

Themen

Hypogonadismus und Diabetes mellitus
Testosteronmangel und
Adipositas als Wegbereiter von
Insulinresistenz

Sarkopenie
Wodurch kommt es im Alter zum
Schwinden von Muskelmasse und
Körperkraft?

Fachliteratur

Testosterontherapie nach radikaler
Prostatektomie

Diabetes mellitus und Prostata-
krebsrisiko

Kälteabhängige Aktivierung braunen
Fettgewebes bei Männern

Testosterontherapie nach radikaler
Prostatektomie

Gabapentin bei Hitzewallungen
unter Androgendeprivation

Nykturie bei Männern mit obstruktivem
Schlafapnoe-Syndrom

Wissen will trainiert sein

Diabetes und Testosteronmangel
Testosteronsubstitution als
Therapieoption bei Diabetes





Inhalt

Diabetes mellitus – insbesondere der Typ 2 als typische Krankheit einer Wohlstandsgesellschaft – stellt mit seinen vielschichtigen chronischen Komplikationen auch im urologischen Bereich ein wachsendes Problem dar. Seine systemischen Folgeerscheinungen betreffen einerseits klassische urologische Gebiete wie die diabetische Nephropathie als häufigste Ursache für terminale Niereninsuffizienz, sowie benigne Prostatahyperplasie, Symptome des unteren Harntraktes (LUTS) und möglicherweise Blasenfunktionsstörungen. Andererseits kommt es im Zusammenhang mit Diabetes zu einer Reihe von Beschwerden im andrologischen Bereich. Diesbezügliche Störungen der reproduktiven Gesundheit und Hypogonadismus sind sich ausweitende Betätigungsfelder für den Urologen.

Niedrige Testosteronspiegel sind bei Diabetikern weit verbreitet. Betroffene Männer leiden vielfach unter einem symptomatischen Hypogonadismus, durch den ihre Lebensqualität erheblich eingeschränkt sein kann. Andererseits gibt es auch Befunde wonach niedrige Testosteronspiegel bzw. ein symptomatischer Hypogonadismus als Prädiktor für einen Diabetes mellitus oder ein metabolisches Syndrom angesehen werden können.

Urologen können davon ausgehen, dass unter den Patienten mit erektiler Dysfunktion ein beträchtlicher Anteil Diabetiker ist. Darunter fallen oftmals auch Männer, deren Diabetes zuvor noch gar nicht entdeckt worden ist. Hierbei steht der Urologe in der Verantwortung, auch gelegentlich über den Tellerrand zu blicken, und Anstoß für eine Abklärung ausserhalb seines Fachbereichs zu geben.

Rätsel gibt der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Prostatakrebs auf. Diabetiker scheinen ein insgesamt geringeres Risiko zu haben, Prostatakrebs zu entwickeln. Diese inverse Beziehung wird in einer Reihe aktueller Studien anhand großer Kollektive zwar bestätigt, doch es scheint auch Untergruppen von Männern zu geben, bei denen unter Umständen sogar eine positive Beziehung zwischen Diabetes und Prostatakrebs besteht. Auch darin wird deutlich, dass Diabetes und urologische Belange auf vielfältige Weise verknüpft sind.

jfs ◀

Thema

28_Hypogonadismus und Diabetes mellitus
Testosteronmangel und Adipositas als Wegbereiter von Insulinresistenz

32_Sarkopenie

Wodurch kommt es im Alter zum Schwinden von Muskelmasse und damit verbunden an Körperkraft?

Fachliteratur

31_Diabetes mellitus und Prostatakrebsrisiko

31_Vitamine C, E und/oder Selen als Schutz vor Prostatakrebs?

35_Kälteabhängige Aktivierung braunen Fettgewebes bei Männern

36_Ist Akupunktur eine Behandlungsoption bei erektiler Dysfunktion?

36_Verlängerte Erektionsdauer unter Vardenafil-Therapie

37_Testosterontherapie nach radikaler Prostatektomie

38_Gabapentin bei Hitzewallungen unter Androgen-deprivation

39_Wie wirkt sich der prostatistische Harnröhrenknick auf die Harnflussrate aus?

39_Nykturie bei Männern mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom

Wissen will trainiert sein

40_Diabetes und Testosteronmangel
Testosteronsubstitution als Therapieoption bei Diabetes

Kongressberichte

42_EAU Stockholm 2009

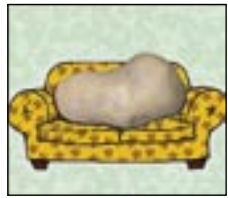
Pharmainformationen

45_Neuroendokrine Tumoren

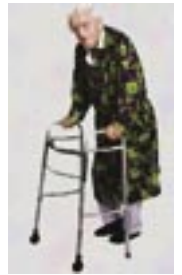
Interview mit Prof. Kurt Miller (Berlin)

46_Die Erweiterungsstudie REACT: Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erhalten Zugang zur effektiven Therapie mit RAD001

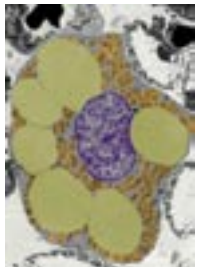
47_Impressum



28_Thema: Testosteronmangel und Adipositas als Wegbereiter von Insulinresistenz



32_Thema: Sarkopenie



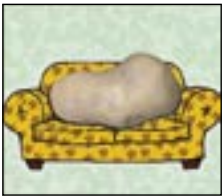
35_Braunes Fettgewebe



Titelbild: Diabetes mellitus Typ 2 – typische Krankheit einer Wohlstandsgesellschaft.

Hypogonadismus und Diabetes mellitus

Testosteronmangel und Adipositas als Wegbereiter von Insulinresistenz



Diabetes mellitus – insbesondere als Typ 2 und in Verbindung mit dem metabolischen Syndrom – stellt in zunehmendem Maße auch für den Urologen ein Problem dar. Die Zahl der Patienten mit Störungen des Glukose- und Insulinstoffwechsels, bei denen zugleich eine erektile Dysfunktion besteht, die unter den Symptomen eines Hypogonadismus leiden, oder bei denen weitere urologische Komplikationen auftreten, steigt ständig. Insulinresistenz ist ein wesentliches Merkmal des Diabetes mellitus Typ 2. Sie geht dem manifesten Diabetes vielfach um Jahre voraus und hat ihre Ursachen vor allem in Übergewicht und Bewegungsmangel. Andererseits steht Adipositas – insbesondere viszerale Adipositas – bei Männern signifikant in Verbindung mit einem niedrigen Serum-Testosteronspiegel und Insulinresistenz. Die damit verbundene inverse Beziehung zwischen Testosteron und Insulinresistenz wird höchstwahrscheinlich durch das Körperfett vermittelt. Bei einer Veränderung der Körperzusammensetzung in Verbindung mit einer Gewichtsreduktion können die Insulinresistenz und die Blutzuckerkontrolle positiv beeinflusst werden. Bei hypogonadalen Patienten ist der Testosteronausgleich hierfür unabdingbare Voraussetzung.

Aus Befunden über Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und endogenen Sexualhormonen lässt sich auf eine geschlechtsspezifische Ätiologie von Störungen des Glukose- und Insulinstoffwechsels schließen. Das zeigt sich auch darin, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Diesbezüglich kommt insbesondere dem Serum-Testosteron und dem Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG) eine Rolle zu. So besteht bei Männern eine signifikante Verbindung zwischen einem niedrigen Serum-

Testosteronspiegel, Insulinresistenz und Adipositas [1, 2].

Viszerale Adipositas häufigste Ursache für Insulinresistenz

Viszerales Fettgewebe ist metabolisch höchst aktiv. Via Portalkreislauf üben in der Leber freie Fettsäuren an, durch die die hepatische Insulinbindung und -aufnahme herabgesetzt, die Glukoneogenese stimuliert und die Insulinresistenz erhöht wird. In der Folge nehmen der Insulinspiegel und die Insulinresistenz systemisch zu [2].

Tchernof et al. (1995) fanden Indizien dafür, dass bei Männern die Beziehung zwischen Androgenspiegeln und plasmatischen Indices der Glukose-Insulin-Homöostase im Wesentlichen durch das Gesamtkörperfett und das viszerale Fettgewebe zustandekommt [3]. Tsai et al. (2004) bestätigten das und ermittelten, dass die inverse Beziehung zwischen Testosteron und Insulinresistenz unabhängig von SHBG durch das Körperfett vermittelt wird. In einer Querschnittsanalyse von Daten nicht-diabetischer Männer mittleren Alters erwiesen sich die Spiegel an

freiem und biologisch aktivem (nicht an SHBG gebundenem) Testosteron zwar invers mit verschiedenen Indizes der Insulinresistenz korreliert, doch dieser Zusammenhang verlor sich, wenn Korrekturen für regionales und Gesamtfettgewebe vorgenommen wurden [4].

Im Gegensatz zur Insulinresistenz scheint beim Diabetes ein direkter Zusammenhang mit niedrigen Spiegeln an Testosteron zu bestehen. Svartberg et al. (2004) bestimmten im Rahmen der Tromsø-Studie bei 1 419 Männern die Spiegel an Gesamttestosteron und SHBG im Serum sowie die Konzentration an glykosyliertem Hämoglobin (HbA_{1c}). Hierbei ergab sich zwar eine signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten Konzentration an HbA_{1c} wie auch dem Vorliegen eines Diabetes und niedrigen Spiegeln sowohl an Testosteron als auch an SHBG, doch dieser Zusammenhang war unabhängig von den Kovariaten Adipositas und Körperfettverteilung [5].

Prävalenz niedriger Testosteronspiegel bei Insulinresistenz/ Diabetes mellitus

Ding et al. publizierten 2006 einen systematischen Review und Metaanalysen aus 43 Querschnitts- und prospektiven Studien zum Zusammenhang zwischen endogenen Sexualhormonspiegeln und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 bei beiden Geschlechtern. In Querschnittstudien lagen die Serum-Testosteronspiegel bei Männern mit Diabetes Typ 2 im Mittel um ca. 0,77 ng/ml niedriger als bei den Kontrollen. Im Gegensatz dazu hatten Diabetikerinnen leicht erhöhte Testosteronspiegel. Aus den prospektiven Studien geht hervor, dass bei Männern mit höheren Testosteronspiegeln (4,49 bis 6,05 ng/ml), das Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln um 42 % niedriger war als bei Männern mit einem niedrigen Testosteronspiegel (Bereich: 2,13 bis 4,47

ng/ml). Auch diesbezüglich bestand tendenziell bei Frauen eine umgekehrte Beziehung [6].

In einer aktuellen australischen Studie hatten 43 % der Männer mit einem Diabetes mellitus Typ 2 einen Spiegel an Gesamttestosteron unter 10 nmol/l und 57 % einen Spiegel an berechnetem freien Testosteron unter 0,23 nmol/l. Bei Männern mit einem Diabetes mellitus Typ 1 waren 20 % anhand ihrer Spiegel an freiem Testosteron als hypogonadal einzustufen. Alterskorrigiert entspricht das etwa der Rate bei Typ-2-Diabetikern. Bei beiden Formen von Diabetes mellitus waren die Spiegel an freiem Testosteron unabhängig mit der Insulinresistenz – berechnet nach der Formel für das Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) – korreliert. Bei Typ-2-Diabetikern traf das auch für Gesamttestosteron zu [7].

In derselben Studie wurde bei einer Untergruppe der Typ-2-Diabetiker auch gezeigt, dass sich der Testosteronspiegel innerhalb eines halben Jahres erhöht, wenn sich durch therapeutische Intervention und/oder einen veränderten Lebensstil die Insulinresistenz bessert.

Klinischer Hypogonadismus bei Männern mit Diabetes mellitus

Von einem klinischen Hypogonadismus ist auszugehen, wenn sowohl ein Testosterondefizit festgestellt wurde, als auch diesbezügliche Symptome wie Sexualstörungen, Müdigkeit, Vitalitätsverlust, unerklärliche körperliche Leistungseinbußen und eine veränderte Stimmungslage vorliegen.

