

In dieser Ausgabe:

Urologie/Andrologie

Inzidenz- und Progressionsraten von LUTS

LUTS und Lifestyle-Faktoren

Blasenschmerzsyndrom oder Interstitielle Cystitis?

Niedriger Testosteronspiegel und Diabetes mellitus

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom:
Mit Tamoxifen weniger Therapieabbrüche

Nierenkrebsimpfstoff
IMA901 in klinischen Studien erfolgreich

Mit Recht an Ihrer Seite
Sind Leitlinien verbindlich? Ja und nein!



Anzeige

Inhalt

UROLOGIE / ANDROLOGIE

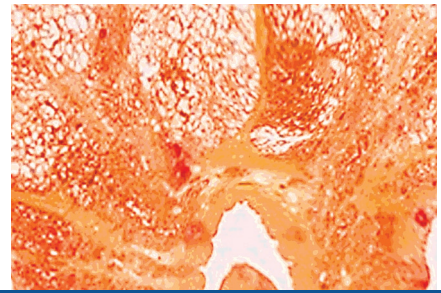
- 80_Prospektive Inzidenz- und Progressionsraten von LUTS
- 80_LUTS und Lifestyle-Faktoren
- 81_Bewertung von Nykturie: IPSS versus Miktionsprotokolle
- 82_Aktivierung der Androgenrezeptoren in BPH-Zellen wirkt entzündungshemmend
- 84_Autonome Reaktion unter Hydrodistension der Harnblase bei Patienten mit Blasenschmerzsyndrom
- 85_Prognostischer Wert von ED für kardiovaskuläre Krankheit bei Diabetikern und jüngeren Männern
- 86_Metaanalyse: Testosteronausgleich bei Herzinsuffizienz
- 87_Penile Atherosklerose Bindeglied zwischen ED und KHK-Risiko?
- 88_Niedriger Testosteronspiegel und Diabetes mellitus
- 89_Testosteronsubstitution bei Diabetes mellitus und niedrigem Testosteronspiegel
- 90_Testosteronmangel als Wegbereiter für Typ-2-Diabetes?
- 91_Verbindung von Sexualsteroidhormonen und Hämatokrit
- 91_Beziehung zwischen mittlerem Thrombozytenvolumen und Varikozele

Uro-Onkologie / Meldungen

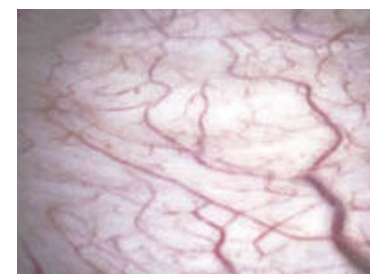
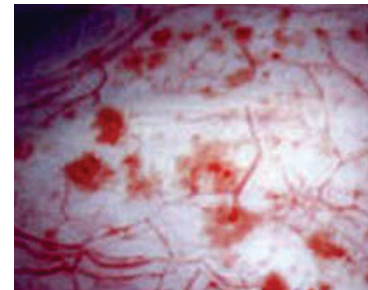
- 92_Prostatakarzinom: Mit Tamoxifen weniger Therapieabbrüche
- 92_Nierenkrebsimpfstoff IMA901 in klinischen Studien erfolgreich
- 93_Epigenetische Ursachen von Prostatakrebs
- 94_Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms
- 95_Meningeosis neoplastica: Beteiligung der Hirnhäute im Rahmen eines Malignoms
- 95_Metastasiertes kolorektales Karzinom: Neue Entwicklungen in der Erst- und Zweitlinientherapie
- 96_Mit Recht an Ihrer Seite
Sind Leitlinien verbindlich? Ja und nein!
Alles was Ärzte für eine wirksame Prophylaxe juristisch wissen müssen

Pharmainformationen

- 98_Prostatakrebspatienten brauchen Knochenschutz
- 99_Deutsche Krebshilfe fördert Studie zur Therapie beim Blasenkrebs
- 99_Beliebtester Arzneimittelhersteller 2012: Goldene Tablette® für Astellas Pharma
- 99_Impressum



82_Dihydrotestosteron wirkt in prostatichen Stromazellen entzündungshemmend



84_Blasenschmerzsyndrom oder Interstitielle Cystitis?



Titelbild: Prostatakrebszellen (Falschfarbendarstellung).

Prospektive Inzidenz- und Progressionsraten von LUTS

Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) – bei Männern oft die Folge benigner Prostatahyperplasie (BPH) – sind vielfach mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Zudem führt die Behandlung von LUTS mittels langfristiger Verschreibung von Medikamenten und letztendlich eines operativen Eingriffs aufgrund der hohen Prävalenz der Krankheit zu erheblicher Kostenbelastung des Gesundheitswesens. Diese zu begrenzen sowie die medizinischen Betreuungsmöglichkeiten zu verbessern und auszuweiten soll eine Strategie beitragen, die Entstehung benigner Prostatkrankheiten wie LUTS durch Interventionen im Bereich des Lebensstils und der Verhaltensweisen zu verhindern oder hinauszuzögern. Zur Unterstützung bei der Prüfung solcher Maßnahmen wurden Inzidenz und Progression von LUTS bei einem großen Kollektiv von Männern mit und ohne BPH zeitabhängig über 16 Jahre ermittelt.

Bisherige Studien zur Prävalenz von LUTS haben sich vorwiegend darauf beschränkt, den Anteil symptomatischer Männer zu einem bestimmten Zeitpunkt zu ermitteln, oder prospektive Studien untersuchten Progressionsraten zumeist für extreme Krankheitsergebnisse.

Die aktuellen Analysen wurden mit Daten von Teilnehmern der Health Professionals Follow-Up Study durchgeführt. Alle Männer wurden in Abständen in einer verschickten Umfrage gebeten mitzuteilen, ob sie sich einer operativen oder medikamentösen Behandlung von LUTS unterzogen haben und zugleich den International Prostate Symptom Score (IPSS) auszufüllen.

Für die Ermittlung der LUTS-Inzidenz und der LUTS-Progression wurden jeweils andere Teilnehmer herangezogen.

LUTS-Inzidenz: Bei Beginn der Studie waren die Männer (n=25 879) im Mittel 57 Jahre alt und hatten einen IPSS von 2,4. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 12,7 Jahre. Die Inzidenzrate nahm mit dem Alter deutlich zu: Bei einem Anstieg des IPSS von weniger als 8 auf 15 bzw. darüber, bei Erfordernis eines operativen Eingriffs oder Übergang zur Medikamenteneinnahme nahm die LUTS-Inzidenzrate von 6,3/1 000 Personenjahre bei der Altersgruppe der 40- bis 54-jährigen Männer auf 39,3/1 000 Personenjahre in der Altersgruppe 75+ zu. Gesonderte Analysen bei Ausschluss der Diabetiker oder der Diuretika-Anwender ergaben nur geringfügig geringere Inzidenzraten.

LUTS-Progression: Bei Eintritt in die Untersuchung waren die Männer (n=9 628)

Sowohl die Inzidenzrate als auch die Progressionsrate von LUTS nahm mit dem Alter deutlich zu, wobei die Progressionsrate steiler als die Inzidenzrate anstieg.

Die ermittelten Daten veranschaulichen das hohe Risiko von Männern mit zunehmendem Alter von LUTS betroffen zu sein. Sie sollen dazu beitragen, das Bestreben zu stärken, die Wirksamkeit von Präventivmaßnahmen zu prüfen. Es gilt die Entwicklung bzw. Progression von LUTS zu vermeiden, bevor pharmakologische oder operative Behandlungen erforderlich werden.

im Mittel 63 Jahre alt und hatten einen IPSS von 9,9. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug sechs Jahre. Progressionsraten nahmen mit dem Alter steiler zu als Inzidenzraten. Nach Alter standardisierte Progressionsraten (pro 1 000 Männerjahre) erreichten 24,9 für Operation, 16,2 für Medikamenteneinnahme, 63 für den Anstieg des IPSS auf bis zu 14 und 44,9 für den IPSS-Anstieg auf 20 oder darüber.

Red. ◀

Platz EA, Joshu CE, Mondul AM, et al. 2012. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. J Urol 188:496-501.

LUTS und Lifestyle-Faktoren

Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) sind bei Männern und Frauen weit verbreitet. Betroffene verbinden sie oft mit erheblich beeinträchtigter Lebensqualität. Bislang gibt es keine prospektiven, bevölkerungsbasierten Studiendaten von Männern und Frauen verschiedener Altersgruppen zum Einfluss von Lifestyle-Faktoren auf die Entstehung von LUTS. In einer longitudinalen Studie wurde aktuell das Neuauftreten von LUTS in Abhängigkeit von körperlicher Aktivität, Raucherstatus und Alkoholkonsum bei beiden Geschlechtern untersucht.

Epidemiologische Daten lassen bei beiden Geschlechtern darauf schließen, dass Faktoren der Lebensführung in der Ätiologie von LUTS

eine Rolle spielen. Bei Männern wurden Verhaltensweisen, durch die Stoffwechselfunktionen und entzündliche Prozesse negativ beeinflusst werden können, mit

Bei geringer körperlicher Aktivität wie auch bei Raucherinnen ist das Risiko für die Entwicklung von LUTS deutlich erhöht.

Der Befund sollte Bemühungen bestärken, Lifestyle-Aspekte verstärkt in die Therapiekonzepte bei einer Reihe von Krankheiten einzubeziehen.

LUTS in Verbindung gebracht. So ließen Querschnittsstudien erkennen, dass bei reichlich körperlicher Aktivität seltener LUTS und benigne Prostatahyperplasie (BPH) auftreten.

Die Daten der aktuellen Studie entstammten der Boston Area Community Health (BACH)-Umfrage, einer longitudinalen Beobachtungsstudie, für die in der Bevölkerung im Raum Boston, Massachusetts, eine repräsentative Stichprobe mit 2 301 Männern und 3 201 Frauen jeweils im Alter von 30 bis 79 Jahren rekrutiert und nachverfolgt worden ist.

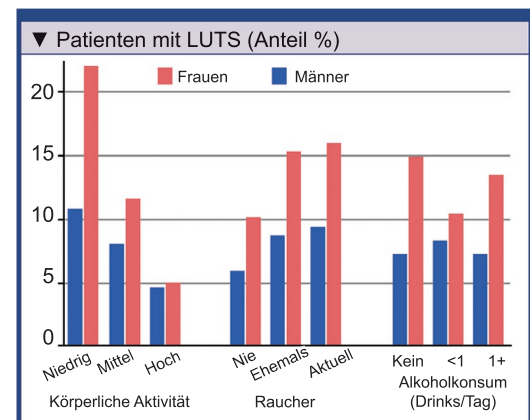
Die Analyse wurde mit Daten von Männern und Frauen durchgeführt, die bei Aufnahme in die Studie keine LUTS hatten. Beim Follow-up nach ca. fünf Jahren betrug der Anteil der Teilnehmer mit LUTS bei den Männern 7,7 % und bei den Frauen 12,7 %. Bei beiden Geschlechtern trat am

häufigsten Nykturie auf. Von den Blasenentleerungsstörungen waren Männer zu meist von schwachem Harnstrahl (6,1 %) und Frauen von dem Gefühl unvollständiger Blasenentleerung (5,9 %) betroffen. Frauen mit hoher körperlicher Aktivität litten gegenüber Frauen mit geringer körperlicher Aktivität 68 % seltener an LUTS. Bei Männern bestand ein ähnlicher Zusammenhang, der allerdings nach Korrekturen für medizinische oder soziodemographische Merkmale keine statistische Relevanz mehr aufwies (Abb.).

Rauchen stand nur bei Frauen im Zusammenhang mit LUTS – insbesondere mit Speichersymptomen. Alkoholkonsum war nicht schlüssig mit LUTS assoziiert.

Red. ◀

Maserejian NN, Kupelian V, Miyasato G, et al. 2012. Are physical activity, smoking and alcohol



Entwicklung moderater bis schwerer LUTS gesondert nach den bei der Rekrutierung ermittelten Verhaltensweisen (Maserejian NN, et al. 2012).

consumption associated with lower urinary tract symptoms in men or women? Results from a population based observational study J Urol 188: 490-495.

Bewertung von Nykturie: IPSS versus Miktionsprotokolle

Ein Großteil der Patienten mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) leidet an Nykturie, dem vielfach als unangenehmst empfundenen Symptom. Das am meisten verwendete Punktesystem zur Bewertung der Schwere von LUTS ist gegenwärtig der International Prostate Symptom Score (IPSS). Doch über IPSS als die am besten geeignete Methode, um Daten über Nykturie einzuholen, wurden verschiedentlich Zweifel geäußert. Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit sich die Einschätzung von Nykturie anhand des IPSS von der mit Miktionsprotokollen unterscheidet.

Einige Arbeitsgruppen registrierten erhebliche Differenzen bei der nach Fragebogen ermittelten Nykturie und der Nykturie-Werte die sich anhand von Miktionsprotokollen errechnen lassen.

