent und bildeten neue Metastasen. Denn trotz antihormoneller Therapien bleiben die Prostatakarzinome Androgen-sensistiv. Selbst geringste Androgenmengen, die in der Nebennierenrinde oder den Tumorzellen selbst gebildet werden, können so ein Tumorwachstum auslösen.

Der Wirkstoff Abiraterone ist ein irreversibler Inhibitor des Enzyms Cytochrom P-17, das in der intrazellulären Produktion des Androgens Testosteron zentrale Bedeutung hat. Abiraterone blockiert die Androgensynthese im gesamten Körper und könnte die bisherigen Therapiekonzepte beim CRPC entscheidend verändern und erweitern. Bei entsprechender Weiterentwicklung und ohne Entstehung von Resistenzen sei angesichts der Effektivität und guten Verträglichkeit sogar eine Verdrängung zytostatischer Therapien denkbar. Dies umso eher, sofern eine zweite laufende Phase-III-Studie zu Abiraterone die bisherigen Ergebnisse bestätige. An dieser im April 2009 gestarteten zweiten Studie nehmen CRPC-Patienten ohne chemotherapeutische Vorbehandlung teil.

Abiraterone wurde in den USA von der Firma Cougar Biotechnology entwickelt, die 2009 von Johnson & Johnson übernommen wurde. Mit einer Zulassung des Medikaments wird ab Mitte 2011 gerechnet. ◄

Quelle: DGU

Impressum

androlologen.info
8. Jahrgang 2010
www.androlologen.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. Ingo Drehmer
Dr. Renate Leinmüller (Le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

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

Layout/Satz:
Tobias Schindler

Wissenschaftlicher Beirat:
Dr. med. A. Bannowsky
Prof. Dr. med. H.M. Behre
Prof. Dr. med. A. Heufelder
Prof. Dr. med. T. Klotz
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
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 01.01.2010

Druckauflage: 4 500
(IVW-geprüft 2. Quartal 2010)

Druck:
Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:
6 x im Jahr

Abonnement:
Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,-- (inkl. Porto und Versand),
Einzelheft: Euro 15,--
für Studenten Euro 45,--
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per email: abo@androlologen.info

Hinweis
Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

Anzeige