In einer Querschnittsstudie mit 355 Typ-2-Diabetikern wiesen 17 % der Männer einen Spiegel an Gesamttestosteron <8 nmol/l auf und litten an typischen Symptomen eines Testosteronmangels. Als grenzwertig hypogonadal wurden Patienten eingestuft, wenn Symptome bei einem Spiegel an Gesamttesto-

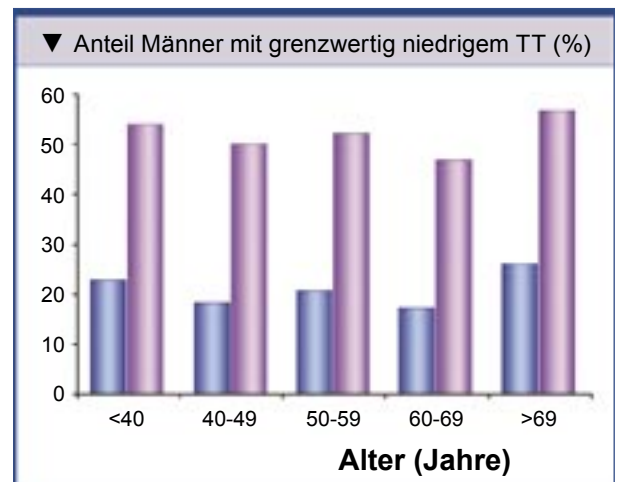


Abb. 1: Anteil der Typ-2-Diabetiker mit niedrigem (< 8 nmol/l) und grenzwertig niedrigem (8–12 nmol/l) Gesamttestosteronspiegel (TT) nach Altersdekaden (Kapoor D, et al. 2007).

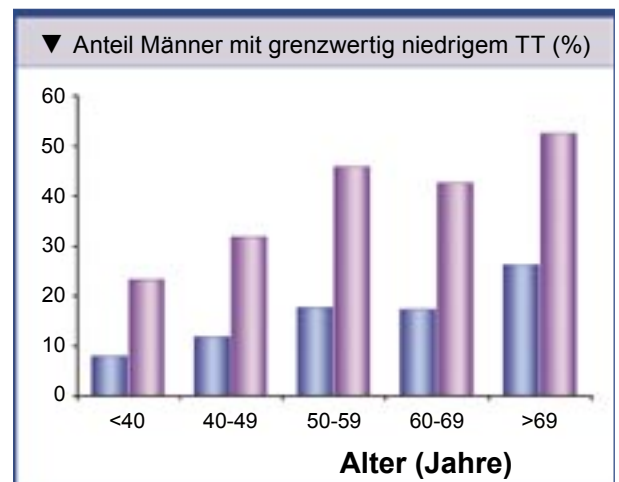


Abb. 2: Anteil der Typ-2-Diabetiker mit niedrigem (< 8 nmol/l) und grenzwertig niedrigem (8–12 nmol/l) Gesamttestosteronspiegel (TT) bei denen Symptome eines Testosteronmangels auftraten nach Altersdekaden (Kapoor D, et al. 2007).

steron zwischen 8 und 12 nmol/l auftraten. Der Anteil der Typ-2-Diabetiker mit niedrigen Testosteronspiegeln in verschiedenen Altersdekaden war zwar ziemlich konstant (Abb. 1), doch mit zunehmendem Alter stellte sich vermehrt ein manifester Hypogonadismus ein (Abb. 2) [8].

Diabetiker als Problempatienten bei erektiler Dysfunktion

Unter den zahlreichen Risikofaktoren für eine erektile Dysfunktion

(ED) wie Alter, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas, koronare Herzerkrankungen, LUTS, Rauchen und Diabetes mellitus ist letzterer einer der wichtigsten. Das Risiko steigt „exponentiell“ mit Fortdauer der Krankheit, einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle und weiteren neurologischen Komplikationen. Nach Daten der Massachusetts Male Aging Study ist die Prävalenz von Erektionsstörungen bei Diabetikern etwa doppelt so hoch wie in der restlichen männlichen Bevölkerung [9]. Neben einer ED können gegebenenfalls auch eine verminderte Libido, Orgasmusstörungen und retrograde Ejakulationen mit Diabetes im Zusammenhang stehen.

Trotz der erstaunlichen Behandlungserfolge bei ED mit modernen Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren gelten Diabetiker mit ED nach wie vor als Problempatienten. Bei Männern mit ungeklärter, schwer therapierbarer ED ergibt sich unter Umständen der Verdacht auf einen bislang nicht diagnostizierten Diabetes mellitus.

Die Untersuchungsergebnisse bei Diabetikern deuten überwiegend darauf hin, dass durch die Degeneration nitriger Nerven im Penis die NO-vermittelte Relaxation der kavernen glatten Muskelzellen verhindert wird. Noch nicht geklärt ist, ob Mikroangiopathien die erektile Funktion direkt oder über die Verursachung von Neuropathien beeinträchtigen.

Verringerung der Insulinresistenz und verbesserte Blutzuckerkontrolle bei Testosteronausgleich

Bei Ausgleich eines Testosteronmangels wird ein endokrines Milieu geschaffen, das die Reduktion des Körperfetts begünstigt. Entsprechend wurden in verschiedenen kleinen Studien günstige Effekte einer Substitutionstherapie bei adipösen Männern

mit niedrigem Spiegel an Gesamttestosteron auf die Insulinsensitivität beobachtet [10, 11].

In einer Placebo-kontrollierten Crossover-Studie ermittelten Kapoor D, et al. (2006), dass es durch Testosteronausgleich bei hypogonadalen Typ-2-Diabetikern zu verminderter Insulinresistenz (gemessen anhand des Surrogat-Parameters HOMA) und niedrigeren Blutzuckerwerten kommt. Zugleich wurden verringerte Spiegel an Gesamtcholesterin gemessen und die Abnahme viszeralen Fettgewebes anhand der Abnahme des Bauchumfanges registriert. Insgesamt kann somit von einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos ausgegangen werden [12].

Basu et al. (2007) behandelten ältere Männer mit relativem Testosteronmangel zwei Jahre lang mit einem Testosteronpaster (5 mg/d) und fanden trotz Anhebung des Testosteronspiegels in den physiologischen Bereich keine Verbesserung der Glukosetoleranz oder Veränderungen der Insulinsekretion, der Insulinwirkung, der Glukoseeffektivität, der hepatischen Insulin-clearance und des postprandialen Glukosemetabolismus [13].

In einer Praxisstudie registrierte Heufelder A (2009) bei Typ-2-Diabetikern mit niedrigem freiem Testosteron Verbesserungen der Blutzucker- und Cholesterinwerte sowie eine niedrigere Konzentration an glykosyliertem Hämoglobin aufgrund von verhaltenstherapeutischen Maßnahmen allein, die aber deutlich stärker ausgeprägt waren, wenn die Lebensstiländerung durch einen Testosteronausgleich begleitet wurde. Der Münchener Endokrinologe kommt zu dem Schluss, dass die Kombination einer adäquaten Ernährungsweise, körperlicher Betätigung und Widerstands-Krafttraining mit der Gabe von Testosteron positive Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung (Reduktion der Fettmasse/Zunahme der fettfreien Körpermasse) hat, und auch zu einer Verbesserung der me-

tabolischen Kontrolle wie auch zu einer Verminderung kardiovaskulärer Risiken beitragen kann [14].

jfs ◀

Literatur:

- [1] Rice D, Brannigan RE, Campbell RK, et al. 2008. Men's health, low testosterone, and diabetes. Individualized treatment and a multidisciplinary approach. *Diabetes Educ* 34(Suppl 5):97S-112S.
- [2] Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH, 2005. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 63: 236-250.
- [3] Tchernof A, Despres JP, Dupont A, et al. 1995. Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men. Importance of visceral adipose tissue. *Diabetes Care* 18:292-299.
- [4] Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ, 2004. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance. Influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care* 27:761-768.
- [5] Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J, Jorde R, 2007. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. *The Tromsø Study. Diabetes Metab* 30:29-34.
- [6] 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.
- [7] Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. 2008. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1834-1840.
- [8] Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. 2007. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:911-917.
- [9] Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. 2000. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 163:460-463.
- [10] Simon D, Charles MA, Lahlou N, et al. 2001. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone. *Diabetes Care* 24:2149-2151.
- [11] Marin P, Holmang S, Jonsson L, et al. 1992. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 16:991-997.
- [12] Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH, 2006. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control visceral adiposity, and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154:899-906.
- [13] Basu R, Dalla Man C, Campioni M, et al. 2007. Effect of two years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men. *Diabetes Care* 30:1972-1978.
- [14] Heufelder A, 2008. Testosterone, the metabolic syndrome and diabetes mellitus *J Men's Health* 5: S11-S17.

Diabetes mellitus und Prostatakrebsrisiko

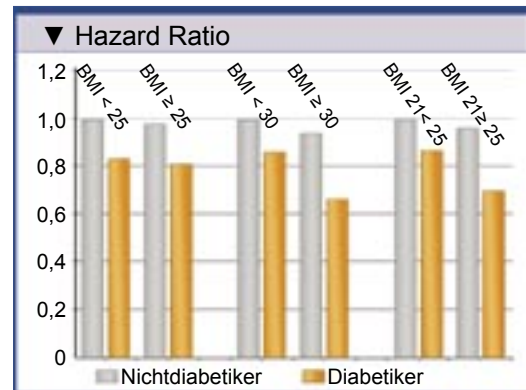
In einer Reihe epidemiologischer Studien wurde eine inverse Beziehung zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Prostatakrebs festgestellt. Männer europäischer Herkunft mit Diabetes haben ein etwa 20 % geringeres Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln als Nichtdiabetiker.

Walters et al. (2009) untersuchten, inwieweit die hauptsächlich bei Diabetikern europäischer Herkunft ermittelte Senkung des Prostatakrebsrisikos auch für andere Bevölkerungsgruppen (Afroamerikaner, Latinos, Amerikaner japanischer Herkunft, native Hawaiianer) den USA zutrifft. Sie fanden zwar einen trendmäßig geringeren „Schutz“ vor Prostatakrebs bei afroamerikanischen Diabetikern, doch das Prostatakrebsrisiko war bei Diabetikern in allen ethnischen Gruppen reduziert.

Leitzmann et al. (2008) ermittelten bei einem prospektiven Screening von 33 088 Männern zwar

ebenfalls eine inverse Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Prostatakrebs im Frühstadium, doch es fand sich kein Zusammenhang mit aggressiven Prostatakarzinomen. Zudem lassen die Analysen vermuten, dass eine positive Korrelation zwischen Diabetes und aggressiven Prostatakarzinomen in einer Untergruppe von Männern mit niedrigem BMI besteht.

Kasper et al. (2009) untersuchten die Verbindung zwischen Diabetes und dem Prostatakrebsrisiko in der Health Professionals Follow-up Study von 1986 bis 2004. In diesem Zeitraum wurden 4 511 Fälle von Prostatakrebs registriert. Das Hazard Ratio für das Prostatakrebsrisiko von Männern mit gegenüber Männern ohne Diabetes betrug 0,83 (95 % CI: 0,74-0,94). Zwar war das Prostatakrebsrisiko im ersten Jahr nach der Diabetes-Diagnose noch nicht verringert, es sank danach aber mit der Dauer des bestehenden Diabetes. Adipöse Dia-



Hazard Ratios für Prostatakrebsrisiko bei Diabetikern und Nichtdiabetikern gesondert nach aktuellem Body Mass Index (BMI; nach Kasper et al. 2009).

betiker hatten ein geringeres Prostatakrebsrisiko als nicht adipöse Diabetiker oder adipöse Nichtdiabetiker (Abb.).

Walters KM, Henderson BE, Stram DO, et al. 2009. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 169:937-945.

Leitzmann MF, Ahn J, Albanes D, et al. 2008. Diabetes mellitus and prostate cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Causes Control* 19:1267-1276.

Kasper JS, Liu Y, Giovannucci E. 2009. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 124:1398-1403.

FAZIT: Antioxidative Supplemente erwiesen sich in zwei großen Studien hinsichtlich der Prävention von Prostatakrebs als ineffektiv.

→ In einem Editorial kommentiert Peter Gann, dass Selen, Vitamin E und andere Antioxidantien anhand der aktuellen Datenlage nicht zur Prävention von Prostatakrebs empfohlen werden sollten.

Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. 2009. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers. *JAMA* 301:39-51.

Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. 2009. Vitamins E and C in the prevention of prostate cancer and total cancer in men. *JAMA* 301:52-62.

Gann PH. 2009. Randomized trials of antioxidant supplementation for cancer prevention. *JAMA* 301:102-103.

Vitamine C, E und/oder Selen als Schutz vor Prostatakrebs?

In zwei Studien wurde die längerfristige Supplementierung von Vitamin C oder E sowie die von Vitamin E und/oder Selen hinsichtlich der Prävention von Prostatakrebs jeweils Placebo-kontrolliert geprüft (Lippman SM, et al. 2009; Gaziano JM, et al. 2009):

Selen und Vitamin E ...

... erwiesen sich einzeln und in Kombination in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Prüfung (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) mit mehr als 35 000 Teilnehmern über 50 Jahren während einer medianen Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren zur Prävention von Prostatakrebs als ineffektiv (Lippman SM, et al. 2009).