An den urologischen Ambulanzen zweier holländischer Kliniken wurden 398 Patienten gebeten, ein 7-Tage-Miktionsprotokoll (Häufigkeit-Volumen-Tabelle), sowie einen Blasen-Symptom-Verdruss Score und den IPSS auszufüllen. Auswertbar waren letztendlich die Angaben von 301 Patienten (186 Männer) im mittleren Alter von 56 Jahren.

Bei 10,6 % der Patienten trat im Studienzeitraum keine Nykturie auf. Von den Patienten mit Nykturie musste etwa

ein Drittel pro Nacht zweimal oder öfter die Toilette aufsuchen.

Beim Vergleich von IPSS mit dem Miktionsprotokoll ergab sich nur in 43 % der Fälle eine Übereinstimmung. Die Hälfte der Patienten gab beim IPSS eine höhere Anzahl von Nykturie-Episoden pro Nacht (Frage 7 des IPSS, in der die durchschnittliche Häufigkeit von Nykturie-Episoden pro Nacht im letzten Monat einzuschätzen ist) an, als aus dem Miktionsprotokoll errechnet wurde. Der mittlere IPSS von Frage 7 war 2,7 und die aus dem Miktionsprotokoll errechnete Frequenz war 2,2 ($p < 0,001$). Allerdings schwankte der Unterschied in weiten Grenzen von -3 bis 5. Die IPSS-Werte bei Männern und Frauen (13,8 bzw. 13,0) sowie der IPSS bei

Der Nykturie Score des International Prostate Symptom Score überbewertet bei den meisten Patienten die aus einem 7-Tage-Miktionsprotokoll ermittelte Nykturie.

Bei der zu hohen Einschätzung von Nykturie anhand des IPSS scheinen die Patienten den Grad ihres Leidensdrucks mit einzubeziehen. Zur Analyse von Nykturie sind Miktionsprotokolle daher obligatorisch. Sie sollten aber eher zur Ergänzung als zur Verifizierung des IPSS verwendet werden.

jüngeren (<60 Jahre) und älteren Patienten (13,2 bzw. 13,9) stimmten weitgehend überein. Der kleine Unterschied resultierte im Wesentlichen auf Frage 7 des IPSS. Die Antworten auf diese Frage unterschieden sich bei Männern und Frauen (2,4 versus 1,9, $p = 0,009$) wie auch bei jüngeren und älteren Männern (1,8 versus 2,7, $p = 0,001$).

Red. ◀

van Haarst EP, Bosch JLHR, Heldeweg EA, 2012. The international prostate symptom score overestimates nocturia assessed by frequency-volume-charts. J Urol 188:211-215.

Aktivierung der Androgenrezeptoren in BPH-Zellen wirkt entzündungshemmend

Bei der Progression benigner Prostatahyperplasie (BPH) spielen chronische Entzündung und gestörte Immunregulation eine wichtige Rolle. In diesem Zusammenhang wurde untersucht, ob bei Männern eine Verbindung von Hypogonadismus zur Schwere der Entzündung bei BPH besteht, und welchen Effekt der selektive Androgenrezeptor (AR)-Agonist Dihydrotestosteron (DHT) auf Stromazellen der Prostata ausübt, die von BPH-Patienten nach Prostataresektion in Kultur gehalten wurden.

Die Infiltration der Prostata mit chronisch aktivierten CD4⁺-T-Lymphozyten und die Sekretion in inflammatorischer Zytokine gelten als bestimmender Faktor in der BPH-Pathogenese. Im Tierversuch führt ein durch Ernährung mit viel Fett hervorgerufener Hypogonadismus zu histologischen Veränderungen in der Prostata, die durch Entzündungsreaktionen in Verbindung mit gestörten Stromalstrukturen und Hypoxie gekennzeichnet sind. Dieser Zustand wird durch Testosteronausgleich vollständig normalisiert (Vignozzi L, et al. 2012b).

Prostatektomierte Gewebeproben von 42 Männern, die sich nach Ausschluss von Prostatakrebs einer transurethralen Prostataresektion (TURP) unterzogen hatten, wurden von zwei verblindeten Pathologen auf das Vorliegen eines entzündlichen Filtrats gemäß dem Klassifikationssystem der chronischen Prostatitis (CP-CPPS) untersucht. Die

Ergebnisse wurden mit dem Testosteronspiegel der jeweiligen Patienten korreliert. In Primärkulturen von prostaticen Glattmuskulzellen der resektierten Gewebeproben wurde der anti-inflammatorische Effekt von DHT hinsichtlich der Sekretion von Entzündungs-/Wachstumsfaktoren als Reaktion auf die Auslösung entzündlicher Stimuli mit Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF α), Lipopolysaccharid (LPS) oder CD4⁺-T-Lymphozyten analysiert.

Die histopathologische Untersuchung ergab in allen Fällen eine Prostataentzündung. Der inflammatorische Score war bei Männern mit schwerem Hypogonadismus (Testosteronspiegel <8 nMol/l [2,3 ng/ml]) deutlich höher als bei einem Testosteronspiegel >8 nMol/l.

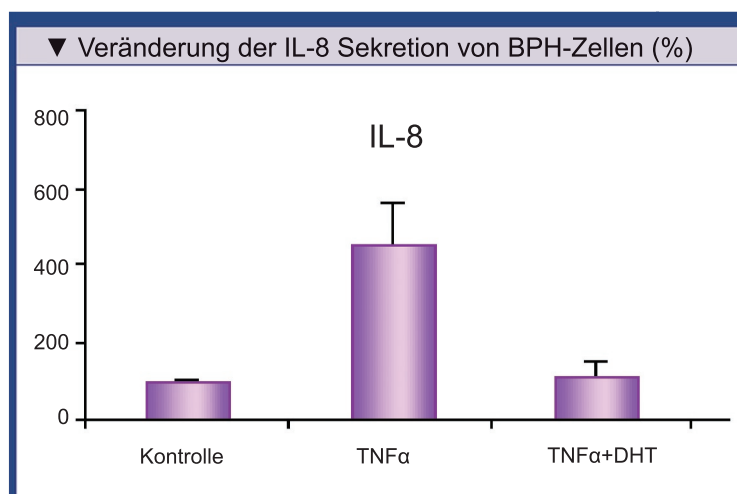
In BPH-Zellkulturen wurde durch Zugabe des in der Prostata wirksamsten Antigens, DHT (30 nMol; 24 Std), die durch Zugabe von TNF α bewirkte Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine/Chemokine

Dihydrotestosteron hat in prostaticen Stromazellen eine immunregulatorische Funktion, indem es deren Fähigkeit hemmt, Autoimmun- und entzündliche Reaktionen auszulösen.

Insofern sollte DHT für Prostatazellen eher als Freund denn als Feind aufgefasst werden, zumal beobachtet wird, dass die Prostata bei hypogonadalen Männern stärker entzündet ist als die bei eugonadalen Männern. Die Autoren empfehlen daher, in Interventionsstudien den anti-inflammatorischen Effekt einer Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Patienten mit BPH zu prüfen.

[Interleukin (IL)-8 (Abb.), IL-6, IL-9, IL-12p75, Interferon gamma-induziertes Protein 10 kD (IP-10), Monozyten-Chemoattraktionsprotein-1 (MCP-1), basischer Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF)] gehemmt. Zugleich wurde die Aktivierung des nukleären Faktors Kappa-B (nF- κ B)p65 inhibiert. Ferner hemmt das Androgen die durch LPS induzierte Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine/Chemokine.

Da BPH-Zellen als Antigen-präsentierende Zellen fungieren, wurde geprüft, ob in Ko-Kulturen mit CD4⁺-Zellen die Zytokinproduktion der T-Lymphozyten beeinflusst wird. In den Kulturmedien stieg die Konzentration verschiedener pro-inflammatorischer Mediatoren [IL-1 β , IL-15, TNF α , Eotaxin, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF), MCP-1] deutlich an. Diese Beeinflussung von CD4⁺-Zellen durch BPH-Zellen wurde durch Zugabe von DHT inhibiert. Desgleichen hemmten DHT vorinkubierte CD4⁺-Zellen die Proliferation der CD4⁺-Zellen. Red. ◀



Sekretion von Interleukin (IL)-8 in Primärkultur von BPH-Zellen nach Stimulierung mit Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF α) und bei Zugabe von Dihydrotestosteron (DHT) (nach Vignozzi L, et al. 2012).

Vignozzi L, Cellai I, Santi R, et al. 2012a. Anti-inflammatory effect of androgen receptor activation in human BPH cells. J Endocrinol 214:31-43.

Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, et al. 2012b. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. J Endocrinol 212:71-84.

Anzeige

Autonome Reaktion unter Hydrodistension der Harnblase bei Patienten mit Blasen-schmerzsyndrom

Bei Patienten mit Blasen-schmerzsyndrom wird häufig mit diagnostischer und therapeutischer Absicht eine Hydrodistension der Harnblase vorgenommen. Unter der Prozedur wurde bei einigen Patienten ein ausgeprägter Anstieg des Blutdrucks und der Pulsrate beobachtet. Diesbezüglich sollte ermittelt werden, ob autonome Reaktionen während der Hydrodistension der Harnblase nur bei Patienten mit einem Blasen-schmerzsyndrom auftreten, das endoskopisch typische Merkmale von interstitieller Zystitis mit und ohne Glomerulationen und/oder Hunner-Ulkus aufweist, oder ob das auch bei Patienten ohne endoskopische Befunde der Fall ist.

Der Bezeichnung Blasen-schmerzsyndrom hat heute den älteren Begriff interstitielle Zystitis weitgehend verdrängt. Da es keine anerkannten Definitionen gibt, durch die sich Interstitielle Cystitis histologisch vom Blasen-schmerzsyndrom unterscheiden ließe, werden beide Namen synonym verwendet.

In einer aktuellen Studie wurden 50 aufeinander folgende Patienten, die die Kriterien der International Society for Study of BPS (bladder pain syndrome) erfüllten, in die Studie aufgenommen. Die Hydrodistension der Harnblase wurde unter Vollnarkose vorgenommen. Herzfrequenz wie auch systolischer und diastolischer Blutdruck wurden nach Einleitung der Narkose und am Ende der Füllungsphase bestimmt. Die Patienten wurden in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne typische endoskopische Befunde aufgeteilt.

Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede be-

züglich demographischer Daten, Symptomen, Schmerzintensität, Komorbidität, vorausgegangener Operationen, urodynamischer Variablen, anästhetischer Blasenkapazität und histologischer Befunde. Die hämodynamischen Reaktionen auf die Hydrodistension der Harnblase unterschieden sich zwischen den Patienten mit und ohne endoskopische Befunde signifikant. Bei letzteren Patienten wurden verminderte Werte bei der Herzfrequenz sowie dem systolischen und diastolischen Blutdruck registriert, wohingegen diese Parameter bei Patienten mit endoskopischen Befunden unter der Hydrodistension signifikant anstiegen (12 ± 11 Herzschläge pro Minute, 25 ± 19 bzw. 21 ± 12 mmHg). Bei Patienten ohne endoskopischen Befund wurde nur eine geringfügige Abnahme bei den hämodynamischen Parametern festgestellt. **Red.** ◀

Stav K, Lang E, Fanus Z, Leibovici D, 2012. Autonomic response during bladder hydrodistension in patients with bladder pain syndrome. J Urol 188:117-121.

Bei Patienten mit Blasen-schmerzsyndrom und endoskopischen Merkmalen Interstitieller Cystitis kommt es unter Hydrodistension der Harnblase zu beschleunigtem Puls und Blutdruckanstieg.

Der Unterschied zu Patienten ohne endoskopische Merkmale in Verbindung mit Interstitieller Cystitis bei Pulsrate und Blutdruckabfall spricht für eine Rolle des autonomen Nervensystems bei der Ausbildung von Blasenläsionen oder möglicherweise auch in der Pathogenese der Krankheit. Auch der Abfall hämodynamischer Parameter bei Patienten ohne endoskopische Befunde lässt auf die Erzeugung parasymphathischer Reaktionen auf die Blasendistension schließen. Bei Patienten mit endoskopischen Befunden ist diese Reaktion dann abgeschwächt, und es wird eine sympathische Reaktion hervorgerufen.

Es wird weiterhin spekuliert, dass es sich um zwei unterschiedliche Krankheiten handeln könnte, die verschiedene Pathophysiologien aufweisen. Möglicherweise handelt es sich aber um eine Krankheit, die in verschiedenen Zeitfenstern untersucht wird.

Interstitielle Cystitis (IC) – unheilbar und oft unerkannt

Vorstellung neuer Therapieansätze und aktueller Ergebnisse auf dem DGU-Kongress

Die wissenschaftliche Diskussion um die Terminologie, welche die IC auf europäischer Ebene zuletzt als Blasen-schmerzsyndrom einordnete, kritisiert Dr. Thilo Schwalenberg (Leipzig). „Der Begriff Schmerzsyndrom führt weg von der Entstehung einer Erkrankung mit Verletzungen und Umbauvorgängen im Urothel, die es gezielt zu therapieren gilt. Mit dieser Terminologie werden nicht nur Wege zu einer kausalen Therapie erschwert, wir versäumen es auch als Urologen, die frühen Formen der

IC zu diagnostizieren. Nicht die Schmerzbehandlung steht am Anfang, sondern die differenzierte Untersuchung des erkrankten Gewebes der Blase.“ Infolge der neuen Nomenklatur werden teure GAG-Instillate zur Blasen-spülung kaum noch von den Kostenträgern erstattet.