Vitamin C und Vitamin E ...

... hatten in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (Physician's Health Study II) jeweils keine präventiven Effekte hinsichtlich der Entwicklung von Prostatakrebs. An der Prüfung beteiligten sich nahezu 15 000 Ärzte. Das mittlere Follow-up betrug acht Jahre (Gaziano JM, et al. 2009).

Sarkopenie

Wodurch kommt es im Alter zum Schwinden von Muskelmasse und damit verbunden an Körperkraft?



Der alternde Skelettmuskel verliert einerseits an Fleischmasse und andererseits findet zunehmend eine Infiltration von Fettgewebe statt (Myosteatose). Mit dem Begriff Sarkopenie („Mangel an Fleisch“) wird zumeist der nicht beabsichtigte Verlust von Skelettmuskulatur und die damit verbundene Abnahme an Körperkraft bezeichnet [1]. Nach Baumgartner et al. (1998) besteht eine Sarkopenie ab einer um zwei Standardabweichungen geringeren Muskelmasse als bei jungen, gesunden Männern [2]. Anhand dieses Kriteriums weisen bis zu 50 % der über 80-jährigen Männer eine Sarkopenie auf. Damit ist ein deutlich erhöhtes Risiko für Gebrechlichkeit verbunden. Insofern kommt der Vermeidung bzw. der Therapie von Sarkopenie in einer älter werdenden Gesellschaft eine erhebliche Bedeutung zu.

Sarkopenie und Gebrechlichkeit

Für ältere Menschen sind Sarkopenie und Gebrechlichkeit höchst relevante Krankheitsentitäten hinsichtlich der Möglichkeit, ein unabhängiges Leben führen zu können. Während der Begriff Gebrechlichkeit in der Geriatrie seit langem populär ist, führt Sarkopenie ein von Klinikern meist wenig beachtetes Schattendasein in der Grundlagenforschung.

Bauer und Sieber (2008) diskutieren Sarkopenie als unspezifisches klinisches Zeichen, das häufig als altersassoziierte Erscheinung auftritt. Andererseits kann Sarkopenie aber auch durch Krankheiten unabhängig vom Alterungsprozess ver-

ursacht sein. Im Gegensatz dazu beschreibt der Begriff Gebrechlichkeit ein geriatrisches Syndrom, bei dem Sarkopenie zwar eine fundamentale Komponente darstellt, wobei der Krankheitszustand insgesamt jedoch auf dem komplexen Zusammenspiel einer Vielzahl von Faktoren beruht [3].

Wie verändert sich im Alter die Körperzusammensetzung?

Mit zunehmendem Alter verändert sich die Zusammensetzung der Körpermasse insofern, als insbesondere der prozentuale Anteil an Fettgewebe größer wird. Doch neben der quantitativen Reduktion kommt es auch zu qualitativen Veränderun-

gen der fettfreien Masse. Bei 20- bis 30-jährigen Männern machen die zellulären Bestandteile knapp 60 % der fettfreien Körpermasse aus. Im Alter sinkt dieser Anteil bei den über 80-Jährigen auf etwa 45 % ab. Da jedoch die fettfreie Masse insgesamt deutlich abnimmt, ist der absolute Verlust an Zellmaterial noch deutlich größer. An ihrer Stelle nimmt das interstitielle Bindegewebe mit vermehrten Wassereinlagerungen einen immer größeren Raum ein. Der Hauptteil der verloren gegangenen Zellmasse sind Muskelbestandteile wie insbesondere kontraktile Muskelzellproteine.

Epidemiologischen Untersuchungen zufolge beginnt sowohl bei Män-

nen als auch bei Frauen die Masse der Skelettmuskulatur bereits nach der zweiten Lebensdekade allmählich abzunehmen [4]. Ältere Männer haben deutlich weniger Skelettmuskel-Fasern als jüngere Männer. Insbesondere gehen im Laufe der Jahre Typ-II-Fasern verloren. In gleichem Maße nehmen das intramuskuläre faserige Bindegewebe und das Fettgewebe zu.

Parallel zur Abnahme der Muskelmasse sind mit zunehmendem Alter eingreifende physische Einbußen hinzunehmen. Neben der verminderten Kraft ist auch die Arbeitsleistung pro Zeiteinheit herabgesetzt [4]. Zudem sind Männer mit Sarkopenie etwa vierfach häufiger behindert als Männer mit normal großer Muskelmasse [2].

Altersassoziierter Verlust an Masse und Leistungsfähigkeit der Muskulatur

Auch bei aktiven, athletisch trainierten Menschen ändert sich mit zunehmenden Alter die Zusammensetzung des Körpers. Offenbar laufen mit der Zeit physiologische Prozesse ab, die unabwendbar zu einem Verlust an Muskelmasse und Körperkraft führen. Ob sich daraus allerdings ein klinisch relevantes Problem entwickelt, hängt von einer Reihe von Faktoren ab.

Als Ursachen der Sarkopenie und des Verlustes an Funktionalität werden verschiedene Mechanismen diskutiert [2, 5]:

- Abnahme des Wachstumshormons und der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren;
- Androgenmangel;
- Verlust von α -Motoneuronen im Rückenmark;
- Unzureichende Proteinaufnahme;
- Strukturelle Veränderungen der Muskelproteine, die mit verminderter Kontraktilität verbunden sind;
- Verringerte Umsatzrate von Muskelproteinen;

- Veränderte Stöchiometrie zwischen Myosin und Aktin;
- Oxidative Schäden insbesondere des Myosins;
- Dysregulierte katabol wirkende Zytokine;
- Bewegungsmangel.

Zur Entwicklung einer Sarkopenie trägt sicher auch die im Alter nachlassende Insulinwirkung bei. Das betrifft in erster Linie Diabetiker. Aber auch die bei älteren Menschen zunehmende Resistenz gegenüber dem Insulin begrenzt dessen anti-katabole Wirkung. Hierbei spielen neben dem Alter auch die Zunahme des viszeralen Fettgewebes und Bewegungsarmut eine zentrale Rolle. Insbesondere Einflüsse, die zu einer Erhöhung der Konzentration an Tumor-Nekrosefaktor- (TNF- α) beitragen, beeinträchtigen die Funktion der Insulinrezeptoren.

Spielt Testosteronsubstitution eine Rolle bei Vermeidung und Therapie von Sarkopenie?

Die einfachste und zugleich auch wirkungsvollste Maßnahme, einer Sarkopenie entgegenzuwirken, ist ausreichendes körperliches Training. Damit lassen sich auch bereits eingetretene Verluste an Muskelmasse rückgängig machen, so dass eine altersbezogen günstige Fett-Muskel-Relation hergestellt werden kann.

Bei Testosteronmangel stellt dessen Ausgleich eine Therapieoption bei Sarkopenie bzw. Gebrechlichkeit dar [6]. Allein durch eine Substitution von Testosteron lässt sich bei hypogonadalen Männern eine moderate Vermehrung der Muskelmasse (**Abb. 1**) insbesondere des Rumpfes und eine Verminderung der Fettmasse (**Abb. 2**) insbesondere in den Extremitäten erreichen, ohne dass jedoch die Muskelkraft (Beugen und Strecken des Kniegelenks) signifikant zunimmt [7]. Andere Arbeiten weisen allerdings auch eine geringgradige Zunahme

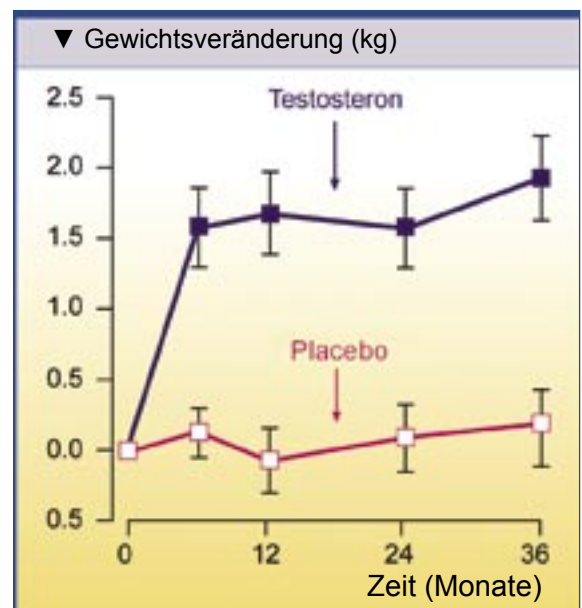


Abb. 1: Durchschnittliche Änderung der fettfreien Masse bei über 65-jährigen hypogonadalen Männern unter einer Testosteronbehandlung: Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). Die Veränderung gegenüber Placebo ist signifikant ($p < 0,005$) (nach Snyder et al., 1999).

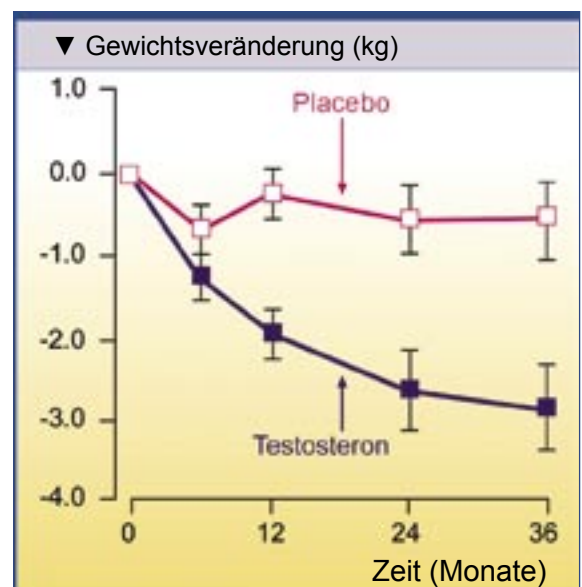


Abb. 2: Durchschnittliche Änderung der Fettmasse bei über 65-jährigen hypogonadalen Männern unter einer Testosteronbehandlung: Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). Die Veränderung gegenüber Placebo ist signifikant ($p < 0,005$) (nach Snyder et al., 1999).

der Muskelkraft nach. Offenbar aber muss die Funktionalität der Muskulatur auch durch Belastungstraining erarbeitet werden.

Vielfach waren die Teilnehmer in Studien zur Testosteronsubstitutionstherapie relativ gesunde Männer mit grenzwertig niedrigen Testosteronspiegeln. Allerdings wurden in einigen wenigen Untersuchungen auch die Effekte einer Testosterontherapie bei Männern mit chronischen Krankheiten (COPD, HIV und chronische Einnahme von Glukokortikoiden) mit ermutigendem Erfolg getestet [6].

Auch die Behandlung älterer Männer mit rekombinantem menschlichen Wachstumshormon (r-hGH) erbrachte zwar eine Optimierung der Muskel-Fett-Relation, nicht jedoch

eine Zunahme der Muskelkraft [8]. Untersuchungen mit niedrig dosiertem r-hGH in Kombination mit einer Testosteronsubstitution zeigten günstigere Ergebnisse als mit der jeweiligen Monotherapie [9]. *jfs* ◀

Literatur:

- [1] **Rosenberg IH, 1997.** Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 127:990S-991S.
- [2] **Baumgartner R, Koehler KM, Gallagher D, et al. 1998.** Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147:755-763.
- [3] **Bauer JM, Sieber CC, 2008.** Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol* 43:647-687.
- [4] **Joszi AC, Campbell WW, Joseph L, et al. 1999.** Changes in power with resistance

- training in older and younger men and women. *J Gerontol Med Sci* 54A:M591-M596.
- [5] **Thompson LV, 2009.** Age-related muscle dysfunction. *Exp Gerontol* 44:106-111.
- [6] **Srinivas-Shankar U, Wu FCW, 2009.** Frailty and muscle function: role for testosterone? *Front Horm Res* 37:133-149.
- [7] **Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. 1999.** Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2647-2653.
- [8] **Papadakis MA, Grady D, Black D, et al. 1996.** Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 124:708-716.
- [9] **Ivey FM, Herman SM, Hurley BF, et al. 1999.** Effects of GH and/or sex-steroid administration on thigh muscle and fat by magnetic resonance imaging in healthy elderly men and women. *Proc 81st Meeting of the endocrine Soc, San Diego, CA.*

Braunes Fettgewebe

Strukturmerkmale des braunen Fettgewebes

Neben weißem Fettgewebe existiert noch eine weitere Form von Bindegewebe, in dessen Zellen ebenfalls überwiegend Lipide eingelagert sind. Dieses braune Fettgewebe unterscheidet sich strukturell und funktionell beträchtlich vom mengenmäßig dominierenden weißen Fettgewebe.