Auf der Suche nach einer ursachenbezogenen Therapie untersucht Dr. Schwalenberg aktuell die Rolle des Schwangerschaftshormons hCG, da beobachtet wurde, dass sich die Symptomatik einer IC bei Schwangeren

bessert: „Wir konnten geschlechtsunabhängig signifikant erhöhtes hCG bei IC-Patienten nachweisen, was auf einen Schutz- oder Reparaturmechanismus hinweist und eine neue therapeutische Perspektive eröffnet.“

Ergebnisse wird der Leipziger Urologe auf dem 64. DGU-Kongress in Leipzig vorstellen, darunter ein klinisch anwendbares diagnostisches Tool, das die Frühdiagnostik der IC und Differentialdiagnostik zur überaktiven Blase unterstützen soll. ◀

Quelle: DGU

Anzeige

Prognostischer Wert von ED für kardiovaskuläre Krankheit bei Diabetikern und jüngeren Männern

Die Tatsache, dass erektile Dysfunktion (ED) häufig zusammen mit Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus vorliegt, untermauert die Hypothese einer vaskulogenen Ätiologie der ED. In einer Reihe von Untersuchungen wurde ED als unabhängiger Prognosefaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen, der eine ähnliche oder größere Aussagekraft für kardiovaskuläre Ereignisse besitzt als herkömmliche Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie und familiäres Vorkommen von Myokardinfarkten. Für die aktuelle Veröffentlichung wurden Daten gesichtet, die die Rolle von ED als Vorbote kardiovaskulärer Erkrankungen bei Männern unter 60 Jahren und bei Diabetikern bestätigen.

ED geht kardiovaskulären Krankheiten voraus

In der Placebo-Gruppe des Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) mit 9 457 Männern älter als 55 Jahre stand ED (definiert als erstmaliges Berichten von ED jeglichen Schweregrades) mit einem 27 % erhöhten Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang. Damit lag der prädiktive Wert von ED ähnlich hoch wie der des Alters (31 %) und der des familiären Auftretens von Myokardinfarkt (36 %). Er war jedoch höher als der von einem um 5 Stufen höheren Body Mass Index von 14 %. Durch Hinzunahme von ED zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos mittels Framingham Risk Score wurde dessen Fähigkeit zur Voraussage von Myokardinfarkt und koronarem Tod innerhalb von zehn

Jahren bei Teilnehmern der Massachusetts Male Aging Study allerdings nur mäßig erhöht. Andererseits erwies sich ED in bevölkerungsbasierten Studien als ein von den Framingham Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen.

ED starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Männern jüngeren und mittleren Alters

Verschiedene epidemiologische Studien lassen erkennen, dass ED bei jüngeren Männern einen herausragenden prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse hat. In der Olmsted County Studie of Urinary Symptoms and Health Status Among Men mit 1 402 Teilnehmern, die über zehn Jahre in Zweijahres-Abständen auf ED gescreent wurden, betrug die Inzidenzdichte kardiovaskulärer Krankheit pro 1 000 Personenjahre in der Gruppe der 40 bis 49-jährigen Männer ohne ED nur 0,94, gegenüber 48,5 bei den Männern dieser Altersgruppe mit ED (**Abb.**). Dagegen hatte ED bei älteren Männern von 70 oder mehr Jahren einen deutlich geringeren prädiktiven Wert für koronare Herzkrankheiten (KHK). In einer Fallkontrollstudie mit 242 Männern im mittleren Alter von 58 Jahren, die zur Koronarangiographie überwiesen worden waren, ergab sich nur bei Männern unter 60 Jahren ein signifikanter Zusammenhang zwischen KHK und ED. In diesem Teilnehmerkreis bestand eine ED in 68,8 % der Fälle in Verbindung mit einer KHK gegen 46,7 % bei Männern ohne Verbindung mit einer KHK (Ried-

Bei Männern jungen und mittleren Alters ist ED ein besonders starker Prädiktor von kardiovaskulären Krankheiten.

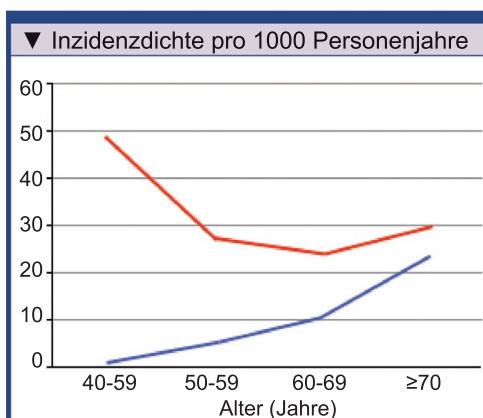
Daher kann die Diagnose von ED ein wichtiger erster Schritt sein, das Risiko für diese Krankheiten zu entdecken und zu reduzieren. Darüber hinaus zeichnet sich ED in Verbindung mit Diabetes mellitus als Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen ab.

ner CE, et al. 2011). Die Ergebnisse bestätigen die Auffassung, ED als frühzeitige Manifestation einer allgemeinen Gefäßkrankheit zu betrachten. Insbesondere bei unter 60-jährigen Männern mit diagnostizierter ED sollte sich ein Screening auf KHK anschließen.

ED, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Krankheit

Männer mit Diabetes mellitus sind häufig von ED betroffen. Insbesondere bei Diabetikern mit einem hohen Spiegel an glykosyliertem Hämoglobin und/oder bei geringer körperlicher Aktivität ist ED weit verbreitet. In einer prospektiven Studie zu ED als Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 und stummer KHK erlitten 49 von 291 Teilnehmern während eines Follow-up von 47 Monaten ein schweres kardiales Ereignis. Unter den Betroffenen hatten 61,2 % eine ED, während es bei den nicht betroffenen Männern 36,4 % waren. In einer Kohorte von 2 306 Diabetikern ohne Nachweis einer kardiovaskulären Krankheit war die Inzidenz koronarer Ereignisse bei 616 Männern (19,7 %) mit ED zu Beginn der Untersuchung im Verlauf der Nachbeobachtung von vier Jahren deutlich höher als bei den Männern ohne ED (9,5 %). **Red. ◀**

Miner M, Seftel AD, Nehra A, et al. 2012. Prognostic utility of erectile dysfunction for cardiovascular disease in younger men and those with diabetes. Am Heart J 164:21-28.



Inzidenzdichte koronarer arterieller Krankheiten bei Patienten mit und ohne ED (nach Inman et al. 2009. Mayo Clin Prog 84:108-113).

Metaanalyse: Testosteronausgleich bei Herzinsuffizienz

Trotz aller Fortschritte in der pharmakologischen Behandlung bei Herzinsuffizienz belaufen sich Morbidität und Mortalität binnen Jahresfrist auf bis zu 30%. Die hohe Ereignisrate in Verbindung mit anhaltenden Symptomen wie Fatigue, kardiale Kachexie und Umstellung auf eine katabole Stoffwechsellaage bedingt eine intensive Suche nach neuen Therapien, durch die die Symptome der Herzinsuffizienz gebessert werden können. Ein niedriger Testosteronspiegel gilt als unabhängiger Prädiktor für verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und ein schlechtes Krankheitsergebnis bei Herzinsuffizienz. Diesbezüglich wurde anhand einer Metaanalyse ermittelt, ob Testosteronausgleich geeignet sein könnte, bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz die körperliche Leistungsfähigkeit zu steigern.

Die Suche in verschiedenen Registern nach randomisierten, kontrollierten Studien, in denen die Wirkung von Testosteronausgleich auf das Bewegungsvermögen bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht worden ist, ergab vier Treffer. Insgesamt waren 198 Patienten (166 Männer) im mittleren Alter von 67 Jahren bis zu 52 Wochen mit Testosteron therapiert und nachbeobachtet worden.

Im Vergleich zu Placebo wurde mit Testosteronsubstitution eine signifikante Stei-

gerung des Fortbewegungsvermögens erreicht. Die Zunahme gegenüber Placebo betrug beim 6-Minuten-Gehtest (2 Studien) im Mittel 54 m und beim gesteigerten Shuttlewalktest (2 Studien) 46,7 m. Zugleich wurde bei der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Minute ein Unterschied von 2,7 ml/kg registriert. Die Zunahme der Gehdistanzen und der Sauerstoffaufnahme korrelierten mit dem Anstieg der Spiegel an freiem und bioaktivem Testosteron. Unter der Testosterongabe verbesserten sich auch die Werte für Nüchternblutzu-

Bei Herzinsuffizienz zeichnete sich Testosteronsubstitution in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien als eine viel versprechende Therapieoption ab, um die funktionelle Kapazität der Patienten zu verbessern.

Angesichts der augenscheinlich positiven Effekte erfordert die beschränkte Datenlage allerdings weitere, adäquat „bemante“, randomisierte, Placebo-kontrollierte Prüfungen zur Bestätigung der bisherigen Befunde bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

cker, Insulin und Insulinresistenz. Bemerkenswert ist ferner, dass keine kardiovaskulären Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung) in den Behandlungsgruppen auftraten. Ein Fall von plötzlichem Herztod ereignete sich in einer Placebo-Gruppe. *Red. ◀*

Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, et al. 2012. Testosterone supplementation in heart failure a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 5:315-321.

Penile Atherosklerose Bindeglied zwischen ED und KHK-Risiko?

Erektile Dysfunktion (ED) und Atherosklerose, dem Verursacher von koronarer Herzkrankheit (KHK), haben gemeinsame Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämien, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Da die vaskuläre Komponente aktuell als wichtigster Faktor in der Pathogenese von ED gilt, und ED vielfach als repräsentativ für das kardiovaskuläre Risiko angesehen wird, sollte in einer Autopsie-Studie geprüft werden, ob penile Atherosklerose bei einem wesentlichen Anteil älterer Männer vorliegt.

Mehrere prospektive Studien haben ED als unabhängigen prospektiven Risikofaktor für bevorstehende kardiovaskuläre Ereignisse mit einer Zunahme des relativen Risikos um 2,0 über 5 bis 10 Jahre ermittelt.

Bei 31 durchschnittlich im Alter von 68 Jahren verstorbenen Männern wurde am Institut für Pathologie der Universität Wien eine Autopsie durchgeführt. Es wurden Proben der rechten und linken Koronararterie sowie des Ramus curcum exus, der A. iliaca interna sowie der dorsa-

len und der tiefen Penisarterien (bilateral) histologisch untersucht.

Koronarsklerose wurde in 87,1 % und eine Obstruktion der A. iliaca interna in 77,4 % der Proben entdeckt. Dagegen wurde in nur vier Fällen (12,9 %) eine Läsion des arteriellen Systems im Penis vorgefunden. Die tiefen penilen Arterien, die als die hauptsächlichen Blutversorgungsgefäße bei der Erektion gelten, waren nur bei drei der Männer betroffen. Bei einem der vier Männer mit peniler Atherosklerose waren die Koronargefäße und die A. iliaca interna ohne Läsionen.

Im Gegensatz zu vorherrschender generalisierter Atherosklerose war penile Atherosklerose nur selten nachweisbar.

Die Autoren gehen davon aus, dass bei ED, die auf atherosklerotische Gefäßveränderungen zurückgeführt wird, eine Obstruktion eher in den Beckenarterien als in den penilen Gefäßen vorliegt.

Als einziger Risikofaktor im Zusammenhang mit peniler Atherosklerose wurde Diabetes mellitus identifiziert. Die Prävalenz von Diabetes betrug bei Männern mit gesunden penilen Arterien 3,7 % gegenüber 50 % bei Männern mit peniler Atherosklerose. *Red. ◀*

Ponholzer A, Stopfer J, Bayer G, et al. 2012. Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? An autopsy study. *Int J Impot Res* 24:137-140.

Niedriger Testosteronspiegel und Diabetes mellitus

Bei diabetischen Patienten treten auch vermehrt andrologische und/oder urologische Gesundheitsstörungen auf. Hierzu zählen in erster Linie Hypogonadismus, Adipositas, Sexualstörungen, Blasenentleerungsstörungen und Infektion des unteren Harntrakts [1, 2]. Darüber hinaus kommt es bei bis zu 30 % der Patienten mit Glukoseverwertungsstörung zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. Andererseits kann insbesondere Hypogonadismus auch auf das Vorliegen eines bislang nicht diagnostizierten Diabetes hindeuten.