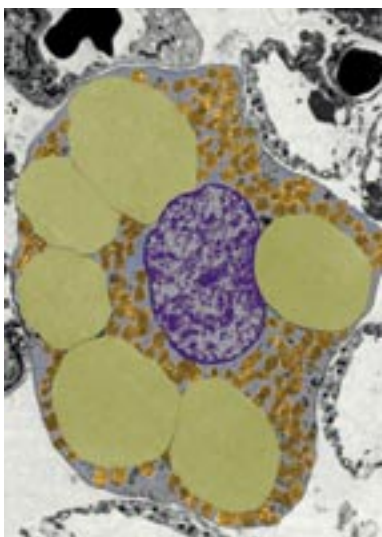
Die Adipozyten des braunen Fettgewebes enthalten zumeist mehrere kleine Fetttropfchen, so dass der Zellkern – anders als bei den Adipozyten des weißen Fettgewebes – zentral in der Zelle liegt. Der Gehalt an wässrigem Zytoplasma ist relativ höher als in Adipozyten des weißen Fettgewebes. Auffallend ist die große Zahl an Mitochondrien, deren hoher Gehalt an Zytochrom dem Gewebe die braune Färbung verleiht.

Mit fortschreitendem Alter verliert sich die charakteristische, plurivakuoläre Struktur des braunen Fettgewebes: Nach und nach kommt es in den einzelnen Adipozyten zur Ausbildung einer einzigen großen Vakuole, so dass ein Unterscheiden der beiden Fettgewebsarten morphologisch nur noch schwer oder aber überhaupt nicht mehr möglich ist.

Energie-Vergeudung schützt vor Adipositas

Braunes Fettgewebe ist kein Speicherfett. Es ist gewissermaßen der Gegenspieler des weißen Fettgewe-

bes: Denn anders als das weiße Fettgewebe, in dem mit Energie streng haushälterisch umgegangen wird, kann durch das braune Fettgewebe überschüssige Energie regelrecht vergeudet werden. Beispielsweise schützen sich mit dieser Methode Ratten gegebenenfalls vor Verfettung, wenn sie durch schmackhaftes, fettreiches Futter dazu verleitet sind, unverhältnismäßig viel zu fressen. In solchen Situationen wird im braunen Fettgewebe ein Prozess in Gang gesetzt, durch den Brennstoff in Wärme umgewandelt wird (Thermogenese), d.h. die Verbrennung der Fettsäuren wird von der Gewinnung des universellen Energieträgers ATP abgekoppelt. Das geschieht durch ein Enzym, das Entkoppelungsprotein 1 (UCP1; uncoupling protein 1), dessen Vorkommen auf die Mitochondrien im braunen Fettgewebe beschränkt ist. Mit Hilfe der Thermogenese können sich auch Säuglinge und Kleinkinder vor Auskühlung schützen. Die Thermogenese wird direkt vom sympathischen Nervensystem gesteuert. Damit die produzierte Wärme rasch dem übrigen Körper zugeführt werden kann, ist braunes Fettgewebe reichlich mit Blutgefäßen versehen.



Braune Fettzelle (Elektronenmikroskopie, Falschfarbendarstellung): Fetttropfchen sind in der Zelle multilokulär verteilt. Der Zellkern liegt zentral. Im Zytoplasma finden sich Mitochondrien in großer Zahl, deren Gehalt an Zytochromen dem Gewebe die braune Farbe verleiht.

Auch erwachsene Menschen verfügen über braunes Fettgewebe

Braunes Fettgewebe kommt in der Tierwelt insbesondere bei Vögeln, Nagetieren und Winterschläfern vor. Seine Verteilung ist regional begrenzt – insbesondere auf die Nierenlager, die Schilddrüse, den Aortenbogen und auf den Raum zwischen den Schulterblättern.

Beim Menschen galt das Vorkommen braunen Fettgewebes lange Zeit nur während der Fetalentwicklung und im Kindesalter als gesichert. Doch mit Hilfe moderner molekularbiologischer Methoden ist es gelungen nachzuweisen, dass auch Erwachsene über die braune Variante des Fettgewebes verfügen. Spezifisch für braunes Fettgewebe ist die

Expression von UCP1. Adipozyten, in denen sich die mRNA von UCP1 nachweisen lässt, kommen im Fettgewebe des Menschen aus den Nierenlagern, aus der Bauchhöhle und der Unterhaut von Hals und der Supraklavikularregion vor. Weißes Fettgewebe ist bis zu einem gewissen Grad mit Adipozyten durchsetzt, die dem braunen Fettgewebe zuzuordnen sind.

Cypess et al. (2009) analysierten 3 640 aufeinander folgende ¹⁸F-FDG PET- und PET-CT Scans, die zu verschiedenen diagnostischen Zwecken angefertigt worden waren, auf das Vorhandensein substanzialer Lager von mutmaßlichem braunen Fett. Solche Lager fanden sich insbesondere in einer Region, die sich von der Vorderseite des Nackens zum Thorax erstreckt. Die Menge

des braunen Fettgewebes war bei Frauen größer als bei Männern. Sie stand insbesondere bei älteren Leuten im umgekehrten Verhältnis zum Body Mass Index (BMI).

Bei Untersuchungen mit fünf Probanden ermittelten Virtanen et al. (2009) eine durch Kälte induzierte 15-fache Glukoseaufnahme im parazervikalen und im supraklavikularen Fettgewebe. Zudem identifizierten sie UCP1-mRNA in Biopsieproben dieser Gewebe. *jfs* ◀

Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. 2009. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 360:1509-1517.

Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. 2009. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 360:1518-1525.

Kälteabhängige Aktivierung braunen Fettgewebes bei Männern

Lässt sich bei erwachsenen Männern der Energieverbrauch über die Aktivierung braunen Fettgewebes beeinflussen?

Vorkommen, Verteilung und Aktivität von braunem Fettgewebe sollte bei normalgewichtigen und übergewichtigen (adipösen) Männern unter kontrollierten Umgebungstemperaturen untersucht werden (van Marken Lichtenbelt WD, et al. 2009):

An der Studie beteiligten sich 24 Männer mit unterschiedlichem Body Mass Index (BMI; 10 Normalgewichtige <25 kg/m² und 14 Übergewichtige ≥25 kg/m²). Die Probanden ruhten sich zunächst in einer Klimakammer liegend eine Stunde lang bei 22°C aus. Anschließend wurde die Temperatur für zwei Stunden auf 16°C abgesenkt. Zur Messung der Aktivität des braunen Fettgewebes kamen ¹⁸F-Fluorodeoxyglukose (FDG)-Positronen-Emissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT) zur Anwendung. Körperzusammensetzung und Energieverbrauch wurden mittels Dual Energy X-Ray Absorptio-

metry (DEXA) bzw. indirekter Kalorimetrie gemessen.

Bei 23 der 24 Versuchspersonen wurde braunes Fettgewebe bei Kälteexposition, nicht aber unter thermoneutralen Bedingungen nachgewiesen. Die ¹⁸F-FDG-Aktivierung im Nacken, der Supraklavikularregion, der Brust und des Abdomens war allerdings sehr unterschiedlich ausgeprägt. Bei übergewichtigen und adipösen Männern war die Aktivität deutlich geringer als bei den normalgewichtigen Probanden (p=0,007).

Weder der BMI noch der prozentuale Anteil des Körperfettes standen im Zusammenhang mit brau-

nem Fettgewebe. Hingegen bestand eine positive Korrelation zwischen braunem Fettgewebe und der metabolischen Umsatzrate.

FAZIT: Bei milder Kälteexposition lässt sich bei fast allen jungen Männern braunes Fettgewebe nachweisen – dessen Aktivität bei Übergewicht oder Adipositas allerdings deutlich reduziert ist.

→ In einem Editorial betont Celi FS (2009), dass die hauptsächliche Botschaft dieser wie auch weiterer Studien darin besteht, dass braunes Fettgewebe auch beim erwachsenen Menschen vorkommt – und insbesondere, dass es auch aktiv ist. Interessant ist ferner, dass die Aktivität des braunen Fettgewebes in einem umgekehrten Verhältnis zum BMI und Indizes des metabolischen Syndroms steht. *jfs* ◀

Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommering JW, Smulders NM, et al. 2009. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 360:1500-1508.

Celi FS, 2009. Brown adipose tissue – when it pays to be inefficient. *N Engl J Med* 360: 1553-151556.

Ist Akupunktur eine Behandlungsoption bei erektiler Dysfunktion?

Mit Hilfe eines systematischen Reviews sollte die Beweislage für die Wirksamkeit von Akupunktur in der Behandlung von erektiler Dysfunktion (ED) ausgelotet werden (Lee MS, et al. 2009):

Durch Akupunktur soll sich die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) beeinflussen lassen.

In 15 elektronischen Datenbanken wurde eine systematische Suche ohne Sprachen-Begrenzung nach klinischen Studien zur Behandlung von ED mit Akupunktur durchgeführt.

Keine Beweise für Effektivität von Akupunktur bei ED

Die systematische Suche ergab vier Treffer. Je zwei dieser verwertbaren Studien waren randomisierte, kontrollierte und nicht kontrollier-

te klinische Prüfungen mit insgesamt 126 ED-Patienten. Als Ätiologien für die ED wurde überwiegend psychogen bzw. nicht organisch angegeben. Nur bei vier Patienten einer nicht kontrollierten Prüfung war die ED als organisch klassifiziert worden.

In einer kontrollierten Studie (n=21) ergaben sich positive Effekte der Akupunktur gegenüber der Scheinakupunktur (13/1) auf die erektile Funktion, während in der anderen (n=60) kein signifikanter Unterschied zwischen Akupunktur und Scheinakupunktur gefunden worden war.

In den nicht kontrollierten Studien wurde zwar überwiegend eine Besserung der ED registriert, doch die methodische Qualität der Untersuchungen wurde anhand des Jadad Score als gering eingestuft.

FAZIT: Anhand eines systematischen Reviews ergaben sich keine hinreichenden Beweise für eine erfolgreiche Intervention mittels Akupunktur in der Behandlung einer ED.

→ Die Untersuchungen erstreckten sich überwiegend auf weniger als zwei Monate. Bei dem bekanntermaßen erheblichen Placebo-Effekt zu Beginn einer bei ED-Therapie – zumal bei psychogener ED – wären in jedem Fall längere Behandlungszeiten erforderlich, um einen Effekt mit Sicherheit nachzuweisen. *jfs* ◀

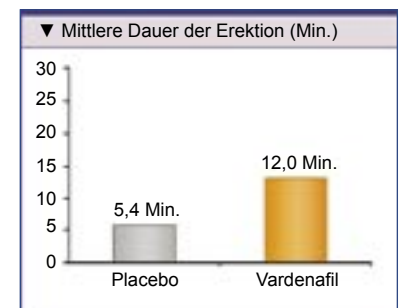
Lee MS, Shin B-C, Ernst E, 2009. Acupuncture for treating erectile dysfunction: a systemic review. BJU Int doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08422.x

Verlängerte Erektionsdauer bei Patienten mit erektiler Dysfunktion unter Vardenafil-Therapie

Die Wirksamkeit einer Therapie mit Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern bei Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) wurde bislang hauptsächlich mittels Fragebögen und einer Punktwertung der Effizienz der Behandlung in verschiedenen Domänen der erektilen Funktion beurteilt. In der ENDURANCE Study sollte erstmals primär die mit der Stoppuhr gemessene Dauer der Erektion, die zu einem erfolgreichen Geschlechtsverkehr führt, als Kriterium für die Effizienz einer ED-Therapie mit Vardenafil herangezogen werden (Rosenberg MT, et al. 2009):

ENDURANCE wurde als multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Crossover-Studie konzipiert, bei der die Erektionsdauer, die zu einem erfolgreichen Geschlechtsverkehr führt, bei Männern mit ED unter Einnahme einer fixen Do-

sis von 10 mg Vardenafil gegenüber Placebo verglichen wurde. Primäre Endpunkte waren SEP-3 (erfolgreich abgeschlossener Geschlechtsverkehr) und die von der Partnerin mit der Stoppuhr festgehaltene Erektionsdauer. Zu deren Messung wurde die Stoppuhr



Mittlere Erektionsdauer, die zu einem erfolgreich abgeschlossenen Geschlechtsverkehr führte, während einer vierwöchigen Behandlung mit 10 mg Vardenafil bzw. Placebo. Alle Männer wurden im Crossover-Verfahren mit einer einwöchigen Auswaschphase zwischen beiden Einnahmephase behandelt (nach Rosenberg MT, et al. 2009).

bei Erreichen einer zur Penetration tauglichen Erektionshärte eingeschaltet und beim Herausziehen des Penis aus der Vagina der

Partnerin angehalten – gleich ob ein Orgasmus stattgefunden hatte oder nicht.