Diabetiker sind auffallend häufig hypogonadal

In einer Reihe bevölkerungsbasierter Studien stand ein niedriger Testosteronspiegel weitestgehend übereinstimmend im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus – vielfach auch in Verbindung mit einem metabolischen Syndrom [3-5]. Darüber hinaus wurde ermittelt, dass zumindest 25 % der Männer mit Diabetes mellitus einen subnormal niedrigen Spiegel an freiem Testosteron bei unangemessen niedrigen Konzentrationen an gonadotropen Hormonen aufweisen [6]. Ein solcher meist idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus steht oft im Zusammenhang mit Adipositas und/oder einem metabolischen Syndrom – auch bei Patienten, die keinen Diabetes mellitus aufweisen. In Kulturen neuronaler Zellen ließ sich durch Insulin die Sekretion von Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH) auslösen, so dass gonadotroper Hypogonadismus als Folge von Insulinresistenz auf der Ebene der GnRH-Neuronen diskutiert wird [7]. Bei weiteren 4 % der Diabetiker lässt sich ein niedriger Testosteronspiegel in Verbindung mit erhöhten Konzentrationen an LH und FSH nachweisen.

Hypogonadismus ist vielfach Wegbereiter für Diabetes mellitus

Männlicher Hypogonadismus ist Wegbereiter einer Reihe kardiometabolischer Krank-

heiten wie Atherosklerose, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypertonie bzw. ein metabolisches Syndrom. Bei einer Metaanalyse mehrerer prospektiver Studien zur Ermittlung einer kausalen Verknüpfung zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und erhöhtem Diabetesrisiko wurde für Männer mit einem hohen Testosteronspiegel gegenüber Männern mit niedrigem Testosteronspiegel ein 42 % geringeres Risiko errechnet, in der Folge einen Diabetes mellitus zu entwickeln [8]. Dieser kausale Zusammenhang wird auch bei Prostatakrebs-Patienten unter einer Androgendeprivationstherapie deutlich. Die Männer leiden an vegetativen Störungen, entwickeln rasch die Symptome eines metabolischen Syndroms und es stellt sich eine diabetogene Stoffwechsellage ein. Folgerichtig sehen die Richtlinien zu Altershypogonadismus bei solchen Patienten ein Diabetes-Screening vor.

Diabetes unabhängig von Adipositas mit niedrigen Testosteronspiegeln assoziiert

Adipositas – insbesondere die Anhäufung viszeraler Fettmasse – gilt vielfach als Vermittler zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und Insulinresistenz, die sich häufig zu einem manifesten Diabetes mellitus weiter entwickelt. So wurde bei Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen hatten, nicht nur ein signifikanter Gewichtsverlust registriert, sondern es erhöhte sich auch der Spiegel an freiem Testosteron im Blut und parallel dazu verbesserte sich die Insulinsensitivität [9]. Andererseits wurde auch berichtet, dass der Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und Insulinresistenz unabhängig von zentraler Adipositas sei [10]. In der großen bevölkerungsbasierten Tromsø-Studie wurde zwischen Diabetes mellitus und niedrigen Testosteronspiegeln ebenfalls eine unabhängige Beziehung nachgewiesen [11]. Das bestätigte sich in der Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): Die Ergebnisse der Untersuchung

ergaben, dass freies und bioverfügbares Testosteron unabhängig von Adipositas mit Diabetes assoziiert sind [12].

Problematisch zu behandelnde erektile Dysfunktion kann auf Diabetes hinweisen

Ergebnisse der Massachusetts Male Aging Study deuten bei Männern mit Diabetes mellitus auf ein bis zu 75 %iges Risiko hin, im Laufe ihres Lebens eine erektile Dysfunktion (ED) zu entwickeln. Bei ED-Patienten mit Diabetes mellitus finden sich sehr häufig niedrige Konzentrationen an Androgenen im Serum. Bei einem Vergleich von Diabetikern mit und ohne ED hatten erstere die deutlich niedrigeren Testosteronspiegel. Dieser Unterschied nivellierte sich allerdings, wenn Patienten mit Hypertonie und Dyslipidämie nicht in die Analyse einbezogen wurden [13]. Das verdeutlicht, wie sehr sich eine Anhäufung von Stoffwechselstörungen zum metabolischen Syndrom auf die Serum-Androgenspiegel auswirkt. Bei diabetischen Patienten mit ED wird häufig ein schlechteres Ansprechen auf Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Hemmer beobachtet. Oft lässt sich die Wirkung der PDE5-Hemmer durch ein Anheben des Testosteronspiegels auf ein höheres Niveau im physiologischen Bereich verbessern. Liegen bei ED-Patienten keine Angaben zur Glukose-Stoffwechsellage vor, empfiehlt es sich, diesen Männern entsprechend der Richtlinien ein Diabetes-Screening anzuempfehlen. jfs ◀

Literatur:

- [1] Goldstraw MA, Kirby MG, Bhardwa J, Kirby RS. 2006. Diabetes and the urologist: a growing problem. BJU Int 99:513-517.
- [2] Brown JS, Wessels H, Chancellor MB, et al. 2005. Urologic complications of diabetes. Diabetes Care 28:177-185.
- [3] Ogbera OA, Sonny C, Olufemi F, Wale A. 2011. Hypogonadism and subnormal total testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus. J Coll Physicians Surg Pak 21:517-521.
- [4] Grossmann M. 2011. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. J Clin Endocrinol Metab 96:2341-2353.
- [5] Ryan GJ, Jobe LJ. 2011. Age-related androgen deficiency and type 2 diabetes. J Pharm Pract 24: 316-322.

[6] Dandona P, Dhindsa S. 2011. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2643-2651.

[7] Dandona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, et al. 2008. Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Mol Med* 8:816-828.

[8] 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.

[9] Botella-Carretero JI, Balsa JA, Gómez-Martin JM, et al. 2012. Circulating free testosterone in obese men after bariatric surgery increases in parallel with insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest*, June 25. [Epub ahead of print].

[10] 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* 161:591-598.

[11] 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.

[12] 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* 30:29-34.

[13] Ghazi S, Zohdy W, Elkhayat Y, Shamloul R. 2012. Serum testosterone levels in diabetic men with and without erectile dysfunction. *Andrologia*, April 4. [Epub ahead of print].

Testosteronsubstitution bei Diabetes mellitus und niedrigem Testosteronspiegel

In verschiedenen Studien wurden unter einer Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern mit und ohne einen Diabetes mellitus Typ 2 die Abnahme von Insulinresistenz des Bauchumfangs, der Cholesterin- und der glykosylierten Hämoglobin (HbA1C)-Konzentrationen sowie ein erniedrigter Nüchtern-Blutzuckerspiegel festgestellt. Andererseits führt der Entzug von Testosteron bei hypogonadalen Männern zu verminderter Insulinsensitivität. Auch Prostatakrebs-Patienten haben unter einer Androgensuppressionstherapie ein deutlich erhöhtes Risiko, Diabetes mellitus zu entwickeln. Ferner weisen epidemiologische Daten für Männer mit niedrigem Testosteronspiegel eine erhöhte Gesamtsterblichkeit und kardiovaskuläre Mortalität aus.

Direkter Beweis: Diabetesrisiko kann vom Testosteronspiegel abhängen

Es ist heute hinreichend bekannt, dass Männer mit Diabetes mellitus vom Typ 2 häufig einen niedrigen Testosteronspiegel aufweisen. Prospektiv erhobene epidemiologische Daten führten zu dem Schluss, dass niedrige Testosteronspiegel das Diabetesrisiko erhöhen könnten. Der direkte Beweis hierfür stand jedoch aus. Dieser gelang jetzt zunächst im Tierversuch mit männlichen Labormäusen, bei denen die Expression des Androgenrezeptors im Fettgewebe ausgeschaltet worden war [1]. Die Tiere erkrankten auch bei normal kalorischer Ernährung bereits frühzeitig an Insulinresistenz. Bei hoch kalorischem Futter beschleunigte sich diese Entwicklung

drastisch. Typisch war zudem eine ausgeprägte viszerale Adipositas. Als biochemisches Ergebnis der Untersuchung ergab sich bei unzureichender Testosteronwirkung eine Erhöhung des Retinol-Bindungsproteins-4 (RBP4) im Fettgewebe. Bedeutsam ist insbesondere, dass die Ausschaltung des Androgenrezeptors im Fettgewebe Insulinresistenz zur Folge hatte, ungeachtet ob die Tiere adipös waren oder nicht.

Verbesserung der glykämischen Kontrolle und Insulinresistenz bei Testosteronausgleich

In verschiedenen Studien wurden bei Diabetikern mit niedrigem Testosteronspiegel bereits nach dreimonatigem Testosteronausgleich Verbesserungen der glykämischen Kontrolle und der Insulinresistenz registriert [2]. Bei Männern mit verringerter Glukosetoleranz erniedrigten sich unter der Testosterongabe die Blutzuckerwerte. Das Proinsulin wie auch das Insulin im Serum nahmen ab, und HbA1C sank bis zum dritten Monat der Behandlung mit Testosteron sowie darüber hinaus weiter bis zum zwölften Monat. Zugleich kam es frühzeitig zur Verringerung des Homeostasis Model Assessment Index of Insulin Resistance (HPOMA-IR).

In der Münchener Praxisstudie wurden Männer mit einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus und einem niedrigen Testosteronspiegel ein Jahr entweder allein mit einer Intervention des Lebensstils oder zusätzlich mit Testosteronsubstitution therapiert. Allein mit verhaltenstherapeu-

tischen Maßnahmen wurden zwar Erfolge hinsichtlich der Abnahme des abdominalen Fettgewebes, der Normalisierung der Blutfette und der Blutzuckerkontrolle erreicht, doch die Zielwerte der International Diabetes Federation bezüglich Bauchumfang, Gesamtcholesterin, High Density Lipoprotein (HDL) und HbA1C wurden verfehlt. Bei den Männern, die zugleich Testosteron erhielten, waren jedoch nach einem Jahr sämtliche Zielwerte erfüllt [3].

Kontrollierte Studiendaten zu Testosteronausgleich bei Diabetikern

In kontrollierten Interventionsstudien mit Testosteron wurden unter anderem auch günstige Effekte auf den Blutzucker, HbA1C, viszerale Adipositas und Insulinresistenz erreicht [4, 5]. Durch Testosteronausgleich wurde in einer Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie bei Männern mit einem Diabetes mellitus die Insulinresistenz deutlich reduziert. Der Spiegel an Gesamtcholesterin sank, und der Abbau abdominalen Fettgewebes führte zur Verringerung des Bauchumfangs [4].

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie wurden Männer mit Diabetes mellitus und/oder einem metabolischen Syndrom sowie einem Spiegel an Gesamttestosteron <11 nMol/l oder einem Spiegel an freiem Testosteron <255 pMol/l mit Testosteron oder Placebo behandelt. Insgesamt 220 Teilnehmer im mittleren Alter von 60 Jahren wurden randomisiert (Testosteron: n=108; Place-

bo: n=112). In der Gesamtkohorte wurden bei 137 Männern (62 %) ein Diabetes mellitus Typ 2 und bei 176 Männern (80 %) ein metabolisches Syndrom diagnostiziert. Die Insulinresistenz verbesserte sich im Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) im Gesamtkollektiv nach sechs Monaten um 15,2 % ($p=0,018$) und nach 12 Monaten um 16,4 % ($p=0,006$). Bei den Diabetikern wurde nach 9 Monaten eine Abnahme des HbA1C um 0,446 % ($p=0,035$) registriert [5].

Testosteron-Substitutionstherapie gilt als nebenwirkungsarm und gut verträglich

Die Substitution hypogonadaler Männer mit Testosteron hat sich in etlichen Studien als gut verträglich und nebenwirkungsarm erwiesen. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse

bei Patienten, die Testosteron oder Placebo erhielten, beobachtet. Zudem sind die Nebenwirkungen weit überwiegend (>97 %) leichter oder moderater Natur. Hinsichtlich der Prostata kann die Testosteronsubstitution anhand veröffentlichter Studienergebnisse heute als sicher gelten.

In Langzeitstudien ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel und dem Prostatakarzinom-Risiko. Der PSA-Spiegel erhöhte sich bei Testosteronsubstitution in der Regel nur innerhalb des altersangepassten Normalwerts. Führende Experten haben in der S3-Leitlinie Prostatakarzinom denn auch eine Stellungnahme zur Testosteronsubstitution bei klinisch schwer symptomatischen Patienten mit nachgewiesenem Testosteronmangel nach kurativer Therapie eines Prostatakarzinoms abgegeben: Da die Substitution mit Testosteron für diese Patienten eine Reduktion von Symptomen und Risiken des Testosteronmangels und auch eine erhebliche Steigerung der

Lebensqualität ermöglichen kann, sollte ihr Einsatz bei diesem Patientenkollektiv nicht kategorisch ausgeschlossen werden. *jfs* ◀

Literatur:

- [1] McInnes KJ, Smith LB, Hunger NI, et al. 2012. Deletion of the androgen receptor in adipose tissue in male mice elevates retinol binding protein 4 and reveals independent effects on visceral fat mass and on glucose homeostasis. *Diabetes* 61:1072-1081.
- [2] Saad F, Aversa A, Isidori AM. 2011. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 165:675-685.
- [3] Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. 2009. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal testosterone. *J Androl* 30:726-733.
- [4] Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. 2006. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154:899-906.
- [5] Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. 2011. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care* 34:828-837.

Testosteronmangel als Wegbereiter für Typ-2-Diabetes?

Testosteronmangel findet sich überproportional häufig bei adipösen älteren Männern mit Typ-2-Diabetes mellitus. Obwohl der Zusammenhang zwischen zumeist viszeraler Fettanreicherung, niedrigen Androgenspiegeln und Störung der Glukose-Homöostase offensichtlich ist, besteht hinsichtlich der Kausalitäten weitgehend Unklarheit. Diesbezüglich sollte die Rolle der transkriptionalen Testosteronaktivität in Adipozyten bei der Entwicklung von Insulinresistenz mithilfe gentechnisch veränderter Mäuse untersucht werden.

Niedrige Testosteronspiegel stehen mit verstärkter Neigung zu Adipositas und daher mit einem erhöhten Risiko, Typ-2-Diabetes zu entwickeln, im Zusammenhang. Ergebnisse der Health in Men Study wiesen bereits auf einen von zentraler Adipositas unabhängigen Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und Insulinresistenz hin (Yeap et al. 2009). Allerdings lässt sich aus epidemiologischen Daten nicht die Richtung einer Kausalität ableiten.

Für die Studie wurden Mäuse mit selektiv in den Adipozyten ausgeschaltetem Androgenrezeptor (AR)-Gen erzeugt.

Mäuse ohne AR im Fettgewebe zeigten häufiger als Mäuse mit AR Anzeichen von Insulinresistenz. Die Entwicklung von Insulinresistenz bei gentechnisch veränderten Tieren war vom Gewicht unabhängig. Erhielten gentechnisch veränderte eine fettangereicherte Nahrung, wurden die gentechnisch veränderten Mäuse fatter als die normalen Tiere und sie entwickelten vollständige Insulinresistenz. Bei gestörtem Androgeneinuss im Fettgewebe war die Konzentration des Adipogens Retinol-Bindungsprotein 4 (RBP4) im Serum deutlich erhöht. Durch Aktivierung der AR ließ sich der RBP4-Anstieg verhindern. *Red.* ◀

Tierexperimentelle Ergebnisse an gentechnisch veränderten Mäusen sprechen für die unabhängige Beteiligung niedriger Testosteronspiegel an der Entwicklung von Typ-2-Diabetes.

Damit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, wie niedrige Testosteronspiegel im Fettgewebe bei der Entwicklung von Typ-2-Diabetes eine Rolle spielen können. Es gilt vorläufig allerdings zu berücksichtigen, dass Ergebnisse aus Tierversuchen nicht unbedingt auf den Menschen übertragbar sind. Andererseits haben solche Befunde viel dazu beigetragen, grundlegende, Spezies-übergreifende Mechanismen aufzuklären.

- McInnes KJ, Smith LB, Hunger NI, et al. 2012. Deletion of the androgen receptor in adipose tissue in male mice elevates retinol binding protein 4 and reveals independent effects on visceral fat mass and glucose homeostasis. *Diabetes* 61:1072-1081.
- 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* 161: 591-598.

Verbindung von Sexualsteroidhormonen und Hämatokrit

Sowohl ein niedriger als auch ein hoher Hämatokrit steht mit erhöhter Morbidität im Zusammenhang, d.h. mit Anämie bzw. thromboembolischen Ereignissen. Zu den Faktoren, die bekanntermaßen den Hämatokrit beeinflussen, gehören Androgene, von denen die hämatopoietischen Zellen stimuliert werden. Es ist aber nicht bekannt, ob die mit dem Blut zirkulierenden Sexualsteroidhormone den Hämatokrit negativ beeinflussen.

Anämie (Hb <13 g/dl) steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Stürze und Frakturen, kognitive Einbußen wie auch verminderte körperliche Leistungsfähigkeit. Bei Polyzythämie vera reicht die Prävalenz von Thrombosen durch die erhöhte Masse an roten Blutkörperchen von 12 bis 39 %.

In einer Querschnittsstudie im Rahmen der „Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)“ in den USA wurde bei 1 273 Männern (20+ Jahre alt) die Verbindung von Sexualsteroidhormon-Konzentrationen und Hämatokrit ermittelt.

Nach Korrektur für das Alter betrug der mittlere Hämatokrit bei Männern mit niedrigem, normalem und hohem Spiegel 39 %, 44,3 % bzw. 48,9 %. Die Teilnehmer waren durchschnittlich 41,5 Jahre alt. Insbesondere ältere Männer (im Mittel 51,3 Jahre) hat-

ten einen niedrigen Hämatokrit. Männer mit hohem Hämatokrit waren deutlich jünger (im Mittel 39,4 Jahre) und für Männer mit normalem Hämatokrit errechnete sich ein mittleres Alter von 40,5 Jahren.

Männer mit einem niedrigen Spiegel an freiem Testosteron hatten einen niedrigeren Hämatokrit als Männer mit normalem Spiegel an freiem Testosteron. Andererseits wurde kein Zusammenhang zwischen dem Gesamttestosteronspiegel und Hämatokrit festgestellt. Zwischen Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und Hämatokrit bestand ebenfalls ein Zusammenhang. Der Hämatokrit war in der Gesamtpopulation sowohl bei Männern mit niedrigem SHBG (Hämatokrit: 41,4 %) als auch bei hohem SHBG (Hämatokrit: 43,8 %) niedriger als bei normalem SHBG (Hämatokrit: 44,4 %). Neu ist der aktuelle Befund, dass

In einer repräsentativen Population standen insbesondere niedrige Spiegel an freiem Testosteron sowie niedrige und hohe SHBG-Spiegel im Zusammenhang mit einem niedrigen Hämatokrit.

Bei hohen Spiegel an freiem und Gesamttestosteron wurde ein hoher Hämatokrit ermittelt. Diese Assoziation ist noch weitgehend unverstanden, da keine direkte mechanistische Verbindung von Estradiol und Hämatopoiese bekannt ist. Kausalbeziehungen müssen bei Querschnittsstudien allerdings offen bleiben.

niedrige SHBG-Spiegel in der Gesamtbevölkerung im Alter 20+ mit einem niedrigen Hämatokrit in Verbindung stehen. Bei Männern im Alter 50+ hatten jene mit hohem SHBG-Spiegel einen niedrigeren Hämatokrit als die Männer mit normalem SHBG (42,7 % versus 43,8 %). *Red. ◀*

Paller CJ, Shiels MS, Rohrmann S, et al. 2012. Association between sex steroid hormones and hematocrit in a nationally-representative sample of men. *J Androl*, May 17 [Epub ahead of print].

Beziehung zwischen mittlerem Thrombozytenvolumen und Varikozele

Die multifaktorielle Ätiologie variköser Venen wie auch mögliche Beziehungen zu systemischen Gefäßkrankheiten waren Ausgangspunkt für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Varikozele und dem mittleren Thrombozytenvolumen (mean platelet volume: MPV), einem Indikator für chronische vaskuläre Risiken.

Es besteht eine enge Korrelation zwischen Thrombozytenaktivität und MPV. Erhöhte MPV werden bei ischämischen Herzkrankheiten, akutem Myokardinfarkt und Koronarsklerose beobachtet. MPV gilt auch als kurzfristiger Prognosefaktor bei Schlaganfällen und als langfristiger Apoplex-Risikofaktor.

Studienteilnehmer waren 60 Varikozele-Patienten mit Hodenschmerzen oder Hodenschwellung und 57 gesunde Kontrollprobanden (mittleres Alter in beiden Gruppen: 28 Jahre). In beiden Gruppen wurden verschiedene Blutparameter

einschließlich MPV bestimmt. Die Diagnose der Varikozele erfolgte mittels körperlicher Untersuchung und Farb-Doppler-Ultraschall.

Von den Patienten hatten 25 eine Grad-I-, 21 eine Grad-II- und 14 eine Grad-III-Varikozele auf der linken Seite, sowie 7 und 3 Männer eine Grad-I- bzw. eine Grad-II-Varikozele auf der rechten Seite. Bei Patienten und Kontrollen wurden keine Unterschiede der mittleren Hämoglobinkonzentration, der Zahl der weißen Blutzellen und der Thrombozyten sowie des mittleren korpuskulären Volumens registriert. Männer mit

Bei Varikozele-Patienten war das mittlere Thrombozytenvolumen signifikant erhöht, und es bestand eine Abhängigkeit vom Grad der Varikozele.

In Anbetracht der bedeutsamen vaskulären Komponente in der Pathophysiologie von Varikozelen können die aktuellen Ergebnisse die Hypothese unterstützen, dass Varikozele als Manifestation systemischer venöser Anomalien aufzufassen sei.

Varikozele hatten aber ein signifikant höheres mittleres MPV als Kontrollen. Außerdem korrelierte die Höhe des MPV mit dem Grad der Varikozele und mit dem Durchmesser der linken Hodenvene. *Red. ◀*

Bozkurt Y, Soylemez H, Sancaktutar AA, et al. 2012. Relationship between mean platelet volume and varicocele: a preliminary study. *Urology* 79: 1048-1051.

Prostatakarzinom: Mit Tamoxifen weniger Therapieabbrüche

Forscher der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und des Deutschen Cochrane Zentrums (DCZ) haben nachgewiesen, dass Tamoxifen – ein Antiöstrogenpräparat bekannt aus der Brustkrebstherapie – auch männlichen Patienten zugutekommen könnte: Er mildert die Nebenwirkungen einer hormonellen Prostatakrebstherapie wie etwa die Entwicklung einer Gynäkomastie. Dieser Effekt könnte die Zahl der Therapieabbrüche deutlich reduzieren (Kunath, F, et al. 2012).

Prostatakrebs, eine der häufigsten Krebserkrankungen bei Männern ist grundsätzlich gut behandelbar: Mit einer frühen Therapie zur Unterdrückung männlicher Sexualhormone lässt sich die Entwicklung fortgeschrittener Erkrankungen erfolgreich verlangsamen. Allerdings machen die Nebenwirkungen dieser Therapie Patienten häufig psychisch zu schaffen: Die Antiandrogen-Behandlung kann beispielsweise für eine zum Teil schmerzhaft Vergrößerung der Brustdrüse verantwortlich sein – einer der Gründe, warum viele Männer die Therapie frühzeitig abbrechen und damit deren Erfolg gefährden.

Die Forscher haben nun nachgewiesen, dass Tamoxifen diese Nebenwirkungen unterdrücken kann. Antiandrogene stören das Wachstum von Prostatakrebszellen, indem sie Testosteron daran hindern, an Androgen-Rezeptoren anzudocken. Allerdings werden auf diese Weise Rezeptoren in den Hoden blockiert: Diese beginnen deshalb, immer mehr Testosteron zu produzieren, das zum Teil in Östrogen umgewandelt wird und die Entwicklung von Brustgewebe fördert. Antiöstrogene können diesen Prozess stören.

Tamoxifen reduziert deutlich das Risiko einer Gynäkomastie

Die Wissenschaftler von der FAU und dem DCZ haben die Daten von vier unabhängigen klinischen Studien, die allesamt darauf abzielten, durch Tamoxifen die Entwicklung von Brustgewebe während der Behandlung von Prostatakrebs in den Griff zu bekommen, in einer systematischen Übersichtsarbeit zusammengefasst. Das Ergebnis: Die Gabe von Tamoxifen reduziert deutlich das Risiko, dass Patienten eine Vergrößerung der Brust-

drüse erleiden oder dass sie Brustschmerzen bekommen. Insgesamt konnte beobachtet werden, dass die Behandlung mit Tamoxifen eine Brustvergrößerung erfolgreicher bekämpfte als etwa eine Therapie mit Aromatasehemmern oder Bestrahlung.

Wiewohl noch keine Langzeitdaten vorliegen, haben nur wenige Männer, die mit Tamoxifen behandelt wurden, ihre Krebstherapie im Verlauf eines Jahres abgebrochen – und es gab keine signifikanten nachteiligen Effekte unter Tamoxifen.

Die Ergebnisse stimmen Dr. Frank Kunath, Leiter der systematischen Übersichtsarbeit am Universitätsklinikum Erlangen, zuversichtlich: „Selbstverständlich erleiden nicht alle Männer während einer Antiandrogentherapie beim Prostatakarzinom eine Vergrößerung der Brustdrüse – aber wenn Patienten wissen, dass es eine erfolgreiche Behandlung dieser Nebenwirkungen gibt, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sie nicht einfach selbstständig die Therapie abbrechen, sondern beim Auftreten erster Anzeichen stattdessen ihren Arzt konsultieren. Auf diese Weise können wir potenziell unnötige Todesfälle vermeiden.“ ◀

Quelle: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Kunath F, Keck B, Antes G, Wullich B, Meerpohl JJ. 2012. BMC Medicine 2012, 10:96 doi:10.1186/1741-7015-10-96, Published: 28 August.