Mehr als verdoppelte Erektionsdauer mit Vardenafil gegenüber Placebo

Von den 191 beteiligten Männern (mittleres Alter 49 Jahre) hatten 40 % eine mäßige und 33 % eine schwere ED. Der mittlere IIEF-ER Score im Gesamtkollektiv lag bei $13,3 \pm 4,6$. Die Ätiologie der ED wurde bei 92 Patienten als organisch, bei 93 Patienten als gemischt und bei 4 Patienten als psychogen bedingt diagnostiziert.

Die mittlere Erfolgsrate (SEP-3) war bei Patienten, die mit Vardenafil behandelt wurden, signifikant höher

als bei Patienten, die in der Placebo-Phase waren. Auf den einzelnen Patienten berechnet stieg die Rate erfolgreich abgeschlossener Geschlechtsverkehre mit Vardenafil von ausgangs 16,7 % auf 75,6 % – mit Placebo von 16,7 % auf 38,5 %. Während der vierwöchigen Behandlung mit Vardenafil betrug die mittlere (Least Squares) Erektionsdauer mit erfolgreich abgeschlossenem Geschlechtsverkehr $12,8 \pm 1,0$ Minuten gegenüber $5,4 \pm 1,0$ Minuten mit Placebo (**Abb.**).

FAZIT: Die Therapie mit 10 mg Vardenafil (Levitra®) führte bei ED-Patienten zu einer gegenüber Placebo weit überlegenen Erektionsdauer und ermöglichte einen erfolgreichen Geschlechtsverkehr.

→ Die Autoren betonen, dass es in der Studie weniger darauf ankam, die hinreichend belegte Überlegenheit von Vardenafil gegenüber Placebo zu bestätigen, als vielmehr dessen anhaltende Wirkung auf die Erektion anhand eines objektiven Verfahrens zu dokumentieren. Aufgrund der erheblich verlängerten Erektionsdauer folgerten sie, dass sich die starke, selektive Affinität von Vardenafil gegenüber PDE5 offenbar in einer potenten proerektilen Wirkung bemerkbar macht. *jfs* ◀

Rosenberg MT, Adams PL, McBride TA, et al. 2009. Improvement in duration of erection following phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy with vardenafil in men with erectile dysfunction; the ENDURANCE study. *Int J Clin Pract* 63:27-34.

Testosterontherapie nach radikaler Prostatektomie

Wie sicher ist eine Testosteronsubstitutionstherapie bei hypogonadalen Männern nach radikaler Prostatektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms?

Es wurden Veränderungen der Testosteron- und PSA-Spiegel im Serum bei hypogonadalen ehemaligen Prostatakrebs-Patienten nach radikaler Prostatektomie unter einer Testosteronsubstitutionstherapie beobachtet. Ferner sollte der Einfluss des pathologischen Gleason-Grades beurteilt werden (Khera M, et al. 2009):

Die Gabe von Testosteron bei ehemaligen Prostatakrebs-Patienten wird kontrovers diskutiert. Kritiker führen ins Feld, die erhöhten Androgenspiegel könnten das Wachstum von Residualtumoren fördern oder die Entstehung und Progression neuer Karzinome fördern

Mehrere kleine Untersuchungen – unter anderem bei Patienten mit PIN-Stadien – haben bisher jedoch keine Belege für diese Hypothese geliefert.

Inzwischen mehren sich die Meldungen, wonach Prostatakarzino-

me wohl eher bei niedrigen Testosteronspiegeln auftreten; diese Malignome könnten zudem noch prognostisch ungünstigere Stadien aufweisen.

In einigen kleinen Untersuchungen zur Testosterongabe nach Prostatakarzinom wurde gezeigt, dass sich die hypogonadalen Symptome durch die Therapie deutlich verbessern. Der Anstieg des Testosterons im Serum führte dabei nicht zu einem Anstieg der PSA-Werte.

In dieser größeren retrospektiven Studie haben Urologen aus Houston und New York gemeinsam mit

Kollegen aus Toronto 57 Patienten erfasst, die zwischen 2002 und 2008 nach kurativer Therapie eines Prostatakarzinoms hypogonadale Symptome beklagten und deshalb ein Testosterongel verordnet bekamen.

Die Voraussetzungen für die Hormontherapie waren klar definiert: Es musste von Seite der Pathologen ein eindeutiges Votum für negative Ränder der Chirurgie-Präparate vorliegen, eine Beteiligung von Lymphknoten musste ausgeschlossen sein, es durfte maximal ein Stadium T2 oder geringer vorgelegen haben und der PSA-Wert musste unter 0,1 ng/dl liegen.

Kein Anstieg der PSA-Werte bei Normalisierung der Testosteronspiegel

Die Hormontherapie wurde im Mittel 36 Monate nach der Prostatektomie begonnen. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich durchschnittlich über 13 Monate (1 bis 99 Monate).

Bei den 57 Männern im Alter zwischen 53 und 83 Jahren stiegen

die Testosteronkonzentrationen von Ausgangswerten um 255 ng/dl (8,8 nmol/l) auf Konzentrationen von 459 ng/dl (16 nmol/l) unter der Behandlung an.

Die PSA-Werte blieben bei allen Patienten während der Therapie unter 0,1 ng/dl, in keinem einzigen Fall wurde ein biochemisches Rezidiv dokumentiert.

Bei den 24 Männern mit einem ehemaligen Gleason-Score bis maximal 6 stiegen die Testosteronwerte nach rund 17-monatiger Therapie auf 639 ng/dl (22,1 nmol/l), bei 26 Patienten mit ehemals Gleason 7 auf 350 ng/dl (12,2 nmol/l) und bei Gleason 8 und darüber (n=8)

wurde ein Spiegel von 538 ng/dl (18,6 nmol/l) erreicht.

FAZIT: Mit transdermaler Testosterongabe wurden die Serum-Testosteronspiegel auf Normwerte angehoben, wobei die PSA-Werte der ehemaligen Krebspatienten in keinem Fall signifikant anstiegen.

→ Insbesondere vermerken die Untersucher, dass auch bei ehemals aggressiven Karzinomen kein biochemisches Rezidiv gefunden wurde. Dies könnte jedoch auch an der noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeit liegen, konzedieren die Autoren.

Die vorgelegten Daten sprechen jedoch bisher nicht für die Hypo-

these, dass subklinische Prostatakarzinome durch eine Testosterontherapie zum Wachsen stimuliert werden.

Für die Autoren legen die Ergebnisse nahe, dass die Testosterongabe bei ausgewählten Prostatektomiepatienten eine wirksame Therapie der hypogonadalen Symptome ermöglicht und sogar zu einer Besserung von Erektionsproblemen beitragen kann. **Le ◀**

Khera M, Grober ED, Najari B, et al. 2009. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.011161.x

Gabapentin bei Hitzewallungen unter Androgendeprivation

Für Prostatakrebs-Patienten, die sich einer Androgendeprivationstherapie (ADT) unterziehen, können Hitzewallungen ein stark belastendes Problem darstellen. Diesbezüglich wurde der therapeutische Effekt einer Behandlung mit Gabapentin in einer Phase-III-Studie getestet (Loprinzi CL, et al. 2009):

Während Hitzewallungen bei Frauen durch Behandlung mit Clonidin reduziert werden können, hat die gleiche Therapie bei Männern keine Wirkung.

Pilotstudien mit Gabapentin bei Frauen und Männern mit Hitzewallungen ließen auf positive Effekte schließen.

In der prospektiven, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung erhielten Männer mit Hitzewallungen unter einer

ADT Gabapentin (300, 600 bzw. 900 mg/d) oder Placebo. Die Häufigkeit und Schwere von Hitzewallungen wurde täglich während einer Einführungswoche ohne und vier Behandlungswochen mit Gabapentin registriert. Eine Punktwertung für die Schwere der Hitzewallungen errechnete sich aus der Bewertung der einzelnen Episoden aus dem Tagebuch für Hitzewallungen (1=mild; 2=mäßig; 3=schwer; 4=sehr schwer).

Moderate Abnahme von Hitzewallungen unter der Therapie mit Gabapentin

Die Häufigkeit von Hitzewallungen nahm unter der Therapie mit Gabapentin dosisabhängig ab. Zugleich verbesserte sich der Score für die Intensität von Hitzewallungen (**Tabelle**).

FAZIT: Bei vasomotorischen Störungen unter einer Androgendeprivationstherapie nahmen Hitzewallungen bei Behandlung mit Gabapentin moderat ab.

→ Die relativ bescheidene Reduktion von Hitzewallungen entspricht etwa der, wie sie auch bei Frauen mit Gabapentin in gleicher Dosierung erzielt wurde. Bei zahlreichen betroffenen Männern reicht der Effekt aus, um den Leidensdruck auf ein erträgliches Maß zu reduzieren. Die gute Verträglichkeit der Substanz ließ sich bei Patienten mit Schmerzsyndromen in höherer Dosierung bestätigen. **jfs ◀**

Loprinzi CL, Dueck AC, Khojraty BS, et al. 2009. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (NOOCB). *Ann Oncol* doi:10.1093/annonc/mdn644

Tabelle: Verbesserung der in der Häufigkeit und Schwere von Hitzewallungen

	Mediane prozentuale Abnahme (95 % Konfidenzintervall)			
	Placebo	300 mg/d	600 mg/d	900 mg/d
Frequenz von Hitzewallungen	21,5 (11,3-30,9)	22,8 (12,1-33,0)	31,8 (16,5-40,5)	45,5 (31,3-50,6)
Score für Hitzewallungen	27,0 (12,1-36,1)	27,0 (13,1-36,9)	33,8 (22,3-47,1)	44,4 (35,2-56,3)

Wie wirkt sich der prostatiche Harnröhrenknick auf die Harnflussrate aus?

Es wurde untersucht, inwieweit sich der prostatiche Harnröhrenknick bei der Harnflussrate bei Männern ohne benigne verursachte Obstruktion auswirkt (Cho KS, et al. 2008):

Für die Harnflussrate am Ende der prostatichen Urethra wurde ein theoretisches mathematisches Modell erarbeitet, und damit Veränderungen der Harnflussrate bei verschiedenen prostatichen Harnröhrenwinkeln berechnet.

Ferner wurden bei 65 gesunden Patienten ohne prostatiche Obstruktion mittels transrektalem Ultraschall der prostatiche Harnröhrenwinkel und das Prostatavolumen bestimmt. Uroflow-Messungen erfolgten am stehenden Patienten.

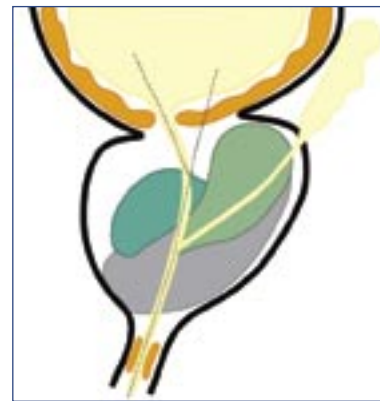
Inverse Beziehung zwischen intraprostatichem Harnröhrenwinkel und Qmax

Im Modell nahm die Harnflussrate mit steigendem Durchmesser der Urethra zu und verringerte sich bei

größerem Winkel am Verumontanum. Die Berechnungen ergaben eine um 28 % verringerte Harnflussrate, wenn der Harnröhrenwinkel von 35° auf 90° zunimmt.

Die medianen Werte des Alters, des Prostatavolumens, des intraprostatichen Harnröhrenwinkels und der maximalen Harnflussrate (Qmax) im Studienkollektiv betragen 54 Jahre, 24,9 cm³, 26° bzw. 24,2 ml/sek. In einer linearen Regressionsanalyse stand die Qmax im signifikanten Zusammenhang mit dem intraprostatichen Harnröhrenwinkel (p=0,005), nicht aber mit dem Prostatavolumen.

FAZIT: Die Stärke der intraprostatichen Abwinklung der Harnröhre stand in umgekehrter Beziehung zur Harnflussrate.



Im Bereich des Verumontanums beschreibt die prostatiche Urethra einen anterioren Winkel von etwa 35 Grad. Dieser Knick ist insbesondere bei Männern mit nodulärer Hyperplasie der Prostata oft stärker ausgeprägt.