Nierenkrebsimpfstoff IMA901 in klinischen Studien erfolgreich angewendet

Wissenschaftler der Universität Tübingen und der Firma immatics biotechnologies GmbH, einer Ausgründung der Abteilung Immunologie an der Universität Tübingen, haben in der aktuellen Ausgabe der renommierten Fachzeitschrift Nature Medicine die Ergebnisse zweier klinischer Studien mit dem Nierenkrebsimpfstoff IMA901 veröffentlicht. IMA901 wird therapeutisch verabreicht, wenn der Patient bereits an Krebs erkrankt ist. Der Impfstoff besteht aus zehn synthetischen sogenannten Tumor-assoziierten Peptiden (TUMAPs), die körpereigene Killer-T-Zellen gegen den Tu-

mor aktivieren. Im Gegensatz zu Chemotherapien werden hier die körpereigenen Abwehrkräfte gezielt gegen den Tumor mobilisiert. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass die aktive Immunisierung gegen Krebs erfolgreich sein und das Leben deutlich mehr verlängern kann, als sogar die neuesten Chemotherapien – und das bei nur geringen Nebenwirkungen.

Prof. Dr. Hans-Georg Rammensee, Leiter der Abteilung Immunologie der Universität Tübingen und Mitgründer von immatics biotechnologies, sagt: „Diese Arbeit ist ein Meilenstein in der Entwicklung der Krebsimmuntherapie. Das hier angewandte

Prinzip der aktiven Immunisierung gegen Krebsantigene, die zuvor auf Krebszellen identifiziert worden waren, ist auf praktisch alle Krebsarten anwendbar. Ähnlich erfolgreiche klinische Studien liefen bereits beim Darmkrebs (mit immatics) und beim Prostatakrebs. Derzeit laufen Studien von immatics beim Hirntumor Glioblastom, und weitere, etwa gegen Leberkrebs und Ovarialkarzinom, sind in Vorbereitung.“

„Alle bisher eingesetzten Medikamente haben zwar eine deutliche Verbesserung in der Einschränkung des Tumorstwachstums beim Nierenkrebs gebracht, jedoch haben sie nicht die gewünschte Lebens-

verlängerung oder gar Heilung erzielt“, erklärt Prof. Arnulf Stenzl. Daher ist die nun von immatics weiterentwickelte aktive Immunisierung in Kombination mit einer niedrig dosierten einmaligen Chemotherapie auch klinisch als ein Meilenstein in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms, aber möglicherweise auch anderer bösartiger Tumoren, zu werten.

Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Nierenkrebsstudie ist eine bisher einmalig tiefgehende Analyse der Immunantwort gegen die eingesetzten Krebsantigene mit Hilfe von Biomarkern. Insbesondere die Eigenschaften der beteiligten weißen Blutkörperchen im Verlauf der Impfung wurden detailliert gemessen. Letzteres erfor-

derte eine generalstabsmäßige Logistik, um diese Zellen aus allen beteiligten über ganz Europa verstreuten Studienzentren in gutem Zustand tiefgefroren zur Analyse nach Tübingen zu bringen.

Die Studie zeigt, dass bei Nierenkrebspatienten mit nachweisbaren T-Zell-Reaktionen gegen zwei oder mehr Tumor-assoziierte Peptide (TUMAPs) Immunreaktion und klinischer Verlauf eindeutig miteinander in Zusammenhang stehen. Das bestätigt die Hypothese, dass krebstherapeutische Maßnahmen durch eine breit angelegte Aktivierung des Immunsystems gegen mehrere Zielstrukturen auf der Tumorzelle gleichzeitig entscheidend weiterentwickelt werden können.

Der Artikel beschreibt ferner das Forschungsvorhaben, Biomarker zu identifizieren, die eine Voraussage hinsichtlich der Überlebenszeit bestimmter Patientengruppen nach der Impfung mit IMA901 treffen können. Aus über 300 potentiellen Biomarkern konnten nach einer Analyse solche identifiziert werden, deren Fähigkeit, Immunantwort und Überlebensverlängerung durch IMA901 vorhersagen zu können, aktuell in der derzeit bereits laufenden neuen Phase-III-Studie von immatics bestätigt werden sollen. ◀

Quelle: Universität Tübingen

Walter S, et al. 2012. "Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer survival times," *Nature Medicine* 18:1254-1261 doi:10.1038/nm.2883

Epigenetische Ursachen von Prostatakrebs

Verändertes Methylierungsmuster der DNA kann zu unkontrolliertem Wachstum von Prostatazellen führen

Bei etwa der Hälfte der Prostata-tumore sind zwei Genbereiche miteinander verschmolzen. Bislang war jedoch unklar, auf welche Weise Krebszellen in Prostatatumoren entstehen, in denen dies nicht der Fall ist. Jetzt konnten Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik in Berlin in Zusammenarbeit mit einem internationalen Forscherteam zeigen, dass die Entstehung dieses sogenannten fusionsnegativen Prostatakrebs epigenetische Ursachen hat: In den Krebszellen sind Methyl-Gruppen anders über die DNA verteilt als bei gesunden Zellen. Mit diesen Erkenntnissen könnten Mediziner zukünftig Prostatatumore gezielter behandeln. Außerdem lassen sich die abweichenden DNA-Methylierungen auch als möglicher Biomarker zur Identifizierung des Prostatakrebs einsetzen.

In schätzungsweise der Hälfte der Fälle entsteht Prostatakrebs durch die Fusion zweier Genbereiche. Bei diesen fusionspositiven Zellen wird dadurch das ERG-Gen aktiv, sodass sich die Prostatazellen unkontrolliert vermehren und so zur Tumorbildung kommt. Fusionspositiver Prostatakrebs kann mit Hilfe von PARP1-Hemmern

behandelt werden, die das Reparatursystem der Tumorzellen ausschalten und damit die Zellen abtöten.

Wie Prostatatumore ohne fusioniertes ERG-Gen entstehen, war bislang jedoch noch unklar. Nun haben Max-Planck-Wissenschaftler um Michal-Ruth Schweiger gezielt das DNA-Methylierungsmuster – also an welchen Stellen die DNA mit Methyl-Gruppen versehen ist – der fusionsnegativen Tumore untersucht. Dabei haben sie entdeckt, dass im Vergleich zu den fusionspositiven Tumoren die fusionsnegativen Tumore mehr abweichende DNA-Methylierungen aufweisen, die die Funktion der Erbinformation beeinträchtigen und damit die Bildung von Tumoren fördern. Dieses typische Muster könnten Mediziner möglicherweise künftig auch nutzen, um Prostatakrebs zu diagnostizieren.

Die Wissenschaftler haben zudem große Mengen des Enzyms EZH2 in den Zellen der Tumore gefunden. Diese Histonmethyltransferase überträgt Methylgruppen auf die Verpackungsproteine der DNA, die Histone. Zusätzlich wird bei diesem Vorgang auch die DNA vermehrt methyliert. EZH2 ist mit hoher Wahrscheinlich-

keit die Ursache für die vielen abweichenden DNA-Methylierungen in den Zellen. „Für die erhöhte Konzentration des Enzyms ist die Mikro-RNA miRNA-26a verantwortlich“, erläutert Schweiger, „denn sie hemmt die Herstellung des Enzyms. In den Prostatatumorzellen konnten wir nur wenig miRNA-26a finden, es kann also viel Histonmethyltransferase produziert werden.“

Durch ihre Erkenntnisse erhoffen sich die Forscher Fortschritte bei der Krebsbehandlung: „Neue Medikamente gegen den fusionsnegativen Prostatakrebs könnten gezielter und damit auch effektiver wirken. Möglicherweise beruhen auch andere Krebs-Subformen auf solchen starken epigenetischen Veränderungen“, so Schweiger. Dabei ist der Einsatz von Hemmstoffen denkbar, die entweder die Histonmethyltransferase oder die mikro-RNA angreifen. ◀

Quelle: Max Planck Gesellschaft

Börnsen ST, et al. 2012. Genome-wide DNA methylation events in TMPRSS2:ERG fusion negative prostate cancers implicate an EZH2 dependent mechanism with miRNA-26a hypermethylation. *Cancer Discovery*, doi: 10.1158/2159-8290.

Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms



Dr. med.
David Pfister,
Klinik für Urologie,
Universitätsklinikum
Aachen

Vor der Etablierung biochemischer Screening-Methoden mittels PSA-Testung, wurden beim Prostatakarzinom vornehmlich lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumorstadien diagnostiziert. Als Therapieoption blieben in den meisten Fällen ein symptomorientiertes Vorgehen mit Bestrahlung entsprechender ossärer Metastasen und eine ausreichende Analgesie. Heute gilt als Standardtherapie des metastasierten Prostatakarzinoms die Hormontherapie mittels LHRH-Agonisten. Entscheidend hierbei ist, dass zwar zunächst alle Patienten von einer Hormonmanipulation profitieren, aber alle im Verlauf von durchschnittlich 24 Monaten eine progrediente Erkrankung durchleben und eine weitere Systemtherapie erforderlich ist.

Bis in die 90er Jahre galt das Prostatakarzinom als Chemotherapie-resistent. Verschiedene Substanzen wurden appliziert mit geringer tumorspezifischer Wirkung oder hohen Toxizitäten. In einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie konnte bei dem Einsatz von Mitoxantron eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität insbesondere der Schmerzsituation erreicht werden und als Therapie des symptomatischen, metastasierten Prostatakarzinoms zugelassen. In zwei unabhängigen prospektiv randomisierten Phase-III-Studien, TAX 327 und SWOG 9916, wurde ein signifikanter Überlebensvorteil in den Therapiearmen mit Docetaxel in Kombination mit Kortison oder Estramustinphosphat nachgewie-

sen, so dass Docetaxel mit 75 mg/m² in Kombination mit Kortison den heutigen Standard beim symptomatischen, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom stellt.

Cabazitaxel ist nach Docetaxel-Versagen eine wirksame Substanz für die Zweitlinien-Behandlung

Cabazitaxel ist ein Zytostatikum mit Stabilisierung der Mikrotubuli in der M-Phase des Zellzyklus. Es sprechen Docetaxel-resistente Prostatakarzinomzellen im in vitro Modell auf den neuen Mikrotubulistabilisator an, was das Ansprechen von 40 % der Patienten mit Cabazitaxel als second-line Therapie nach Docetaxel erklärt. In der prospektiv randomisierten Phase-III-Studie, TROPIC, deren Ergebnisse für die Zulassung von Cabazitaxel als Zweitlinien Therapie führten, konnten 200 Patienten pro Arm ausgewertet werden. Es gab einen signifikanten Überlebensvorteil von 15,1 versus 12,7 Monate zu Gunsten von Cabazitaxel. Sowohl die PSA-Ansprechraten als auch das Tumorsprechen auf die Chemotherapie waren bei Cabazitaxel erhöht. Die Zeit bis zur Tumorprogression und PSA-Progression waren unter Cabazitaxel hoch signifikant verlängert. Unter der Therapie traten in nahezu 100 % der Patienten Nebenwirkungen unterschiedlichen Ausmaßes auf. Grad 3 und 4 Toxizitäten wurden von etwa zwei Drittel der Patienten berichtet. Während die febrile

Neutropenie in 7,5 % als Grad 3/4 Toxizität auftraten, waren Diarrhoeen, das Fatigue-Syndrom, Asthenie und Nausea die häufigsten Nebenwirkungen, wobei diese als schwerwiegende Komplikationen, Grad 3 und 4, in deutlich unter 10 % der Fälle beschrieben wurden.

CUP-Daten: Cabazitaxel ist im klinischen Alltag gut handhabbar

Mittlerweile wurden Sicherheitsdaten des Härtefallprogrammes (compassionate-use programme; CUP) aus Deutschland, welches im Juli 2010 startete, präsentiert. Insgesamt sind 111 Patienten nach Docetaxel mit Cabazitaxel behandelt worden und das Nebenwirkungsprofil analysiert. Die Ergebnisse wurden auf der GUASCO in San Francisco dieses Jahr präsentiert. Hierbei kristallisierte sich heraus, dass die hämatotoxischen Nebenwirkungen, insbesondere die febrile Neutropenie signifikant unter den Ergebnissen in der TROPIC-Studie liegen und den Raten unter einer Therapie mit Docetaxel entsprechen (siehe Tabelle). Nichtsdestotrotz müssen die Patienten über die potentiellen Risiken aufgeklärt werden und einer regelmäßigen Kontrolle zwischen den Zyklen unterzogen werden, um frühzeitig intervenieren zu können. Der Einsatz eines Granulozyten-stimulierenden Faktors sollte entsprechend der ASCO-Guidelines erfolgen.

In wie fern Cabazitaxel Docetaxel im first line setting ablöst, wird derzeit in einer prospektiv randomisierten Studie untersucht.

Dr. med. David Pfister, Aachen

Vortrag anlässlich des Presseworkshops „3. Expertise Prostata“, am 19. Juli 2012 im Kloster Eberbach. Veranstalter: Sanofi-Aventis GmbH.

Heidenreich A, et al. 2012. Eur Urol 11 (Suppl): e128.