→ Wenn die Harnflussrate bei Männern ohne Prostatavergrößerung aber mit vergrößertem intraprostatichem Harnröhrenwinkel verringert ist, könnte erwartet werden, dass sich ein stärkerer Knick in der prostatichen Urethra bei Männern mit BPH und obstruktiven Symptomen insbesondere nachteilig auf die Harnflussrate auswirkt. *jfs* ◀

Cho KS, Kim JH, Kim DJ, et al. 2008. Relationship between prostatic urethral angle and urinary flow rate: its implication in benign prostatic hyperplasia pathogenesis. *Urology* 71: 858-862.

Nykturie bei Männern mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom

Nykturie wurde verschiedentlich mit dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) in Verbindung gebracht. Diesbezüglich wurde bei OSAS-Patienten mit und ohne Nykturie ein Vergleich der klinischen Merkmale von Entleerungsstörungen und von OSA vorgenommen (Moriyama Y, et al. 2008):

Bei 73 OSAS-Patienten mit oder ohne Nykturie wurden der IPSS und der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bestimmt. Nykturie lag definitionsgemäß bei zwei oder mehr Toilettengängen pro Nacht vor. Der AHI ergab sich aus der Summe der pro Stunde ermittelten Episoden von Apnoe (mehr als 10 Sek. Atemstillstand) und Hypopnoe (Abnahme des Luftstroms auf unter 50 %).

Zusammenhang zwischen Nykturie und OSAS insbesondere bei unter 50-jährigen Männern

Nykturie wurde bei 30 der insgesamt 73 OSAS-Patienten festgestellt. Bei diesen Männern lag der AHI signifikant höher als bei Männern ohne Nykturie. Der Zusammenhang war bei OSAS-Patienten ≤50 Jahren deutlich stärker ausgeprägt als

bei älteren Männern. Ferner lagen bei den jüngeren OSAS-Patienten neben Nykturie keine weiteren Blasenentleerungsstörungen vor.

FAZIT: Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom scheint bei Männern unter 50 Jahren mit Nykturie ohne weitere Blasenentleerungsstörungen im Zusammenhang zu stehen.

→ Während bei älteren Männern eher eine Verbindung zwischen Nykturie und urologischen Blasenentleerungsstörungen besteht, findet sich bei jüngeren Männern vorwiegend eine Assoziation mit anderen Krankheiten wie insbesondere OSAS. *jfs* ◀

Moriyama Y, Miwa K, Tanaka H, et al. 2008. Nocturia in men less than 50 years of age may be associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Urology* 71:1096-1098.

Diabetes und Testosteronmangel

Testosteronsubstitution als Therapieoption bei Diabetes



Diabetes mellitus stellt auch in der urologischen Praxis ein stetig wachsendes Problem dar. In Verbindung mit weiteren Komponenten eines metabolischen Syndroms wie Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen kommt es bei Diabetikern vermehrt zu Hypogonadismus, erektiler Dysfunktion, Blasenentleerungsstörungen und zu einer Infektion des unteren Harntraktes [1, 2]. Ferner ist bei 20 % bis 30 % der Patienten eine diabetische Nephropathie zu beobachten. In den letzten Jahren wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Hypogonadismus und Diabetes mellitus Typ 2 deutlich. Hieraus resultiert die Möglichkeit bei Typ-2-Diabetikern mit niedrigen Testosteronspiegeln die Stoffwechsellaage auch mittels einer Testosteronsubstitutionstherapie zu verbessern.

Die Zahl der Typ-2-Diabetiker nimmt in den westlichen Industrieländern aufgrund der erhöhten Lebenserwartung und eines wenig gesundheitsbewussten Lebensstils dramatisch zu. Solche, meist älteren Patienten weisen häufig zugleich niedrige Testosteronspiegel auf. Deshalb wird eine Untersuchung der Testosteronwerte bei Diabetes-Patienten in den Leitlinien zum Altershypogonadismus empfohlen [3]. Vielfach liegt bereits ein symptomatischer Hypogonadismus vor, und nicht selten sind es damit verbundene Sexualstörungen wie insbesondere eine erektile Dysfunktion, die Männer veranlassen, sich an einen Urologen zu wenden.

Zahlreiche Diabetiker mit erektiler Dysfunktion erweisen sich jedoch gegenüber einer Therapie mit Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern als resistent. Vielfach kommt es bei solchen Patienten aber nach Ausgleich eines Testosterondefizits zu einer deutlichen Verbesserung der erektilen Funktion [4].

In kontrollierten Interventionsstudien mit Testosteronausgleich wurden günstige Effekte auf den Knochenstoffwechsel, an der Muskulatur, auf die Blutbildung bei Anämie, sowie auf die Libido, die Stimmungslage, die kognitive Leistungsfähigkeit, die erektile Funktion, den Fettstoffwechsel, den Blutzucker, das Glykohämoglobin (HbA1c), die Insulinresistenz, die viszerale Adipositas und die Lebensqualität registriert [5]. In einer Placebo-kontrollierten Crossover-Studie mit hypogonadalen

Typ-2-Diabetikern kam es durch Testosteronausgleich zu verminderter Insulinresistenz, der Abnahme von viszeralem Fettgewebe, einem verringerten Spiegel an Gesamtcholesterin sowie zu verbesserter Blutzuckerkontrolle [6]. Ähnlich positive Effekte lassen sich auch durch körperliche Aktivität und die Einhaltung einer mediterranen Ernährung erreichen. Bei Diabetes-Patienten mit einem niedrigen Testosteronspiegel lassen sich durch den Ausgleich des Testosterondefizits jedoch noch deutlich bessere Ergebnisse erzielen, d.h. niedrigere Blutzucker-, Cholesterin- und HbA1c-Werte als allein durch Änderung des Lebensstils [7]. *Red. ◀*

[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] Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al. 2009. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 12:5-12.

[4] Shabsigh R, Kaufman J, Steidle J, Padma-Nathan H, 2004. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 172:658-663.

[5] Rice D, Brannigan RE, Campbell RK, et al. 2008. Men's health, low testosterone and diabetes. Individualized treatment and a multidisciplinary approach. *Diabetes Educ* 34(Suppl 5):97S-112S.

[6] Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones T H, 2006. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154:899-906.

[7] Heufelder A, 2008. Testosterone, the metabolic syndrome and diabetes mellitus. *J Men's Health* 5:S11-S17.

E-Mail: wissen@andrologen.info Fax: 0208 30 56-167

Richtig oder falsch: Finden Sie jeweils eine falsche Aussage

(Lesen Sie dazu auch "Testosteronmangel und Adipositas als Wegbereiter von Insulinresistenz" auf Seite 28)

1. Typ-2-Diabetes ...

- A ... ist bei Männern häufiger als bei Frauen.
- B ... ist ein Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßerkrankungen.
- C ... steht in kausaler Beziehung zu Hypergonadismus.
- D ... ist keine Komponente des metabolischen Syndroms.

2. Bei Diabetikern ...

- A ... mit niedrigen Testosteronspiegeln besteht ein gewisser Schutz vor mikrovaskulären Komplikationen.
- B ... ist viszerale Adipositas die häufigste Ursache für Insulinresistenz.
- C ... sollte immer auch der Androgenstatus ermittelt werden.
- D ... mit erektiler Dysfunktion wirken PDE5-Hemmer oft erst nach dem Ausgleich eines Testosteronmangels.

3. Hypogonadismus bei Diabetikern ...

- A ... ist nicht häufiger als in der allgemeinen männlichen Bevölkerung.
- B ... ist häufig mit einer gegenüber PDE5-Hemmern therapieresistenten erektilen Dysfunktion verbunden.
- C ... steht im Zusammenhang mit den kardiovaskulären Risikofaktoren viszerale Adipositas und Insulinresistenz.
- D ... wird mit dem Vorkommen und dem Schweregrad von Atherosklerose in Verbindung gebracht.

4. Testosteronausgleich bei Typ-2-Diabetikern^{1,2} ...

- A ... bewirkt eine verminderte Insulinresistenz.
- B ... hat positive Effekte auf die Körperzusammensetzung.
- C ... erübrigt die Einhaltung eines gesundheitsbewussten Lebensstils.
- D ... führt zu verbesserter Blutzuckerkontrolle.

1) Kapoor D, et al. 2006. Eur J Endocrinol 154:899-906.

2) Heufelder A, 2008. J Men's Health 5:S11-S17.

Haben Sie alle Falschaussagen erkannt?
Dann schicken Sie uns die Lösung (per Fax, E-Mail oder Postkarte) zu. Unter den ersten 50 richtigen Einsendungen werden Gewinne verlost.

Die Auflösung finden Sie im Internet unter www.andrologen.info/wissen.htm und in der nächsten Ausgabe von andrologen.info.



**Auflösung aus der Februar-Ausgabe:
1C, 2E, 3D, 4C**

Mit freundlicher Unterstützung der Solvay Arzneimittel GmbH

Androtop[®] Gel
Testosteron Gel

**Effektiv bei
Testosteronmangel***



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

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



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

Fortschritt aus Überzeugung[®]

PSA-Screening senkt PCa-Mortalität

Eine um bis zu 20 % reduzierte Mortalität von Prostatakarzinomen weist die mit Spannung erwartete und weltweit größte Studie zum PSA-Screening aus. In absoluten Zahlen: Sieben krankheitsspezifische Todesfälle weniger pro 10 000 Screening-Teilnehmer im Verlauf von neun Jahren.

In die Europäische randomisierte Studie zum Screening für Prostatakarzinome (ERSPC) gingen seit 1990 über 160 000 Patienten (55-69 Jahre) aus sechs Ländern ein. Als cut-off-Level für eine Biopsie diente ein PSA-Wert von 3,0 ng/ml. Wie Prof. Fritz Schröder (Rotterdam) erläuterte, müssen 1 408 Männer gescreent und 48 behandelt werden, um innerhalb von zehn Jahren einen Todes-

fall durch ein Prostatakarzinom (PCa) zu vermeiden. Die entdeckten Karzinome waren allerdings zu rund 30 % langsam wachsend und damit indolent – eine Überdiagnostik, die erhebliche Kosten verursacht und erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen hat. Entsprechende Auswertungen kündigte Schröder für die nahe Zukunft an. Lebensqualität und Kosteneffizienz sind wichtige Grundlagen bei der Entscheidung für oder wider ein nationales Screening-Programm.

Zeitgleich mit der Publikation dieser Studie wurde im New England Journal of Medicine auch eine US-Untersuchung veröffentlicht. Zwar mit zusätzlicher digitaler rektaler Unter-

suchung, aber deutlich geringerer Fall- und Todesfallzahl (174 Prostatakrebstote versus 540 in der EU-Studie), fand sich bei elfjähriger Nachbeobachtung kein Nutzen hinsichtlich der Mortalität. Ein Ende der Diskussion um Nutzen und Schaden des PSA-Screening ist für den Kommentator des Journals deshalb vorerst nicht abzusehen.

Das Hauptproblem beim PSA-Screening ist die Überdiagnostik mit der Folge unnötiger Biopsien – aber auch ein fehlender unterer Grenzwert. Wie der Kontrollarm des Prostate Cancer Prevention Trials gezeigt hat, können Prostatakarzinome auch bei sehr niedrigen PSA-Werten auftreten, erklärte Dr. Monique Roobol (Rotterdam). Gesucht werden deshalb prostata-spezifische Substanzen, die eine Unterscheidung von aggressiven und indolenten Formen erlauben. *Le* ◀

Lokalisiertes PCa: Vorteile des Eingriffs auch nach 12 Jahren

Beim lokalisierten PCa sind bessere Verlaufparameter gefragt, wie Prof. Lars Homberg (Uppsala) anhand der skandinavischen Studie zum Vergleich der aktiven Überwachung (watchful waiting) und der radikalen Prostatektomie ausführte. Bereits vor drei Jahren und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren wurde ein – wenn auch

bescheidener – Überlebensvorteil für die Intervention ausgewiesen. Das Risiko für Metastasen und Progress war dagegen substanziell vermindert. Die aktuelle Auswertung nach über 10-jähriger Nachbeobachtung ergab ein um 5,4 % vermindertes absolutes Risiko für das krankheitsspezifische Überleben nach zwölf Jahren. Durch aussage-

kräftigere Tests könnte der Nutzen weiter erhöht werden, so Homberg.

Bei der Lebensqualität unterschieden sich zwar die beklagten Symptome, aber insgesamt waren die Angaben zur Zufriedenheit vergleichbar. „Die Nebenwirkungen des Eingriffs nehmen entweder über die Zeit ab oder die Männer haben sich daran gewöhnt“, kommentiert Holmberg und betont die eingehende Aufklärung über die zu erwartenden Folgen beider Therapieregimes, bevor die Wahl getroffen wird. *Le* ◀

Gesucht: Molekulare Marker der Aggressivität

Der erste kommerziell erhältliche diesbezügliche Test beruht auf der Überexpression von PCA3: Im Mittel findet sich bei 95 % der Karzinome eine 66-fach erhöhte Expression im Urin, verglichen mit benigne verändertem oder normalem Prostatagewebe. Bei erhöhtem PSA soll der Test eine Unterscheidung zwischen potenziell indolenten und klinisch relevanten Prostatakarzinomen erlauben. Die Validität wird derzeit im

Rahmen der ERSPC geprüft. Falls die PCA3-Spiegel mit dem Tumolvolumen korrelieren, könnten die Werte zur Entscheidung für oder gegen aktive Überwachung genutzt werden. Derzeit wird der Test bei erhöhtem PSA und negativer Stanze als Entscheidungshilfe für die Re-Biopsie validiert.

Intensiv beforscht wird auch das Fusionsgen *TMPRSS2-ERG*, das bei 40-70 % der PCa nachzuweisen ist. *TMPRSS2* wird

als Androgen-reguliertes Gen, überwiegend in der Prostata exprimiert. ERG ist ein Onkogen und zählt zur Großfamilie der ETS-Transkriptionsfaktoren. Die Daten zur prognostischen Wertigkeit des Fusionsgenes sind nach Angaben von Prof. Jan Trapman (Rotterdam) allerdings noch widersprüchlich.

Die jüngste Neuentdeckung auf dem Gebiet der molekularen Marker ist Sarkosin. Die noch jungen Daten zu diesem potenzieller Marker für Aggressivität hat Dr. Chris Beecher (Michigan) vorgestellt. Es wurden 45 Gewebeproben,

110 Blut- und ebenso viele Urinproben von Patienten mit metastasiertem und lokalisiertem PCa sowie von BPH-Patienten gescreent. Gefunden wurden 1 800 unterschiedlich exprimierte Metabolite. Aus ihnen wurde Sarkosin ausgewählt, dessen erhöhte Spiegel sich in weiteren Proben aggressiver PCa bestätigt ließen. In Zellkulturen gelang zudem der Nachweis, dass Sarkosin nicht invasive in invasive Zelllinien umwandelt – und bei manipulierten Zelllinien die Invasivität

reduziert, wenn das Enzym „stillgelegt“ wird, das die Bildung von Sarkosin aus Glycin bewerkstelligt.

Sarkosin ist auch im Urin zu detektieren, allerdings nur in niedriger Konzentration. „Es wird noch viel Arbeit sein, einen Test zu entwickeln und zu validieren“, sagte Beecher.

Urologen wünschen sich nicht nur Biomarker für Aggressivität, um die Therapie und Monitoring-Intervalle anzupassen, sondern auch Parameter, mit denen

die Zeit zur Progression abzuschätzen ist und die Aussagen zum Überleben ermöglichen, so Prof. Manfred Wirth (Dresden). In Verbindung mit dem PCA3-Test könnten zusätzliche unimäre Marker die diagnostische Aussagekraft weiter erhöhen. Auch zirkulierende Proteine werden geprüft, darunter Kallikrein2, EPCA2 (early prostate cancer Antigen), Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA), sein Rezeptor und insulinähnliche Wachstumsfaktoren. **Le ◀**

Neue Substanz zur Androgendeprivation

Neu in der Androgendeprivation bei hormonabhängigen PCa sind GnRH-Antagonisten. Im Gegensatz zu den bewährten GnRH-Agonisten supprimieren Antagonisten die Testosteronproduktion – und den PSA-Wert – ohne den anfänglichen Flare-up-Effekt, was die initiale Gabe von Antiandrogenen erspart.

Degarelix, das Mitte des Jahres als Firmagon® vom Unternehmen Ferring eingeführt wird, reduziert die Testosteronwerte bei über 96 % der Patienten nach drei Tagen auf Werte unterhalb der Kastrationswerte, langfristig im Mittel auf 0,08 ng/ml. Damit schnitt

die Substanz beim primären Endpunkt der Phase-III-Studie – Testosteron unterhalb des Kastrationswertes – nicht schlechter ab als das gängige Leuprorelin-Schema. Bei den 610 Patienten im Degarelix-Arm spiegelte sich die schnelle Absenkung des Testosterons auch in einem raschen Abfall des PSA-Wertes wider, der Unterschied zum Vergleichsarm war nach 14 Tagen bereits signifikant. Ob der Wegfall der „Minispikes“, die bei der Applikation von Agonisten auftreten, klinisch relevant ist, ist nach Worten von Prof. Kurt Miller (Berlin) unklar. Als Anzeichen für eine bessere Kontrolle der Skeletterkomplika-

tionen könnte die stabilere Absenkung der alkalischen Phosphatase unter Degarelix gewertet werden – ein Surrogat-Parameter, der bei metastasierten PCas oft mit einer Progression einhergeht. „Es muss sich allerdings noch zeigen, ob dies auch zu einem verlängerten Überleben führt“, sagte Prof. Peter Iversen (Kopenhagen).

In der zugelassenen Dosierung wird Degarelix zum Start der Behandlung als 240 mg Depot subkutan injiziert, danach genügt eine monatliche Erhaltungsdosis von 80 mg. Eine Dreimonats-Zubereitung ist in Entwicklung.

Die neue Substanz wurde bisher bei 2 000 Patienten eingesetzt. Zwölf Studien laufen in diesem Jahr noch an, insgesamt sind 23 geplant. **Le ◀**

Androgen-unabhängige Prostatakarzinome sind nicht hormon-insensitiv

Die systemische Androgen-Deprivation ist bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen lebensverlängernd. Fast alle Patienten entwickeln jedoch mit der Zeit Androgen-unabhängige Karzinome. Bei diesem komplexen Prozess sind klonale Selektion, die adaptive Aktivierung von Antiapoptose-Genen, die intrakrine Synthese von Androgenen und Wachstumsfaktoren involviert.

Die intraprostatatischen Androgenspiegel bleiben auch unter Hormonablation hoch, da die Karzinomzellen selbst

Androgene produzieren. Der Terminus „hormonrefraktäres PCa“ ist daher so nicht haltbar – die Progression wird durch die de novo synthetisierten Steroide (einschließlich Progesteron und DHT) vorangetrieben.

In der Forschung wird deshalb sowohl auf Substanzen gesetzt, die die Androgen-Synthese hemmen als auch auf potente Antagonisten des Androgenrezeptors (AR). Dr. Martin Gleave (Vancouver) erwartet Fortschritte bei zielgerichteten Therapien ähnlich wie

beim Nierenzellkarzinom. Diesbezüglich sind der AR-Antagonist Abirateron und OGX-427, ein Antisense-Oligonukleotid, das die Expression eines Hitzeschockproteins (Hsp27) in Karzinomzellen supprimiert, in der klinischen Entwicklung. Zusätzliche Hoffnungen ruhen auf dem Prinzip der VEGF-Hemmung mit Bevacizumab und Sunitinib als Kinasehemmer.

In Phase II wird bereits geprüft, ob eine Chemotherapie mit Docetaxel durch die Kombination mit einem Clusterin-Blocker wirkungsvoller ist als die Taxan-Therapie alleine. Clusterin ist ein Stress-induziertes, multifunktionelles Chaperonmolekül. **Le ◀**

Testosteron nach PCa: In ausgewählten Fällen offenbar sicher

Noch sind es wenige Studien mit relativ kleinen Fallzahlen – aber bisher scheint die Testosterontherapie bei ausgewählten hypogonadalen Männern mit kurativ behandeltem Prostatakarzinom keine negativen Folgen zu haben.

Wie Prof. Michael Zitzmann (Münster) darlegte, sind weder Rezidive noch die Progression eines Residualtumors beschrieben. Die jüngste Studie umfasst 57 US-Patienten, die über durchschnittlich 36 Monate Testosteron erhielten. Die Nachbeobachtungszeit schwankte in weiten Grenzen zwischen einem und 99 Monaten und betrug im Mittel 13 Monate. Alle Männer wiesen Serum-Testosteronwerte von <300 ng/dl und hypogonadale Symptome auf. In der re-

trospektiven Untersuchung zeigte sich unter der Therapie ein Anstieg des Testosterons auf Normwerte – aber kein Anstieg der PSA-Werte. In keinem Fall wurde ein biochemischer PSA-Anstieg dokumentiert. Die Behandlung war ausschließlich Männern vorbehalten, bei denen die Chirurgie-Präparate negative Ränder gezeigt hatten, keine Lymphknoten-Beteiligung, ein Stadium T2 oder niedriger und die postoperativ ein nicht detektierbares PSA aufweisen.

Die Behandlung bei ehemaligen PCa-Patienten wird seit Jahren kontrovers diskutiert. In der Karzinomtherapie vermindert die Reduktion des Serum-Testosterons den PSA-Wert und bewirkt die zeitlich begrenzte Regression ei-

nes PCa „Das ist jedoch kein Beweis dafür, dass Testosteron ein PCa induzieren kann“, betonte der Referent. Tatsächlich scheinen bei PCa-Patienten niedrige Testosteronspiegel im Serum assoziiert zu sein mit einem höheren Gleason-Score.

Verschiedene Untersuchungen legen nahe, dass die Gabe von Testosteron bei symptomatischen hypogonadalen Männern die PCa-Inzidenz nicht erhöht, überzeugend ist für Zitzmann dabei eine Metaanalyse. Nachdem in einer Studie durch die Substitution zwar die Serumspiegel normalisiert, aber die intraprostatatischen Testosteronspiegel nicht beeinflusst wurden, scheint die „Sättigungsgrenze“ in der Prostata ganz erheblich niedriger zu liegen und normale Testosteronspiegel keinen weiteren Einuss zu haben. Eine Bestätigung dieser Hypothese steht allerdings aus. *Le ◀*

Frakturrisiko bei Androgen-Deprivation

Androgen-Deprivation geht über die Aktivierung von Osteoklasten mit einem erhöhten Verlust an Knochenmasse und gesteigerten Frakturrisiko einher. Dies ist durch die Gabe eines humanen Antikörpers signifikant zu reduzieren, wie Matthew R. Smith (Boston) zeigte.

Mit Denosumab wurde Placebo-kontrolliert bei nicht-metastasiertem PCa eine signifikant erhöhte Knochendichte im Skelett festgestellt. Die Gabe von zweimal jährlich 60 mg der Substanz über drei Jahre reduzierte die Rate vertebraler Frakturen um 61 % gegenüber Kontrollen. Alle Männer waren ange-

wiesen, ausreichend Kalzium und Vitamin D zuzuführen.

Denosumab blockiert die Entwicklung von Osteoklasten spezifisch durch die Inhibition eines Rezeptor-Aktivators des NF- κ B-Liganden (RANKL). Dieser ist verantwortlich für den Osteoklastenvermittelten Knochenverlust bei Osteoporose, rheumatoider Arthritis, Knochenmetastasen und Karzinom-induziertem Verlust an Knochenmasse. *Le ◀*

Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Bei der BPH ist seit einigen Jahren klar, dass 5-Alpha-Reduktasehemmer den Progress der Erkrankung aufhalten, während Alpha-Blocker zu einer raschen Reduktion der Symptome führen. Führende Experten wie Prof. Claus Roehrborn (Dallas) empfehlen deshalb ein risikoadaptiertes BPH-Management, das bei mittelschweren und schweren Symptomen und großen Prostatatae die Kombination beider Substanzklassen umfasst. Dieses Prin-

zip wird aktuell in der Combat-Studie mit Dutasterid (Avodart[®]) und Tamsulosin überprüft.

Die Therapie der BPH-bedingten Miktionsbeschwerden mit Botulinustoxin A dagegen ist zwar vielversprechend, aber die Datenlage reicht bei weitem nicht für einen klinischen Einsatz, erklärte Prof. Walter Artibani aus Padua. In der Urologie ist die intravesikale Gabe bei der Behandlung von Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie etabliert, Erfolge sind

auch bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen und neurogener Detrusorüberaktivität dokumentiert.

Bei neurogenen Miktionsstörungen zeigte sich das Neurotoxin bei rund 600 Patienten hinsichtlich der täglichen Inkontinenzepisoden, der Kontinenzraten zwischen dem Selbstkatheterismus und der urodynamischen Parameter als effektiv. Dadurch inspiriert, wurde das Neurotoxin auch Patienten mit BPH-bedingten Miktionsbeschwerden injiziert. Die intraprostatatische Applikation scheint laut Artibani die Symptome und den Harnuss zu verbessern. *Le ◀*

Neuroendokrine Tumoren: Studien belegen Kontrolle des Tumorwachstums mit Sandostatin® LAR® sowie hohe Wirksamkeit des oralen mTOR-Inhibitors RAD001

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind sehr seltene Krebserkrankungen. Seit kurzem wurde ein deutlicher Anstieg der Inzidenz festgestellt. Verbesserte diagnostische Methoden sind eine wesentliche Ursache für den Inzidenzanstieg. Da NET häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, sind sie dann meist nicht mehr operabel und ihre Therapie gilt als schwierig. Heute geht man von einer Neuerkrankungsrate von 2 bis 5 pro 100 000 aus, das entspricht 1 600–4 000 Fällen in Deutschland pro Jahr.