Art der Nebenwirkung	Härtefallprogramm (CUP) Grad 3/4 n(%)	TROPIC n(%)
Hämatologische Nebenwirkungen		
Anämie	5 (4,5%)	39 (11%)
Leukopenie	12 (10,8%)	253 (68%)
Neutropenie	8 (7,2%)	303 (82%)
Thrombopenie	1 (0,9 %)	15 (4 %)
Neutropenes Fieber	2 (1,8 %)	28 (8 %)

Meningeosis neoplastica: Beteiligung der Hirnhäute im Rahmen eines Malignoms

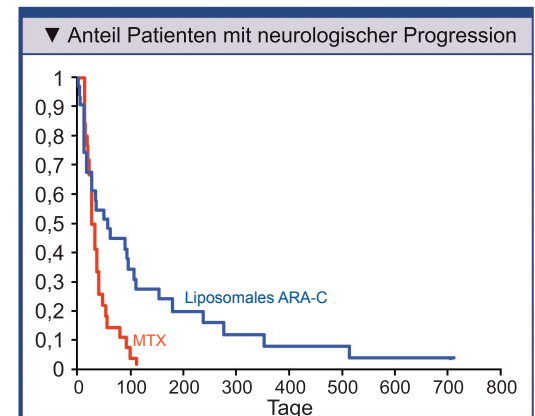
Zur Meningeosis neoplastica kommt es durch Ausbreitung (Metastasierung) von Tumorzellen in den Liquor. Dabei ist eine diffuse oder fokale Ausbreitung möglich. Die Meningeosis neoplastica wird je nach zugrunde liegender maligner Krankheit verschiedentlich als Meningeosis lymphomatosa, Meningeosis carcinosomatosa, Meningeosis leucemica und Meningeosis myelomatosa bezeichnet.

Die Therapie der Meningeosis neoplastica richtet sich im Wesentlichen nach der Prognose des jeweiligen Patienten. Beläuft sich die Einschätzung der Überlebenszeit bei fortgeschrittener Tumorkrankheit auf Tage bis Wochen, ist die spezifische Behandlung vielfach nicht mehr sinnvoll.

Kurativ behandelbar ist die Meningeosis nur in seltenen Fällen wie etwa bei der Manifestation der Krankheit bei der Erstdiagnose einer akuten lymphoblastischen Leuk-

ämie, einer akuten myeloischen Leukämie oder eines malignen Lymphoms. Eine Meningeosis lymphomatosa kommt bei bis zu 15 % der Patienten mit einem bösartigen Lymphom vor. Sie wird allerdings meist erst im späteren Krankheitsverlauf diagnostiziert.

Bei diffuser Ausbreitung wird mit einer systemischen und/oder intrathekalen Zytostatika-Therapie behandelt. Letzteres ist eine isolierte, ZNS-gerichtete Therapie, bei der die Blut-Liquor-Schranke umgangen wird. Dabei tritt systemische Toxizität nur selten auf. Andererseits ist eine wiederholte Punktion erforderlich. Angewandt werden insbesondere Cytarabin (ARA-C) und Methotrexat. Medikamente mit liposomaler Formulierung lassen sich sowohl systemisch (Doxorubicin, Caelyx®) als auch intrathekal (ARA-C, DepoCyte®) anwenden. Mit liposomalem ARA-C ließ sich die Zeit bis zur



Kaplan-Meier-Plots der Zeit bis zur neurologischen Progression für entweder mit liposomalem ARA-C (DepoCyte®)- oder mit Methotrexat (MTX)-behandelte Patienten (Glantz MJ, et al. Clin Cancer Res 1999, 5:3394).

neurologischen Progression gegenüber Methotrexat deutlich verlängern (**Abb.**). Die Therapie der Meningeosis gilt weiterhin als interdisziplinäre Herausforderung. *Red. ◀*

Quelle: 20. Münchener Fachpresse-Workshop „Neues und Wissenswertes aus der Onkologie“. Vortrag von PD Dr. med. Martin Bommer „Meningeosis neoplastica – seltene Komplikation häufiger Malignome“ am 26. Juli 2012 in München.

Metastasiertes kolorektales Karzinom: Neue Entwicklungen in der Erst- und Zweitlinientherapie

Das kolorektale Karzinom ist die bei Männern dritthäufigste Krebskrankheit weltweit. In den meisten Fällen entwickelt sich der Tumor langsam über mehrere Jahre. Die Entfernung gutartiger Vorstufen (Polypen) kann ihre Entartung verhindern. Die metastasierte Form wird auch als kolorektales Karzinom im Stadium IV bezeichnet.

Bisherige Anstrengungen zur Identifikation von Zielstrukturen des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK), durch die eine individualisierte Therapie der Krebserkrankung ermöglicht werden soll, erbrachten lediglich den KRAS-Mutationsstatus als prädiktiven Marker für die Wirkung einer gegen den epidermal growth factor receptor (EGFR) gerichteten Therapie. Durch die Zulassung von Panitumumab in der Erst- und Zweitlinientherapie des mKRK in Kombination mit

FOLFOX steht heute ein zweiter EGFR-Antikörper für mKRK zur Verfügung. Darüber hinaus wurde über die Effektivität von Aibercept und Regorafenib berichtet.

In der PRIME-Studie erhielten Patienten mit mKRK (Performance-Status ≥ 2) zur Erstlinientherapie entweder FOLFOX4 plus Panitumumab oder FOLFOX4 allein. Von 93 % der 1 183 randomisierten Patienten lagen die Ergebnisse des KRAS-Tests vor. Bei Patienten mit KRAS-Wildtyp wurde mit FOLFOX plus Panitumumab ein signifikant höheres Ansprechen (57 % vs. 48 %) sowie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (10,0 vs. 8,6 Monate) erreicht. Zudem bestand der Trend zu einem auf 23,9 Monate verlängertem Gesamtüberleben. Dagegen war das progressionsfreie Überleben bei Tumoren mit KRAS-Mutationen mit FOLFOX allein günstiger.

Auch in der Zweitlinientherapie bei Patienten, die mit Oxaliplatin vorbehandelt worden waren, konnte mit FOLFIRI in Kombination mit Panitumumab gegenüber FOLFIRI allein eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens festgestellt werden (6,7 vs. 4,9 Monate). Das Gesamtüberleben war im Trend von 12,5 auf 14,5 Monate angestiegen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Panitumumab in Kombination mit FOLFIRI zur Behandlung von Oxaliplatin-vorbehandelten mKRK-Patienten zugelassen.

Aibercept („VEGF-trap“) ist eine weitere antiangiogenetisch wirkende Substanz, mit der in Kombination mit FOLFIRI in der Zweitlinientherapie bei mKRK-Patienten Wirksamkeit erzielt wurde. Bei stärker vorbehandelten Patienten zeigte Regorafenib als erster Multikinasehemmer signifikante Effektivität. *Red. ◀*

Quelle: 20. Münchener Fachpresse-Workshop „Neues und Wissenswertes aus der Onkologie“. Vortrag von PD Dr. med. Sebastian Stinzing „Panitumumab, Aibercept und Regorafenib in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms“ am 26. Juli 2012 in München.

Sind Leitlinien verbindlich? Ja und nein!

Alles was Ärzte für eine wirksame Prophylaxe juristisch wissen müssen



Jeder Vertragsarzt ist schon konfrontiert worden mit der Diskrepanz zwischen leitliniengerechter Behandlung und Ausschlüssen in der GKV. Um der wirtschaftlichen Gefahr durch Regresse, Honorarkürzungen und Plausibilitätsprüfungen zu entgehen, haben die Regeln der GKV Vorrang. Droht dann aber bei Abweichung von Leitlinien die zivilrechtliche oder gar strafrechtliche Haftung? Immer wieder fragen sich Ärzte wie verbindlich Leitlinien sind und wie weit sie die Therapiefreiheit einschränken können.

Was grundsätzlich gilt

Leitlinien müssen nicht sklavisch befolgt werden. Ist es für die Behandlung eines Patienten nötig, darf und muss sogar von ihnen abgewichen werden. Leitlinien sind andererseits mehr oder weniger intensive Hinweise für den Arzt, die sich zum medizinischen Standard des jeweiligen Fachgebietes entwickeln können. Sie erhalten so einen hohen Grad an Verbindlichkeit. Die Existenz von Leitlinien entbindet also Ärzte nicht von ihrer Prüfungs- und Entscheidungspflicht in jedem einzelnen

Behandlungsfall. Quintessenz: Existieren sie, müssen sie auch beachtet werden. Oder andersherum gesagt: Auf jeden Fall ist es falsch, Leitlinien zu ignorieren.

Infoquellen nutzen

Vor allem die ärztlichen Fachgesellschaften sind beim Verfassen von Leitlinien aktiv. So veröffentlicht die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Leitlinien im Internet (www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/). Unter verschiedenen Stichwörtern können entsprechende Dokumente heruntergeladen werden, z.B. Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion; Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter.

Auch die Bundesärztekammer hat Leitlinien publiziert, so etwa zu COPD oder Asthma (www.bundesaerztekammer.de). Cave: Nicht alles, was sich Leitlinie nennt, ist tatsächlich medizinisch und juristisch so zu qualifizieren. Eine kritische Einstellung ist auch bei Zitaten geboten, denn manche Angaben zeigen sich im Originaldokument nicht als Leitlinie, sondern als unterrangige Empfehlung oder Stellungnahme.

Leitlinien entlassen Ärzte nicht aus der Verantwortung

Wer von Leitlinien abweicht, macht sich nicht gleich haftbar. Im Gegensatz zu Richtlinien (beispielsweise die AM-RL des GBA) sind Leitlinien für Ärzte rechtlich nicht verbindlich. Sie sind Entscheidungshilfen, die sich aber zum medizinischen Standard des jeweiligen Fachgebiets entwickeln können (BGH NJW 2000, 1785). Sie geben unverzichtbare Hinweise, wie bei bestimmten diagnostischen und therapeutischen Pro-

Verbindlichkeit von Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen

Die Qualität der ärztlichen Berufsausübung orientiert sich an Maßstäben, die von Experten, insbesondere der Medizin, aber auch der Rechtswissenschaften, der Philosophie, der Ethik und der Theologie, erarbeitet werden. Im deutschen Sprachgebrauch haben sich Begriffe etabliert, deren Verbindlichkeit in der unten genannten Reihenfolge abnimmt:

Richtlinien

Richtlinien sind meist von Institutionen veröffentlichte Regeln des Handelns und Unterlassens, die dem einzelnen Arzt einen geringen Ermessensspielraum einräumen. Ihre Nichtbeachtung kann Sanktionen nach sich ziehen. Eine ähnliche Verbindlichkeit wie Richtlinien haben Standards, die als normative Vorgaben bezüglich der Erfüllung von Qualitätsanforderungen verstanden werden und durch ihre in der Regel exakte Beschreibung einen mehr technisch-imperativen Charakter haben.

Leitlinien

Demgegenüber sind Leitlinien systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über angemessene Vorgehensweisen bei speziellen diagnostischen und therapeutischen Problemstellungen. Sie lassen dem Arzt einen Entscheidungsspielraum und „Handlungskorridore“, von denen in begründeten Einzelfällen auch abgewichen werden kann.

Empfehlungen und Stellungnahmen

wollen die Aufmerksamkeit der Ärzteschaft und der Öffentlichkeit auf änderungsbedürftige und beachtenswerte Sachverhalte lenken. Ein Memorandum dient mit seinem Inhalt der umfassenden Information und Aufklärung. Seine Inhalte sollen für die Urteilsbildung des Arztes über den aktuellen Stand des Wissens ggf. auch über veraltetes Wissen von Nutzen sein.

Bundesärztekammer
Stand: 01.06.1998, weiterhin aktuell

blemstellungen vorgegangen werden sollte. Ärzte, die bei der Behandlung von Patienten von Leitlinien abweichen, machen sich also nicht automatisch haftbar (BGH GesR 2008, 361; OLG Brandenburg GesR 2008, 596). Umgekehrt kann das unkritische Befolgen einer Leitlinie im Behandlungsfall eine Sorgfaltspflichtverletzung sein und die Arzthaftung auslösen.

Gründe für ein Abweichen dokumentieren

Das OLG Naumburg entschied einen Fall, in dem eine Frau geklagt hatte, weil sie sich von einem Kieferchirurgen fehlerhaft behandelt fühlte. Im Prozess berief sie sich auf die Leitlinien des AWMF. Die Richter meinten jedoch, die Leitlinien besäßen grundsätzlich nur Informationscharakter, auch wenn sie wissenschaftlich fundiert seien. Sie seien keine verbindliche Handlungsanleitung für praktizierende Ärzte (Az.: 1 U 46/01). Leitlinien konkretisieren die Sorgfaltspflicht, die Ärzte den Patienten durch den Behandlungsvertrag schulden und sind damit oft mit Standardbehandlung gleichzusetzen. Diese Sorgfaltspflicht verpflichtet Ärzte aber auch, sich nicht nach den Leitlinien zu richten, wenn die Behandlung eine andere Therapie nötig macht. Gründe für ein Abweichen von Leitlinien können zum Beispiel eine Kontraindikation, die Ungeeignetheit der Standardbehandlung wegen Multimorbidität oder auch der ausdrückliche Wunsch des Patienten sein.

Eine gute Dokumentation ist wichtig, besonders dann, wenn die Abweichung von der Leitlinie unüblich ist. In manchen Fällen wird sich dann auch das schriftliche Einverständnis des Patienten als sinnvoll erweisen.