Die in München auf einer Pressekonferenz vorgestellten Daten einer Interimsanalyse der in Deutschland durchgeführten PROMID*-Studie, zeigen dass Somatostatin-Analogon Octreotid LAR (Sandostatin® LAR® Monatsdepot) verlängert signifikant die Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit gut differenzierten NET des Mitteldarms.

Auch mit dem oralen mTOR-Inhibitor RAD001 gelingt es sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Octreotid LAR das Tumorwachstum bei den meisten Patienten mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) zu kontrollieren, wie die RADIANT**-1-Studie und weiterer Studien belegen.

Antiproliferativer Effekt von Octreotid LAR nachgewiesen

Sechs Monate nach Beginn der Behandlung mit dem Somatostatin-Analogon Octreotid LAR reduzierte sich das Risiko der Krankheitsprogression bei Patienten mit gut differenzierten metastasierten NET des Mitteldarms signifikant um 66 % im Vergleich zu Placebo ($p = 0,000072$), wie die Interimsanalyse der placebokontrollierten, randomisierten, prospektiven Phase IIIb-Studie PROMID zeigt. Octreotid LAR verlängert das progressionsfreie Überleben signifikant von sechs Monaten unter Placebo auf median 14,3 Monate ($p=0,000072$). Somit er-

reichte diese Studie ihren primären Endpunkt bereits in der Interimsanalyse.

Außerdem wurde nach sechs Monaten eine Tumorkontrolle (Stable disease, SD und Partial response, PR) bei 69 % der Patienten in der Octreotid LAR-Gruppe vs. 39,5 % unter Placebo beobachtet. Eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) wurde bei 66,7 % im Verumarm (vs. 37,2 % unter Placebo) ermittelt. Dieses Kriterium kennzeichnet die antiproliferative Wirkung des Somatostatin-Analogons. Besonders gut sprachen Patienten mit kleiner und mittlerer Tumormasse in der Leber (≤ 10 %) auf die Behandlung an: Bei ihnen verlängert sich die Zeit bis zur Tumorprogression auf 27,1 Monate (vs. 7,2 Monate unter Placebo, $p < 0,0001$). Daten zum Gesamtüberleben können bislang noch nicht erhoben werden.

Der größte klinische Nutzen wurde bei neu diagnostizierten Patienten mit nur wenigen Lebermetastasen (hepatische Tumormasse < 10 %) beobachtet. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühen Behandlung, berichtete Prof. Arnulf (München).

mTOR-Inhibition: Zielgerichtete Wirksamkeit bei NET

In dem größten jemals bei neuroendokrinen Tumoren aufgelegten Studienprogramm RADIANT werden Wirksamkeit und Sicherheit des oralen mTOR-Inhibitors RAD001 bei NET evaluiert. Der Wirkstoff hemmt kontinuierlich das mTOR-Protein, einen zentralen Regulator von Zellteilung, Zellproliferation und Angiogenese.

RAD001 (Everolimus), ein oraler Inhibitor von mTOR, ist eine noch in der Entwicklung befindliche Wirksubstanz, die in der Anwendung bei einer Vielzahl von Tumorarten untersucht wird. In Krebszellen hemmt RAD001 mTOR, ein Protein, das als zentraler Regulator der Tumorzellteilung, des Tumorzellstoffwechsels und des Blutgefäßwachstums wirkt. Der Wirkstoff muss einmal täglich eingenommen wer-

den und ermöglicht eine kontinuierliche Hemmung des Proteins. Die europaweite Zulassung des Wirkstoffs für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wurde beantragt. *Red.* ◀

Quelle: Pressegespräch „Sandostatin® LAR® und RAD001: zwei starke Substanzen in der NET-Therapie“ am 26. Februar 2009 in München. Veranstalter: Novartis Oncology

* PROMID - Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective Randomized Study of the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors

** RADIANT – RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors

Novartis-Preis „Junge Endokrinologie“ 2009 honoriert die Erforschung einer kombinierten immunliposomalen Tumorthherapie

Für ihre Arbeit zur Entwicklung einer neuen, gegen den IGF1-Rezeptor gerichteten immunliposomalen Tumorthherapie erhielt Diplom-Biologin Constanze Hantel (München) den von der Novartis Pharma mit 10 000 Euro dotierten Preis „Junge Endokrinologie“. Die Jury, die sich aus Vorstandsmitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie sowie einem Vertreter der Novartis Pharma GmbH zusammensetzt, wählte aus den eingereichten Bewerbungen die Arbeit „Anti-IGF1 receptor immunoliposomes: A single formulation combining two anti-cancer treatments with enhanced therapeutic efficiency“ der Biologin. Die Kombination von liposomalem Doxorubicin mit anti-IGF1-Rezeptor gerichteter Therapie zeigt Wirksamkeit auf neuroendokrine Tumorzellen in vitro und in vivo.

Der Insulin-like growth factor (IGF) spielt eine Schlüsselrolle bei der Zellproliferation und Tumorgenese in einer Vielzahl humaner Tumoren. Jüngste Studien lassen darauf schließen, dass eine erhöhte therapeutische Effizienz anti-IGF1-Rezeptor gerichteter Therapien durch eine kombinierte Gabe von Zytostatika erreicht werden kann. *Red.* ◀

Quelle: Novartis Pharma



Prof. Dr. med.
Kurt Miller
(Berlin)

Die Erweiterungsstudie REACT: Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erhalten Zugang zur effektiven Therapie mit RAD001

Interview mit Prof. Dr. Kurt Miller, Charité Berlin

Professor Miller, Sie sind Leiter der REACT-Studie in Deutschland. Wie kam es zu diesem Expanded Access Program?

In einer Interimsanalyse der Phase-III-Studie RECORD-1 bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) konnte die Wirksamkeit von RAD001 nachgewiesen werden. Durch den Abbruch dieser Studie hatten Patienten die Möglichkeit, aus dem Placebo-Arm in den Verumarm zu wechseln. Mit dem Expanded Access Program (EAP) kann dieser Wirkstoff für die Second-Line-Therapie bei mRCC über die an den bisherigen Studien beteiligten Zentren hinaus, Kliniken zur Verfügung gestellt werden. Somit kann RAD001 einer größeren Population von Patienten mit mRCC bis zur Erteilung der Zulassung angeboten werden. Mittels der open-

label, multizentrischen erweiterten Zugangsstudie REACT werden zudem weitere Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von RAD001 evaluiert.

Die Zulassung für RAD001 bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wird 2009 erwartet. Was ist neu an diesem Wirkstoff und was unterscheidet ihn von bereits zugelassenen Substanzen?

Seit 2006/2007 gab es mit der Zulassung mehrerer neuer zielgerichteter wirkender Substanzen große Fortschritte in der RCC-Therapie. RAD001 ist der erste oral verfügbare mTOR-Inhibitor, der zurzeit klinisch geprüft wird. Die bereits zugelassenen Substanzen Sunitinib und Sorafenib hemmen in der Regel speziell den VEGF-Rezeptor, teilweise auch den PDGF-Rezeptor oder inhibieren die RAF-Kinase. Ihrer Wirksamkeit liegt somit ein anderer Mechanismus als den mTOR-Inhibitoren zugrunde. RAD001 schließt eine derzeitige Behandlungslücke und wird als Second-Line-Therapieoption Patienten mit mRCC nach Versagen von Sunitinib oder Sorafenib angeboten. Die orale Verfügbarkeit, die gute Wirksamkeit und das niedrige Nebenwirkungsprofil sind charakteristisch für diesen mTOR-Inhibitor.

Zurück zum EAP, was sind die Studienziele von REACT? Und

welche Bedeutung hat das Programm aus Ihrer Sicht für Arzt und Patient?

Diese Studie ist für alle eine Gewinn-situation: Für den Arzt, der das Präparat verabreicht, für den Patienten, der die Therapie erhält und für die Studienleiter. Durch die REACT-Studie kann RAD001 auch in Kliniken, die nicht an der Zulassungsstudie beteiligt waren, als Therapie eingesetzt werden. Dadurch können wir unseren Patienten eine wirksame Therapie schon vor der Zulassung offerieren. So ist es aber auch möglich, dass wir im Rahmen des Studienprotokolls zum Beispiel umfangreiche Erfahrungen im Nebenwirkungsmanagement unter der oralen Substanz sammeln können. Dies erleichtert enorm den Praxiseinsatz nach erfolgter Zulassung. Mit dem angestrebten Einschluss von 1 000 Patienten werden weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von RAD001 erhoben.

Wie gestaltet sich der bisherige Studienverlauf?

Die Studie verläuft planmäßig. In Deutschland beteiligen sich inzwischen 50 Studienzentren an diesem EAP. Seit Jahresbeginn 2009 wurden weitere Zentren im Bundesgebiet initiiert und über 100 Patienten konnten bisher von der neuen Therapieoption in Deutschland profitieren. Weltweit wurden bisher circa 400 Patienten in dieses Studienprogramm eingeschlossen.

Was ist ein Expanded Access Program?

- Expanded Access Programme erfüllen formal die Kriterien einer klinischen Studie.
- Der in einer klinischen zulassungsrelevanten Studie positiv geprüfte Wirkstoff wird einer breiten Patientengruppe zur Verfügung gestellt. Somit kann der Wirkstoff vor der Zulassung Patienten als Therapieoption angeboten werden.
- Mit einem EAP werden weitere Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit des Wirkstoffs evaluiert.

Wo kann man sich über das EAP informieren?

Informationen zu RAD001, beispielsweise zum Wirkmechanismus dieses oralen mTOR-Inhibitors, bietet die Internetseite „www.targetmtor.de“. Auch die am EAP teilnehmenden Studienzentren finden Interessierte auf dieser Seite. Die Webseite der Selbsthilfe-Gemeinschaft „Lebenshaus e.V.“ „www.daslebenshaus.org“ informiert unter anderem über Nierenkrebs und seine Behandlungsmöglichkeiten.

Welche persönlichen Erfahrungen haben Sie mit RAD001 im Rahmen des EAPs gesammelt?

Der mTOR-Inhibitor RAD001 ist nebenwirkungsarm, insbesondere im Vergleich beispielsweise zu den VEGF-Inhibitoren. Daher gestaltet sich das Nebenwirkungsmanagement unter diesem mTOR-Inhibitor relativ

einfach. Für die Patienten verbessert sich die Lebensqualität enorm, da ein Arztbesuch durch die orale Verfügbarkeit von RAD001 meist nur im Rahmen der regelmäßigen Kontrolle notwendig ist.

Wie schätzen Sie persönlich den Stellenwert der neuen Therapieoption ein und welchen Nutzen sehen Sie für Patienten?

Zum ersten Mal steht mit RAD001 ein oral applizierbarer Wirkstoff für die Second-Line-Therapie beim mRCC nach Versagen der Behandlung mit Sunitinib oder Sorafenib zur Verfügung. Es wird nun geprüft, ob RAD001 mit anderen zielgerichteten Therapien kombiniert werden kann, um das Überleben bei mRCC weiter zu verlängern. So sind zum Beispiel Studien in Vorbereitung, in denen die Kombination von RAD001 mit dem VEGF-Hemmer Avastin® und

ebenso die Therapiesequenz untersucht werden sollen. Außerdem wird in der RECORD-3 Studie die Wirksamkeit von RAD001 in der First-Line-Therapie evaluiert. *Red.* ◀

Ansprechpartner für das Expanded Access Program LKP: Prof. Dr. Kurt Miller, Charité Campus Benjamin Franklin Universitätsmedizin Berlin, Urologische Klinik mit Hochschulambulanz, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

RECORD: **R**Enal **C**ell cancer treatment with **O**ral **R**AD001 given **D**aily

REACT: RAD Expanded Access Clinical Trial – in RCC

mTOR: mammalian Target of Rapamycin

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

PDGF: Platelet-derived Growth Factor

IMPRESSUM

andrologien.info

7. Jahrgang 2009
www.andrologien.info

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Verlag:

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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Lektorat:

Maria Weber

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom
01. Januar 2009

Druckauflage: 4 500

(IVW-geprüft 1. Quartal 2009)



Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen
Erscheinungsweise:
6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

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

ISSN: 1611-8790

Anzeige