Aufklärung ernst nehmen

Über eine Abweichung sind Patienten aufzuklären und ihr Einverständnis muss vor Beginn der Diagnostik oder Therapie vorliegen. Außergewöhnliche

Abweichungen von Leitlinien sollten ausführlicher schriftlich dokumentiert werden. Ein schriftliches Einverständnis der Patienten ist zwar für eine wirksame Einwilligung nicht erforderlich, wird aber in schwierigen Fällen den Beweis erleichtern. Ein schriftliches Einverständnis sollte vom Patienten verlangt werden, wenn die Abweichung von der Leitlinie ungewöhnlich ist. Dokumentation und gegebenenfalls schriftliches Einverständnis müssen berücksichtigen: Der Patient ist über die Standardtherapie unterrichtet worden und er wünscht nach Beratung und Aufklärung die andere, näher bezeichnete Therapie.

Fazit

Darauf kommt es juristisch an:

- Ein Verstoß gegen eine Leitlinie bedeutet nicht in jedem Fall einen Behandlungsfehler.
- Leitlinien können sich jedoch zum medizinischen Standard des jeweiligen Fachgebietes entwickeln und so einen hohen Grad von Verbindlichkeit erreichen.
- Weicht der Arzt im Behandlungsfall von einer Leitlinie ab, sind die Gründe zu dokumentieren.
- Das schriftliche Einverständnis des Patienten ist nicht immer erforderlich, bei unüblichem Abweichen aber empfehlenswert. ◀



Kommentar

BGH stoppt übereifrige Gerichte und Staatsanwälte: Keine Strafbarkeit von Vertragsärzten wegen Bestechlichkeit

Das Urteil des OLG Braunschweig vom 23.02.2010 ließ aufhorchen. Ein Vertragsarzt wurde wegen Bestechlichkeit verurteilt, weil der Apotheker im Haus dem Arzt weit unter Marktpreis Praxisräume vermietete. Der Senat des OLG vermutete mit einer entwaffnenden Naivität, dass der Arzt mehr Kassenrezepte als nötig ausstellen würde, die dann in der Apotheke im Erdgeschoss eingelöst würden, und der Apotheker so ein großes Geschäft machen würde. Weitere Urteile anderer Strafgerichte folgten. Immer ging es um die Verordnung von Arzneimitteln zu Lasten der Krankenkassen. Die Strafnormen wurden unverändert überdehnt und so schon der rechtsstaatliche Grundsatz „nullum crimen sine lege“ verletzt. Über eine Revision zum BGH erfolgte schließlich der Beschluss des Großen Strafsenates vom 29.03.2012 (Az.: GSSt 2/11), der die Stühle wieder gerade rückte. Die Strafbarkeit ist damit ausgeschlossen, nicht jedoch mögliche

berufsrechtliche oder disziplinarrechtliche Schwierigkeiten. Von Bedeutung können die §§ 30 ff. MBO-Ä (Wahrung der ärztlichen Unabhängigkeit bei der Zusammenarbeit mit Dritten) sein. Auch im SGB V gibt es für vertragsärztliche Tätigkeiten inzwischen einige Normen, die vertragsärztliche Pflichten in Abgrenzung zu anderen Leistungserbringern postulieren. So sollte man froh sein, dass der Beschluss des Großen Strafsenates ergangen ist und den ganzen Vorgang auch zum Anlass nehmen, um die eigene Position und Unabhängigkeit zu schärfen. Wer meint, den Beschluss als Freibrief für vermeintliche wirtschaftliche Freiheiten in der GKV und außerhalb nutzen zu können, dem steht großer Ärger vor der Praxistür.

Dr. jur.
Frank A. Stebner
Fachanwalt für
Medizinrecht
www.drstebner.de



Prostatakrebspatienten brauchen Knochenschutz

Zahlreiche Tumorentitäten siedeln häufig Metastasen in das Knochengewebe ab. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom liegt die Inzidenz von Knochenmetastasen bei 65 bis 70 %. Betroffene Patienten leiden häufig an Schmerzen und erleiden nicht selten Frakturen und Rückenmarkskompression. Solche desaströsen Auswirkungen werden als skelettbezogene Ereignisse (SRE) bezeichnet. Sie gelten als medizinisch schwere Komplikationen, so dass strahlentherapeutisch beziehungsweise operativ behandelt werden muss. Das primäre Therapieziel nach Metastasierung in das Skelettsystem ist daher die Verzögerung von SRE und die Aufrechterhaltung der Lebensqualität der Patienten.

Seit 2011 steht mit Denosumab ein Medikament zur Verfügung, das bei erwachsenen Patienten mit soliden, bereits in die Knochen metastasierten Tumoren neue Maßstäbe in der Prävention von SRE setzt. Der monoklonale Antikörper gegen RANK-Liganden (RANKL) erweitert das Spektrum bisheriger Therapieoptionen.

Durch Metastasen induzierte osteoklastische Hyperaktivität

In der Umgebung von Knochenmetastasen konnten vermehrt Knochen-abbauende Osteoklasten nachgewiesen werden. Deren gesteigerte Aktivität baut beschleunigt Knochen-substanz ab und zerstört dabei insbesondere die Knochenarchitektur. Zugleich setzen die Osteoklasten Wachstumsfaktoren frei, die das Überleben des Tumors fördern. Andererseits geben Tumorzellen Faktoren ab, welche die Reifung und Aktivität von Osteoklasten begünstigen. Das kann zu einer Reihe schwerer Komplikationen darunter auch Schmerzen und Hyperkalzämie führen.

Denosumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an RANKL-Protein. Das hindert RANKL daran, seinen Rezeptor RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten-Vorläuferzellen zu aktivieren. Die Blockierung der Rezeptor-Ligand-Interaktion hemmt die Differenzierung und Reifung von Osteoklasten aus den Vorläuferzellen und stört Funktion und Überleben dieser knochenabbauenden Zellen. In der Folge nimmt die Knochenresorption deutlich ab.

Hormonale Therapien schwächen die Knochen

In der Therapie von hormonabhängigen Prostatakarzinomen gilt es, den Testosteronstoffwechsel zu blockieren. Im Verlauf einer Androgendeprivationstherapie (ADT) erleiden Prostatakarzinom-Patienten Knochenmineralverluste und haben das erhöhte Risiko, eine Fraktur zu erleiden. Die Therapeuten sind gefordert, frühzeitig den Erhalt der Knochengesundheit der Patienten in ihr Behandlungskonzept einzubeziehen. Studien belegen, dass mit fortdauernder ADT das Frakturrisiko signifikant ansteigt. Mit modernen Medikamenten (z.B. Denosumab) lässt sich der Verlust an mineralisierter Knochenmasse unter einer ADT verhindern oder deutlich abschwächen [1].

Prävention von SRE verlängert das beschwerdefreie Überleben

Denosumab wurde in drei Head-to-Head-Studien mit insgesamt mehr als 5 700 Patienten geprüft, in denen die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers hinsichtlich der Verzögerung von SRE gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Zoledronsäure untersucht worden ist. Im Vergleich mit Zoledronsäure konnte Denosumab das Auftreten von SRE signifikant hinauszögern. Das Risiko eines ersten oder nachfolgenden SRE war unter Denosumab im Vergleich zu Zoledronat um 18 % verringert [2]. Das verschafft den Patienten eine deutlich verlängerte beschwerdefreie Überlebensdauer.

Effektive Osteoprotektion von Anfang an

Krebspatienten verdienen nicht nur die beste Krebstherapie, sondern auch die beste Behandlung zur Bewahrung ihrer skelettalen Integrität. Das ist Voraussetzung für die Prävention skelettbezogener Komplikationen und die Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität über einen möglichst langen Zeitraum.

Die Behandlung im Hinblick auf eine Metastasierung in das Skelettsystem und damit verbundene Komplikationen sollte bereits früh einsetzen. Diesbezüglich wurde in einer Phase-III-Studie mit Denosumab eine si-

gnifikante Verlängerung des knochenmetastasenfreien Überlebens erreicht [3]. Auch um SRE effektiv hinauszuzögern, sollte die Behandlung mit Denosumab bereits früh beginnen. Bei Patienten, die in Studien mit Denosumab behandelt wurden, traten SRE später und seltener auf. Dies betrifft insbesondere das Auftreten von Knochenschmerzen und skelettalen Komplikationen.

Weniger Knochenkomplikationen – mehr Lebensqualität für Patienten

Knochenschmerzen sind das häufigste Symptom, das zur Diagnose von Knochenmetastasen führt. Die Lebensqualität der Patienten kann durch die skelettale Metastasierung erheblich beeinträchtigt werden. Schmerzen sind sehr belastend und sollten wann immer möglich verhindert werden. Auch in dieser Hinsicht bringt eine Behandlung mit Denosumab entscheidende Vorteile. Die Behandlung mit Denosumab geht im Vergleich zu bisherigem Standard Zoledronsäure mit einer Verzögerung der Schmerzprogression von fast zwei zusätzlichen Monaten einher.

Fazit

Das Risiko für das frühzeitige Auftreten von Knochenkomplikationen bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom kann durch die Gabe von Denosumab deutlich gesenkt werden. Es treten weniger SRE-Komplikationen auf und die Häufigkeit der damit verbundenen Beschwerden nimmt ab. Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom bewertet die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper als gleichwertig zur bestehenden Standardtherapie.

Malgorzata Klafke

[1] Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. 2009. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 361:745-755.

[2] Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. 2011. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813-822.

[3] Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. 2012. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 379:39-46.

Deutsche Krebshilfe fördert Studie zur Therapie beim Blasenkrebs

Die Deutsche Krebshilfe fördert eine Studie zur Therapie des ober ächlichen Harnblasenkrebses mit 860 000 Euro. Ziel dieser Studie ist es, die Immuntherapie mit dem Therapeutikum BCG („Bacillus-Calmette-Guérin“) zu optimieren. Mit dieser Therapie soll verhindert werden, dass der Tumor nach operativer Entfernung erneut auftritt und von den ober ächlichen Schichten der Bla-

se in die Blasenwand vordringt. In diesem Stadium ist eine Therapie deutlich schwerer. Die Studie ist auf über fünf Jahre angelegt. Europaweit sollen 1 000 Patienten daran teilnehmen – 400 alleine in Deutschland. Die Klinik für Urologie in Jena ist das deutsche Studienzentrum, in dem die Ergebnisse aus über 30 teilnehmenden Kliniken im gesamten Bundesgebiet zusammenlaufen werden.

Bei der BCG-Therapie erfolgt der Zugang über einen Katheter in die Blase. Dort löst der Stoff eine lokale Immunreaktion aus, die den Übergang des Tumors verhindern soll. Dabei kann es zu Symptomen einer Blasenentzündung wie häufigem Harndrang oder schmerzhafter Blasenentleerung kommen. Daher steht nun die Frage im Vordergrund, wie diese Therapie optimiert und mögliche Nebenwirkungen vermindert werden können – etwa in dem man die Häufigkeit der Anwendungen reduziert. ◀

Quelle: Universitätsklinikum Jena

Beliebtester Arzneimittelhersteller 2012: Goldene Tablette® geht an Astellas Pharma

Bereits zum fünften Mal erhält die Astellas Pharma GmbH den Oscar der Gesundheitsbranche. Im Rahmen eines Festaktes im Ehrensaal des Deutschen Museums in München nahm das Unternehmen die Goldene Tablette® im Bereich Urologie entgegen. Rund 1 500 Ärzte aus zehn verschiedenen Fachrichtungen stimmten im Auftrag der Zeitschrift PharmaBarometer zum 13. Mal über ihre Favoriten in den Kategorien Außen-

dienst, Service, Produktqualität, Preis-Leistungsverhältnis und Rabattverträge sowie über das Image der Arzneimittelhersteller ab.

Die Goldene Tablette® gehört zu den bedeutendsten Auszeichnungen im Gesundheitswesen. Auch für Astellas Pharma hat der Preis einen besonderen Stellenwert: „Zum fünften Mal die Goldene Tablette® zu gewinnen, ist eine große Ehre und Bestätigung unserer Arbeit“, sagt Eberhard Karle, Director Sa-

les bei Astellas Pharma. „Die Wahl zeigt das große Vertrauen der Ärzte in unsere Produkte und ihre Zufriedenheit mit unserem Außendienst. Sie spornt uns gleichzeitig an, den Verpflichtungen und Anforderungen der Auszeichnung nachzukommen und unsere Position als führendes Pharmaunternehmen in der Urologie zu festigen.“ Karle kündigte an, dass in diesem Bereich derzeit die meisten neuen Produkte entwickelt werden. „Astellas Pharma forscht weiter intensiv an innovativen urologischen Präparaten.“ ◀

Quelle: Astellas Pharma GmbH

andrologien.info

10. Jahrgang 2012
www.andrologien.info

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
Dr. med. Andreas Eisenhardt
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
PD Dr. med. Tim Schneider
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. U. Wetterauer
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.12.2011

Druckauflage: 4 500



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@andrologien.info

Hinweis

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

ISSN: 1611-8790

